

Диагностический скрининг риска церебрального венозного тромбоза у пациенток молодого возраста, принимающих оральные контрацептивы

М. В. Путилина, Н. В. Теплова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Церебральный венозный тромбоз редко диагностируется у молодых пациенток – примерно 3–4 случая на миллион человек в общей популяции. Вероятно, это связано с тем, что клинические проявления ЦВТ неспецифичны и варьируют от изолированных головных болей до отдельных неврологических симптомов. С другой стороны, выявление этой патологии затруднено из-за недостаточной осведомленности врачей о диагностическом скрининге факторов риска. В последние годы на первый план выходят факторы риска, связанные с нарушениями в свертывающей системе крови (генетически обусловленные и приобретенные коагулопатии) и изменениями в сосудистой стенке, особенно у пациенток женского пола, применяющих оральные контрацептивы. Однако назначение этой группы лекарственных средств проходит без учета риска развития сосудистых осложнений, таких как тромбоз церебральных вен, поэтому концепция первичной настороженности у подростков с нарушениями менструального цикла и женщин репродуктивного возраста при назначении гормональных препаратов должна базироваться на тщательном скрининге на изменения свертывающей системы организма. Концепция первичной настороженности при назначении гормональных препаратов должна базироваться на тщательном скрининге на врожденные или приобретенные изменения свертывающей системы организма. Значимыми генетическими мутациями для диагностики считаются Лейденская и F2-протромбина G20210A, метилентетрагидрофосфатредуктазы (МТГФР), ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-1), фактора VII, гликопротеина (GP IIIa), дефицит протеинов C, S и антитромбина. Целесообразно в скрининг включать определение витаминов группы B. У небеременных женщин фолатный дефицит может обнаруживаться только в эритроцитах, при норме в плазме. При обнаружении у пациента любой мутации необходимо обследование его ближайших родственников для уточнения их генетического профиля и своевременного применения мер профилактики в отношении тромбозов, рекомендуется замена оральных контрацептивов другими способами контрацепции. Если в анамнезе ранее имели место тромбозы, показано пожизненное лечение антикоагулянтами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: факторы риска, генетические мутации, коагулопатии, фактор Лейдена, F2-протромбин, гликопротеин, протеины C, S, антитромбин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic screening for risk of cerebral venous thrombosis in young patients taking oral contraceptives

M. V. Putilina, N. V. Teplova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Cerebral venous thrombosis is rarely diagnosed in young patients, approximately 3–4 cases per a million people in the general population. This is probably due to the fact that the clinical manifestations of CVT are nonspecific and vary from isolated headaches to individual neurological symptoms. On the other hand, the detection of this pathology is difficult due to the lack of awareness of physicians about the diagnostic screening of risk factors. In recent years, risk factors associated with disorders in the blood coagulation system (genetically determined and acquired coagulopathy) and changes in the vascular wall have come to the fore, especially in female patients using oral contraceptives. However, the prescription of this group of drugs does not take into account the risk of developing vascular complications, such as cerebral vein thrombosis, so the concept of primary vigilance in adolescents with menstrual irregularities and women of reproductive age when prescribing hormonal drugs should be based on careful screening for changes in the coagulation system. The concept of primary vigilance in the appointment of hormonal drugs should be based on careful screening for congenital or acquired changes in the coagulation system of the body. Significant genetic mutations for diagnosis are Leiden and F2-prothrombin G20210A, methylenetetrahydrophosphate reductase (MTHFR), plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, glycoprotein (GP IIIa), deficiency of proteins C, S, and antithrombin. It is advisable to include the determination of vitamins B in screening. In non-pregnant women, folate deficiency can only be detected in erythrocytes, while normal in plasma. If any mutation is found in a patient, it is necessary to examine his next of kin to clarify their genetic profile and timely use of preventive measures against thrombosis, it is recommended to replace oral contraceptives with other methods of contraception. If a history of thrombosis has previously occurred, lifelong treatment with anticoagulants is indicated.

