

Богданова А.С.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ И ТРИГГЕРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ**ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35****Резюме.**

О склонности к патологическому тромбообразованию у детей говорят при наличии у них генов тромбофилий. Однако для формирования тромботического процесса необходим некий пусковой механизм. Известен целый ряд таких триггеров, достаточно хорошо изученных у взрослых пациентов, но среди детского населения информации мало. В статье приведен научный обзор по тромбофилии, представлены общие положения, освещены данные некоторых исследований российских и зарубежных авторов, акцент в статье сделан на тромботические состояния и триггеры у детей.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбоз, гены тромбофилий, триггеры тромбообразования, дети

Bogdanova A.S.

HEREDITARY THROMBOPHILIA AND TRIGGERS OF THROMBOTIC CONDITIONS IN CHILDREN**Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, Russia****Abstract.**

Children have thrombosis in the presence of thrombophilia genes. A trigger mechanism is needed for the thrombotic process. Triggers are known in adult patients, but there is little information in children. The article contains a scientific review on thrombophilia. The general provisions and data from some studies by Russian and foreign authors are described. The article focuses on thrombotic conditions and triggers in children.

Keywords: thrombophilia, thrombosis, thrombophilia genes, thrombosis triggers, children

Введение.

Тромботические осложнения встречаются в патогенезе многих заболеваний. У детей, в отличие от взрослых, частота встречаемости тромбозов невелика, однако ситуация наиболее трагична. На неонатальный период приходится около 12% из всех случаев тромбозов, встречающихся в педиатрии, а это далеко не маленький процент для такого короткого периода жизни человека; от 1 месяца до 10 лет тромбообразование фиксируются в 50%; от 10 до 18 лет – около 38% всех тромботических состояний у детей. Установлено, что около 70% всех случаев тромбозов обусловлены генетическими причинами – наследственной предрасположенностью (наличие генов тромбофилий), на фоне которой приобретенные факторы играют провоцирующую роль. К триггерным механизмам относят целый ряд состояний, активирующих систему гемостаза, при которых формируется избыточный процесс образования тромбов, и нет возможности у организма предотвратить фатальность ситуации.

Обсуждение.

Тромбофилия – состояние с повышенной склонностью к тромбозам, дебютирующим в молодом возрасте, при наличии отягощенного семейного анамнеза, и имеющее более выраженную степень тяжести тромбоза, которая не соответствует вызвавшим ее причинам, при этом отмечается склонность к рецидивированию [1]. Термин тромбофилия появился сравнительно недавно, около тридцати лет назад – в 1995 году, его предложила Всемирная организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) совместно с Международным обществом тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Впервые о склонности к тромбозам упоминалось еще в 1965 году О. Egeberg, описавшим наследственный дефицит антитромбина III (АТ-III) [2]. Позднее