KEYWORDS: risk factors, genetic mutations, coagulopathy, Leiden factor, F2-prothrombin, glycoprotein, proteins C, S, antithrombin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) редко диагностируется у молодых пациенток – примерно 3–4 случая на миллион человек в общей популяции [1]. Вероятно, это связано с тем, что клинические проявления

ЦВТ неспецифичны и варьируют от изолированных головных болей до отдельных неврологических симптомов, судорог или комы [2]. С другой стороны, выявление этой патологии затруднено из-за недостаточной

осведомленности врачей о диагностическом скрининге факторов риска. Ранее основными этиологическими факторами церебральных венозных тромбозов считались инфекционно-воспалительные процессы придаточных пазух носа, отиты, мастоидиты, менингиты, септические состояния, инфекции мягких тканей лица. Но в последние годы на первый план выходят состояния, так или иначе связанные с нарушениями в свертывающей системе крови (генетически обусловленные и приобретенные коагулопатии) и изменениями в сосудистой стенке, особенно у пациентов женского пола, применяющих оральные контрацептивы (содержащие дезогестрел или гестоден) [3]. По данным АНА/ААА 2011 года, в ряду протромботических факторов церебрального венозного синустромбоза (ЦВСТ) с высокой доказательностью и сильной причинно-следственной ассоциацией оказались тромбофилии наследственной этиологии, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, использование оральных контрацептивов [4, 5]. Прием ряда лекарственных препаратов может служить триггером ЦВТ [6, 7].

Тромбофилия (генетическая и приобретенная) – наиболее частая причина церебральных венозных тромбозов и инфарктов [5, 6]. В 2013 году J. Heit в руководстве *Consultative Hemostasis and Thrombosis* привел следующую классификацию тромбофилии (или признаков, ассоциированных с ней), включающей как те или иные нарушения в системе гемостаза, так и большое число патологических состояний, а также последствий медикаментозного лечения [5]. Пандемия новой коронавирусной инфекции спровоцировала развитие коагулопатий с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) – гипокоагуляционной формой аутоиммунной гематогенной тромбофилии с гиперактивацией иммунной системы, возможной вирусной этиологии с циркуляцией в крови антител класса IgG или IgM [7]. Нарастание частоты встречаемости антифосфолипидного синдрома отмечено при некоторых воспалительных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, в том числе COVID-19, злокачественных новообразованиях, на фоне приема лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, психотропных средств и проч.) [8, 9]. АФС характеризуется политромботическим синдромом, привычным невынашиванием беременности или бесплодием, аллергией к лекарственным препаратам (хинидин, гидралазин, фенотиазин) [10].

В последние годы во всем мире отмечается рост дисменореи среди подростков [11]. Для коррекции этого состояния в гинекологической практике используют оральные контрацептивы. Однако назначение этой группы лекарственных средств проходит без учета риска развития сосудистых осложнений, таких как тромбоз церебральных вен и венозный инфаркт головного мозга [12].

Таким образом, концепция первичной настроженности у подростков с нарушениями менструального цикла и молодых женщин репродуктивного возраста при назначении гормональных препаратов должна базироваться

на тщательном скрининге на врожденные или приобретенные изменения свертывающей системы организма.

Показания к скринингу

Особенно пристального внимания заслуживают молодые пациентки и подростки с жалобами на впервые возникшую интенсивную, плохо поддающуюся лечению головную боль (или в анамнезе), наличием изменений на глазном дне (застойные, отечные, гиперемизированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне). В таких случаях крайне важен тщательный сбор анамнеза, в частности определение инфекционного процесса, черепно-мозговой травмы, венозного тромбоза любой локализации, использования лекарственных препаратов (особенно гормональных), способных провоцировать развитие гиперкоагуляционного состояния, семейный анамнез.

Абсолютными показаниями к скринингу риска ЦВТ при приеме оральных контрацептивов являются:

- подозрение на антифосфолипидный синдром;
- выявление тромбоза в молодом возрасте (до 40 лет);
- тромбоз любой локализации в анамнезе;
- планирование беременности при наличии ближайших родственников, перенесших тромбоз;
- семейный анамнез тромбофилии или АФС;
- привычное невынашивание беременности;
- наличие генетических мутаций и гипергомоцистеинемии (тромбофилия, гетерозиготные полиморфизмы генов: протромбина G20210A, МТГФР, PAI-I, фактора VII, ГП IIIa).

Относительные показания:

- повышенный и пониженный вес;
- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- перенесенная коронавирусная инфекция.

Значимыми генетическими мутациями для диагностики тромбофилии считаются: Лейденская и F2- протромбина G20210A, метилентетрагидрофосфатредуктазы (МТГФР), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), фактора VII, гликопротеина (ГП IIIa) [5]. В связи с тем, что процент пациентов с врожденными генетическими мутациями увеличивается, актуально и целесообразно обратить пристальное внимание на факторы риска развития и клинические признаки у подростков [13]. В первую очередь необходимо исключить врожденную тромбофилию, генные мутации V фактора Лейдена и протромбина G20210A, дефицит протеинов C, S и антитромбина. Подростки с генотипом 677ТТ склонны к развитию витаминдефицитного состояния по фолиевой кислоте. Целесообразно в скрининг включать определение витаминов группы В. У носителей данного полиморфизма повышен риск послеоперационной смерти вследствие тромбоземболии. У небеременных женщин, гомозиготных по данному аллелю, фолатный дефицит может обнаруживаться только в эритроцитах, а уровень фолатов в плазме может быть не нарушен.

Алгоритм лабораторного скрининга

Лабораторный скрининг должен включать определение (см. табл.):

- 1) при подозрении на врожденные тромбофилии, связанные с физиологическими антикоагулянтами:
 - антитромбина III,
 - кофактора гепарина II,
 - протеина С,
 - протеина S;
- 2) при тромбофилиях аутоиммунного и инфекционно-иммунного генеза (при АФС, иммунных тромбозах, системных иммунных заболеваниях [болезнь Бехчета], гипертрофической кардиомиопатии, затяжном иммунном эндокардите):
 - скрининг основных заболеваний;
- 3) при тромбофилиях, связанных с изменениями факторов свертывания:
 - аномалия фактора V (мутация Лейдена),
 - мутации протромбина G 20210A,
 - дефицита фактора XII (прекалликреина),
 - дисфибриногенемии;
- 4) при тромбофилиях, связанных с повышением или активацией плазменных факторов свертывания:
 - факторы свертывания VIII, VII, XI, IX, XIII.

Важно учитывать, что при лечении пациентов с дефицитом протеина С непрямыми антикоагулянтами у них могут возникнуть некрозы кожи в результате рикошетных тромбозов.

Для подтверждения диагноза АФС предложены лабораторные критерии [14, 15]:

- наличие волчаночного антикоагулянта (ВА);
- наличие антител к кардиолипину (аКЛ) класса IgG или IgM в среднем или высоком титре (более 40 фосфолипидных единиц ФЕ или в титре, превышающем 99 процентиль) при использовании метода иммуноферментного анализа ИФА (ELISA); 1 ФЕ равна 1 мкг антитела;
- наличие антител к бета-2-гликопротеину классов IgG и (или) IgM в титре, превышающем 99 процентиль, при использовании метода ИФА.

В последние годы в клинической практике часто встречаются случаи, напоминающие по клинической картине АФС, но негативные по «стандартным» лабораторным критериям (серонегативный АФС). Диагностика АФС у таких пациентов особенно сложна. Следует отметить, что действующие критерии АФС основаны преимущественно на мнении специалистов, а не на доказательствах исследований, поэтому к ним стоит относиться критически. При наличии у пациента клинических проявлений АФС необходимо назначить анализы на дополнительные антифосфолипидные антитела, не входящие в принятые критерии [16–18]:

- антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу;
 - АФА (антифосфолипидные антитела) класса IgA.
- В настоящее время учитываются только аутоантитела

классов IgG и IgM. Антитела класса IgA не принимаются во внимание. С другой стороны, показано, что АФА класса IgA также увеличивают риск тромбоза;

- антитела к аннексину V.