были открыты другие формы тромбофилий: дефицит протеина С и S в 1981 и 1984 годах, в 90-х – мутация Лейден и протромбина G(20210)A, продолжается поступление информации о новых формах тромбофилий, например, гемоцистинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина, была описана в 2022 г. За все время исследований группа тромбофилий значительно расширилась. Единой классификации тромбофилий в мире на сегодня еще не существует [3–11]. В работах А.П. Момот имеется систематизация по факторам тромбогенного риска. К ним он относит постоянные (генетически обусловленные) и временные (вторичные, действующие в определенный промежуток времени) отклонения и индивидуальные особенности человека, способные в различных сочетаниях привести к развитию тромботической готовности и в последующем – к появлению тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов. Однако данное разделение является условным, так как множество тромбофилических состояний может иметь двойственную природу. Например, дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина, протеинов С и S, может иметь генетическую причину, а может быть следствием печеночной недостаточности, сепсиса, гемодиализа, химиотерапии и множества других заболеваний. Генетически обусловленные нарушения в системе гемостаза определяют термином “наследственная тромбофилия”. К ним относятся: лейденская мутация гена фактора V, мутация V617F гена янус-киназы 2 типа (JAK 2), полиморфизм G20210A гена протромбина, мутация Padua гена фактора IX, полиморфизм A1298C гена МТГФР, полиморфизм C10034T гена гамма-цепи фибриногена, полиморфизм Leu34Val гена фактора XIII, полиморфизмы генов: эндотелиального рецептора протеина С, протеина S, ингибитора протеин Z-зависимой протеазы, тромбомодулина, липопротеина(а), протеазы, расщепляющей фактор Виллебранда (ADAMTS13), калретикулина и другие. К тромбофилиям, которые связаны с высоким и очень высоким риском тромботических осложнений, сегодня относят наследственный дефицит АТ-III, дефицит протеинов С и S, гомозиготные формы мутации V фактора Лейден [FV A(1691)A], мутации гена протромбина [FII A(20210)A], а также компаунд-гетерозиготность их [12, 14–15]. По данным авторов разных стран, встречаемость этих форм тромбофилий значительно варьирует и зависит от этнических групп, истинная распространенность которых неизвестна. В различных регионах мира наследственные тромбофилии могут иметь разные уровни распространенности и заболеваемости. Это может быть связано с расовыми генетическими различиями или фенотипической экспрессией заболевания, вызванной изменением факторов окружающей среды. Так, например, ген протромбина G(20210)A выявляется в 0,7–6,7%, дефект гена фактора V в позиции 1691 есть у 4–15% населения. Гомозиготная форма мутации гена протромбина очень редкая патология, может выявляться в 1 случае на 100 000 человек, поэтому тромботические риски генотипа FII A(20210)A изучены плохо. В то время как гомозиготный вариант мутации Лейден определяется чаще – 0,09–0,5% случаев, при этом риск развития острого венозного тромбоза возрастает до 19,3 раз, а при воздействии дополнительных факторов риска, например, прием некоторых лекарственных средств (эстроген-содержащих контрацептивов), наличие беременности или травмы риск увеличивается в 35–80 раз [11–14]. В литературе есть описание компаунд-гетерозиготности FII G(20210)A плюс FV G(1691)A, по данным этого исследования встречается в 22 случаях на 100 000 человек [11]. Группа авторов Алтайского государственного медицинского университета и Национального медицинского исследовательского центра гематологии МЗ РФ, г. Барнаула провела работу по многоцентровому проспективному наблюдательному исследованию, включающему 80 носителей редких генетических форм тромбофилий: FVL A(1961)A (n = 31), FII A(20210)A (n = 10) и компаунд FII G(20210)A + FVL G(1691)A (n = 39) и установила связь развития тромботических состояний со снижением нормализованного отношения (НО) при оценке APC-резистентности (APC-R) как у гомозиготных носителей мутации Лейден (Me = 0,35; 95% ДИ = 0,31–0,37 по НО), так и гетерозиготных компаундов (Me = 0,43; 95% ДИ = 0,42–0,45 по НО). Такой лабораторный мониторинг пациентов с редкими формами генетических тромбофилий позволил обратить внимание на группу лиц с высоким тромбогенным риском, которые нуждаются в пролонгированной профилактике тромбоза [14].

Среди детского населения распространенность тромбофилий во всем мире до сих пор изучена слабо. В России этой проблемой занимаются несколько исследовательских баз, но единого изучения по всей стране еще не проводилось, так же как и среди взрослого населения. По данным Момот А.П. и

сотрудников института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, проводивших клинико-генетические исследования с 2010 по 2013 гг. у 1 306 детей-подростков в возрасте от 15 до 16 лет, в случайной выборке без явных признаков патологии, установили, что носительство хотя бы одной из четырех тромбогенных мутаций или полиморфизмов (фактор V Лейден (1691), FII (20210), PAI-1 (-675) и МТГФР) встречается в 94,3%. Было показано, что, имея данные мутации, дети не испытывали проблем со здоровьем [15].