Пациентов с ЦВТ и установленной наследственной тромбофилией следует обследовать на предмет выявления тромбоза глубоких вен, который является показанием для проведения, в зависимости от клинических и гематологических показателей, краткосрочной или длительной антикоагулянтной терапии (класс I, уровень доказательности A).

У пациентов с рецидивами тромботических осложнений в анамнезе можно рассмотреть вопрос о длительной антикоагулянтной терапии (класс IIb, уровень доказательности C). В отсутствие венозного тромбоза целесообразно длительное применение антикоагулянтов или антитромбоцитарной терапии (класс IIa, уровень доказательности C) [5, 6].

Лечение венозного инфаркта головного мозга, индуцированного приемом гормональных контрацептивов у молодых пациентов с врожденной тромбофилией

При обнаружении у пациента любой мутации необходимо обследование его ближайших родственников для уточнения их генетического профиля и своевременного применения мер профилактики в отношении тромбозов, рекомендуется замена оральных контрацептивов другими способами контрацепции. Если в анамнезе ранее имели место тромбозы, показано пожизненное лечение антикоагулянтами. При наступлении беременности назначаются антикоагулянты до родов.

Таблица
Классификация тромбофилии
(адаптировано по Garcia – Horton, 2017 [6])

Врожденные (семейные или первичные) тромбофилии	
Мутация	Степень доказательств
Дефицит антитромбина III Дефицит протеина С Дефицит протеина S АПС-резистентность Мутация фактора V Лейден Мутация протромбина (20210A) Гомоцистеинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина	Безусловно подтвержденные данные
Стойкое увеличение концентрации и (или) активности факторов свертывания крови: фибриногена, факторов II, VIII, IX или XI Дисфибриногенемия Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия Серповидно-клеточная анемия	Подтвержденные данные
Снижение уровня витамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA) Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1)	Слабые подтвержденные данные
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) Повышенный уровень активированного тромбина ингибитора фибринолиза (TAFI)	Нет подтверждающих данных

Ведение пациентов с артериальными и (или) венозными тромбозами, не набирающих критериев для достоверного АФС (серологические маркеры в низких уровнях), не отличается от ведения негативных больных с подобными тромботическими исходами (уровень доказательства 1С). Данные системного обзора свидетельствуют, что пациенты с венозным тромбозом и АФА, даже если не набирают лабораторные критерии для диагноза АФС, их лечение антикоагулянтами не отличается от ведения больных с тромбозами, не связанными с титрами АФА [5, 18, 19]. Обычно вначале назначаются гепарины – нефракционированный (обычный), или низкомолекулярные, или пентасакхариды с последующим переводом на прием антагонистов витамина К (АВК) (варфарин).

Несмотря на проведение антикоагулянтной терапии варфарином (с поддержанием среднеинтенсивного уровня гипокоагуляции [2,0–3,0] и даже высокого уровня [выше 3,0]), у некоторых больных отмечаются рецидивы тромбозов. Согласно последним рекомендациям по ведению подобных пациентов альтернативой длительного приема варфарина является назначение низкомолекулярных гепаринов [18, 20]. Больные, получавшие длительно подобную терапию, не имели рецидива тромбоза. В то же время все антикоагулянты, используемые многие годы, имеют ряд побочных действий и далеки от «идеальных» антикоагулянтов. Предполагается, что новые антикоагулянты с селективной точкой приложения на факторы свертывания будут более эффективными и безопасными по сравнению с гепаринами и варфарином [21, 22]. Хотя основным препаратом является гепарин (его эффективность доказана в контролируемых исследованиях), в последние годы широко используются низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин. Достоинствами НМГ, по сравнению с гепарином, являются меньшая частота геморрагических осложнений, крайне редкое развитие тромбоцитопении, более продолжительное действие, высокая биодоступность, отсутствие необходимости частого лабораторного контроля. Лечебная доза эноксапарина составляет 1 мг на 1 кг массы тела больного 2 раза в сутки. Далее рекомендован переход на оральные антикоагулянты (варфарин, дабигатран, апиксабан). Эти новые препараты, в настоящее время одобренные или находящиеся в испытании, для лечения и профилактики венозного тромбоза действуют непосредственно на активный участок тромбина (прямой ингибитор тромбина) дабигатран этемзилат и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан [23, 24].

До настоящего момента оптимальная длительность антикоагулянтной терапии остается дискуссионным вопросом. В большинстве рекомендаций при врожденной тромбофилии прием антикоагулянтов должен продолжаться не менее 6–12 месяцев. Более длительное назначение антикоагулянтов проводится у пациентов с двумя эпизодами тромбоза или одним эпизодом церебрального венозного тромбоза при наличии наследственной

тромбофилии [25, 26]. Проведение рандомизированных контролируемых исследований по лечению АФС этими препаратами экспертами считается целесообразным [27]. Подключение в лечение подобных больных гидроксихлорохина и статинов для коррекции дислипидемии считается оправданным [28].

Заключение

Учитывая, что вероятность развития ЦВТ у женщин молодого репродуктивного возраста, принимавших оральные контрацептивы (КОК), в семь раз выше, чем вероятность тромбозов у пациенток, их не использовавших, целесообразно перед назначением препаратов этой группы проводить диагностический скрининг на выявление факторов, предрасполагающих к изменению параметров коагуляции [29, 30]. Следует помнить, что на сегодняшний день нет четких убедительных доказательств относительной безопасности КОК третьего поколения по сравнению с КОК предыдущего поколения в отношении увеличения вероятности ЦВТ, поэтому пациенткам с факторами риска тромбозов рекомендуется выбирать негормональные методы контрацепции [31–35]. Особенно пристально надо обследовать пациенток, перенесших COVID-19 [36]. Ранний скрининг факторов риска позволит предотвратить развитие ЦВТ, в том числе у коморбидных пациенток [37–39].

Список литературы / References

- Devianne, Julia & Legris, Nicolas & Crassard, Isabelle & Bellesme, Celine & Béjot, Yannick & Guidoux, Celine & Pico, Fernando & Germainaud, David & Obadia, Michael & Rodriguez, Diana & Tuppin, Philippe & Kossorotoff, Manonelle & Denier, Christian. (2021). Epidemiology, Clinical Features, and Outcome in a Cohort of Adolescents with Cerebral Venous Thrombosis. *Neurology*. 97. 10.1212/wnl.00000000000012828.
- Wu, Shuwen & Li, Jun & Lin, Kunzhe & Fang, Yi & Lin, Feng & Li, Ziqi & Xu, Yongjun & Wang, Shousen. (2022). Predictive Factors for Early-Onset Seizures in Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Frontiers in Neurology*. 13. 10.3389/fneur.2022.842807y
- Bezgin T, Kaymaz C, Akbal Ö, Yilmaz F, Tokgözü HC, Özdemir N. Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jan; 24 (1): 100–106. DOI: 10.1177/1076029616672585. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27729560; PMCID: PMC6714624.
- Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D., Bushnell C.D., Cucchiara B., Cushman M., deVeber G., Ferro J.M., Tsai F.Y.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011; 42: 1158–1192. DOI: 10.1161/str.0b013e31820a8364.
- Heit John A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. John A. Heit. Consultative Hemostasis and Thrombosis: Third Edition. Elsevier Inc. 2013. P. 205–239.
- Garcia-Horton A, Kovacs MJ, Abdulrehman J, Taylor JE, Sharma S, Lazo-Langner A. Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices. *Thromb Res*. 2017 Jan; 149: 76–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.023. Epub 2016 Dec 1.
- Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
- Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
- Теплова Н.В. Вазилип в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *РМЖ* 2005; 13 (2): 94–96.
- Teplava N.V. Vasilip in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia. *RMJ* 2005; 13 (2): 94–96 https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/vazilip_v_lech-enii_ateroskleroza_i_giperlipidemiy
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019; 4: 7–14 DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
- Putilina M. V., Teplava N. V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *Medical Business*. 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152