На сегодня установлено, что большинство людей – носителей постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают ими на протяжении жизни, хотя и имеют вероятность развития этой патологии [16–19]. Известно, что для реализации тромботической катастрофы нужны триггерные механизмы. Триггеров в источниках литературы описано достаточно много. Среди них травмы, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства, катетеризация сосудов, инфекционные заболевания, сепсис, онкология, аутоиммунные болезни, беременность, ожирение, прием некоторых лекарственных средств, например глюкокортикостероидов, эстрогенов (оральных контрацептивов), химиотерапия и другие [16–26]. У взрослых пусковые факторы описаны разными авторами достаточно, в то время как в педиатрической практике информации почти нет. Есть данные, что у детей наиболее распространенным риском тромбоэмболии легочной артерии является центральная венозная линия [16–17, 27–28]. На неонатальный период приходится в среднем около 12% всех тромбозов детского возраста. При наличии катетера в пупочной вене тромбозы регистрируются с частотой 29%, а в пупочной артерии (по данным аутопсий) – до 28%. При назначении катетеризации сердца с диагностической или лечебной целью тромбы возникают у 40%, при этом 38% из них – это дети с генетической предрасположенностью [27–33]. От 1 месяца до 10 лет тромбозы выявляются в 50% от всего числа тромбообразования в детском возрасте, из них до 95% – это дети от 2 до 12 месяцев, и около 5% приходится на возраст от 3 до 10 лет. Частыми факторами риска тромбозов в этой возрастной группе являются хирургические вмешательства, инфекционные заболевания, лейкозы, пороки сердца и другие, при лечении которых устанавливают центральную венозную линию. У детей 11 лет и старше этот риск также составляет примерно 50% от всего числа тромбозов, приходящихся на детский период. В этом возрасте происходит усиление образования тромбина, снижение ингибиторов свертывания крови, а также приобретаются такие вредные привычки, как курение. У девочек с началом половой жизни увеличивается риск тромбозов вследствие приема оральных контрацептивов [16–17, 21, 23, 31–36, 38]. Диагностические алгоритмы, к сожалению, не унифицированы. Авторами разных стран приводятся методы диагностического поиска, однако нет единых на сегодня указаний по проведению обследования на наследственные и приобретенные формы тромбофилий [18, 23, 26–30, 34, 37–38]. Также нет и четких указаний по ведению пациентов, особенно в педиатрии. В России существуют федеральные рекомендации по оказанию медицинской помощи детям при тромботических ситуациях [38], однако остается еще много вопросов по данной теме.

Вывод.

Таким образом, изучая источники литературы, приходим к выводу, что гены тромбофилий встречаются достаточно часто в детской популяции, триггерных механизмов в ряде случаев сложно избежать, последствия тромботических осложнений более трагичны по сравнению со взрослыми пациентами. До сих пор нет единой классификации, нет работ по выявлению встречаемости наследственных тромбофилий на всей территории РФ, неизвестно распространение генов тромбофилий среди славянской группы и малых народностей, проживающих в тесной связи в разных регионах России. Также не встречаются работы, указывающие на сопоставление особенностей течения и риска тромботических рецидивов у детей со вторичными и идиопатическими тромбозами, которые склонны к рецидивированию и приводят к тяжелым последствиям. Тема тромбофилий чрезвычайно важна и требует изучения, особенно в педиатрической практике, ведь здоровое поколение – это будущее нашей страны.

Сведения о вкладе автора в работу.

Богданова А.С. – 100% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное

редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Соответствие научной специальности.

Научная специальность: 3.1.21 – Педиатрия.

Сведения о конфликте интересов: не имеются.