10. Madison JA, Duarte-García A, Zuo Y, Knight JS. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome in adults and children. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Mar 13. DOI: 10.1097/bor.0000000000000702. [Epub ahead of print]
11. Уварова Е.В. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 186–193. Uvarova EV. Pathology of the reproductive system in childhood and adolescence. *Gynecology. National Guidelines. A brief edition*. Eds. Savelyeva GM, Sukhikh GT, Manukhina IB. M.: GEOTAR-Media. 2013; 186–193. (In Russ.)
12. Bernardine H Stegeman, Marcos de Bastos, Frits R Rosendaal, A van Hylckama Vlieg, Frans M Helmerhorst, Theo Stijnen, Olaf M Dekkers. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5298> (Published 12 September 2013). Cite this as: *BMJ* 2013; 347: f5298.
13. Sodavarapu S., Ali SW., Goyal M.. Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Bilateral Abducens Palsy in a Patient with Heterozygous Prothrombin G20210A Mutation. *Cureus*. 2019 Nov 11; 11 (11): e6124. DOI: 10.7759/cureus.6124.
14. Barbhaiya M, Zuliy S, Ahmadzadeh Y, Amigo MC, Avcin T, Bertolaccini ML et al. Development of New International Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome: Phase II Results [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/development-of-new-international-classification-criteria-for-antiphospholipid-syndrome-phase-ii-results/> Accessed January 24, 2020.
15. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 2010–2021. https://acforum-excellence.org/resource-center/resource_files/1176-2018-06-08-150213.pdf
16. Moore Gary W., Platon S, Hussain N, White D, Thomas W, et al. International multicenter, multiparameter study to validate Taipan snake venom time as a lupus anticoagulant screening test with ecarin time as the confirmatory test: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 19. 12 (2021): 3177–3192. DOI: 10.1111/jth.15438. Epub 2021 Oct 10. PMID: 34192404.
17. Katrien M. J. Devreese, Stéphanie Zuliy, Pier Luigi Meroni. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Journal of Translational Autoimmunity*. Volume 4, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100134>
18. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49 (3): 464–468. DOI: 10.1016/j.semarth.2019.04.009. Epub 2019 May 2. PMID: 31153708; PMCID: PMC7402528.
19. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>
Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2017; 117 (10): 122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>
20. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021 Mar; 19 (3): 607–616. DOI: 10.1111/jth.15082. Epub 2021 Feb 10. PMID: 32881236; PMCID: PMC8080439.
21. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141 (2 Suppl): e691s–736s. http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/1s
22. D'Ipollito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 6; 24 (4): 3195. DOI: 10.3390/ijms24043195. PMID: 36834614; PMCID: PMC9966557.
23. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27; 132 (13): 1365–1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30002145.
24. Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep; 21 (5): e487–e491. DOI: 10.7861/clinmed.2020-1008. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34493545; PMCID: PMC8439516. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8439516>
25. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Sztot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 12; 10 (10): CD012169. DOI: 10.1002/14651858.CD012169.pub3. PMID: 33045766; PMCID: PMC8094585.
26. Flumignan RL, Civile VT, Tinôco JDS, Pascoal PI, Areias LL, Matar CF, et al Anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 4; 3 (3): CD013739. DOI: 10.1002/14651858.cd013739.pub2. PMID: 35244208; PMCID: PMC8895460.
27. Hamulák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 2; 5 (5): CD012852. DOI: 10.1002/14651858.cd012852.pub2. PMID: 32358837; PMCID: PMC7195627.
28. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика atorvastatina – препарата тулипу больных с гиперлипидемией. *PMJ*; 2006; 14 (2): 122–126.
Teplova N. V., Evsikov E. M. Pharmacoeconomic efficiency of a new generic atorvastatin drug Tulip in patients with hyperlipidemia. *BC*; 2006; 14 (2): 122–126 https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/farmakoekonomicheskaya_effektivnosty_novogo_generika_atorvastatina_preparata_Tulip_u_b
29. Путилина М.В., Ермошкина Н.Ю., Сидельникова Л.В. Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов. *Медицинский алфавит*. 2020; 1 (11): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>
Putilina M. V., Ermoshkina N. Yu., Sidelnikova L. V. Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs. *Medical Alphabet*. 2020; 1 (11): 10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>
30. А.И. Федин, Н.Ю. Ермошкина, М.В. Путилина, Ю.Д. Васильев, М.Б. Козлов, Л.В. Сидельникова. Особенности клиники и диагностики церебральных венозных тромбозов. *Клиническая физиология кровообращения*. 2014; (1): 33–43. https://cfcc-journal.com/catalog/web/viewer.php?section_id=938&id=18300
A. I. Fedin, N. Yu. Ermoshkina, M. V. Putilina, Yu. D. Vasiliev, M. B. Kozlov, L. V. Sidelnikova. Features of the clinic and diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Clinical Physiology of Blood Circulation*. 2014; (1): 33–43. journal.com/catalog/detail.php?section_id=938&id=18300
31. D. Serfaty. Update on the contraceptive contraindications. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2019. V 48, S. P. 297–307, ISSN 2468-7847, <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.02.006>
32. Corinne La Vasseur, Suvi Neukam, Thomas Kartika, Bethany Samuelson Bannow, Joseph Shatzel, Thomas G. De Loughery. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management <https://doi.org/10.1002/rth2.12763>
33. Haverinen A, Kangasniemi M, Luiro K, Piltonen T, Heikinheimo O, Tapanainen JS. Ethinyl estradiol vs estradiol valerate in combined oral contraceptives – Effect on glucose tolerance: A randomized, controlled clinical trial. *Contraception*. 2021 Jan; 103 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.10.014. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098852.
34. Amoozegar F., Ronskley P. E., Sauve R., Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol*. 2015 Feb 2; 6: 7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3389/fneur.2015.00007.
35. Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (11): 65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>
Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2019; 119 (11): 65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>
36. Громова ОА, Торшин И.Ю., Семенов В.А., Путилина М.В., Чучалин А.Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120 (11): 11–21.
Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2020; 120 (11): 11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201111>
37. Sodavarapu S., Ali SW., Goyal M.. Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Bilateral Abducens Palsy in a Patient with Heterozygous Prothrombin G20210A Mutation. *Cureus*. 2019 Nov 11; 11 (11): e6124. DOI: 10.7759/cureus.6124.
38. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 71–79. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crsr470786300>
Putilina M. V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 71–79. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crsr470786300>
39. Semenov S. E., Moldavskaia I. V., Yurkevich E. A., Shatokhina M. G., Semenov A. S. Diagnosis of venous ischemic stroke. Part I (Clinical polymorphism). A review article. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 125–134. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-125-134.

Статья поступила / Received 17.05.23

Получена после рецензирования / Revised 20.05.23

Принята к публикации / Accepted 23.05.23

Сведения об авторах

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0002-7181-4680

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Путилина Марина Викторовна. E-mail: profput@mail.ru

About authors

Putilina Marina V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Teplova Nataliya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Putilina Marina V. E-mail: profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В., Теплова Н.В. Диагностический скрининг риска церебрального венозного тромбоза у пациенток молодого возраста, принимающих оральные контрацептивы. *Медицинский алфавит*. 2023; (14): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-7-11>.

For citation: Putilina M. V., Teplova N. V. Diagnostic screening for risk of cerebral venous thrombosis in young patients taking oral contraceptives. *Medical alphabet*. 2023; (14): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-7-11>.