Список литературы

1. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *J. Chest*. 2008. 133 (6). 844–886.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *J. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*. 1965. 13. 16–46.
3. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. *J. International Angiology*. 2013. 32 (2). 111–260.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Women’s Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *J. Obstetrics and Gynecology*. 2013. 122 (3). 706–723.
5. Dilley A., Austin H., Hooper W.C. et al. Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction, and control subjects. *J. of Laboratory and Clinical Medicine*. 1998. 132 (6). 452–457.
6. Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *J. Thrombosis and Haemostasis*. 1998. 79 (4). 706–714.
7. Капустин С.И., Блинов М.Н., Папаян Л.П., Селиванов Е.А. Наследственная тромбофилия — актуальная проблема современной медицины. *Медицинский академический журнал*. 2006. 6. 1. 83–91.
8. Ridker P.M., Miletich J.P., Hennekens C.H., Buring J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *J. JAMA pediatrics*. 1997. 277 (16). 1305–1312.
9. Cooper D.N., Krawezak M. *Venous thrombosis: from genes to clinical medicine*. BIOS Scientific Publishers Ltd. 1997. 368.
10. Dizon-Townson D.S., Meline L., Nelson L.M. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *J. Obstetrics and Gynecology*. 1997. 177 (2). 402–408.
11. Simone B., De Stefano V., Leoncini E. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J. Epidemiology*. 2013. 201. 28 (8). 621–668.
12. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015. 2 (1). 36–48.
13. Chang M.H., Lindegren M.L., Butler M.A. et al. Prevalence in the United States of selected candidate gene variants: Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991–1994. *J. Epidemiology*. 2009. 169 (1). 54–66.
14. Николаева М.Г., Момот А.П., Мамаев А.Н., Хорев Н.Г. и соавт. Тромботические события при редких формах генетических тромбофилий. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020. 4. 87–94.
15. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. Полиморфные варианты сочетаний генов системы гемостаза и фолатного цикла в популяции подростков Алтайского края. *Российский педиатрический журнал*. 2015. 18 (4). 26–31.
16. Ostlund A., Flaring U., Norberg A., Dahlberg A., Berner J. et al. Incidence of and risk factors for venous thrombosis in children with percutaneous non-tunnelled central venous catheters. *Br J Anaesthesia*. 2019. Sep. 123 (3). 316–324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176448/> doi: 10.1016/j.bja.2019.04.055. Epub

2019 Jun 6.

17. Шумакова О.В., Морозова Н.Я., Буров А.А. и соавт. Особенности гемостаза у детей с врожденными пороками сердца в первые 12 часов жизни. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. 3. 29–34.
18. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск. Наука. 2012.
19. Солдатовникова Л.В., Комиссаров К.А., Солдатенков Е.В., Минаева М.В. и соавт. Тромбофилии у пациентов Северо-Западного региона России: классические и дополнительные факторы риска. Вестник гематологии. 2021. 17. 4. 59–60.
20. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Анмут С.Я. Дисфибриногенемия: современное состояние проблемы диагностики, верификации, лечения. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. 4 (16). 24–30.
21. Spinillo A., Gardella B., Adamo L. et al. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019. 98 (12). 1585–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370094/> doi:10.1111/aogs.13699.
22. Monagle P., Cuello K.A. Management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood. 2018. Nov 27. 2 (22). 3292–3316. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.ffdf233e-677bc5f2-8f574799-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482766/ doi:10.1182/bloodadvances.2018024786.
23. Костюченко Г.И., Баркаган З.С., Костюченко Л.А. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных коронарной болезнью сердца. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. 3 (15). 33–36.
24. Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Бимбаева А.Б.Ж. Наследственные тромбофилии как риск развития ишемических инсультов у детей. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2017. 1. 85–89.
25. Подсвинова Е.В., Балакирева Е.А., Романова Т.А. и соавт. Случай ранней диагностики наследственной тромбофилии у ребенка 16 дней. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. 64 (3). 82–86.
26. Николаева М.Г. Репродуктивно значимая реализация мутации Лейден и персонифицированный подход к профилактике осложненного течения беременности: [диссертация Николаевой Марии Геннадьевны док. мед. наук]. Барнаул: «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ. 2018.
27. Cohen W., Castelli C., Suchon P. et al. Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARseilles-Nimes prediction model. J. Thrombosis and Haemostasis. 2014. 12 (2). 138–184.
28. Timp J.F., Braekkan S.K., Lijfering W.M. et al. Risk prediction of recurrent venous thrombosis; where are we now and what can we add? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019. 17. 9. 1527–1534.
29. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Ю.Ю. и соавт. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691 A Leiden), протромбина (G 20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) среди беременных и их связь с патологией. Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. 1 (5). 47–53.
30. Идельсон Л.И., Альберт И.И., Руденский Б. Сочетание гетерозиготного носительства лейденской мутации фактора V свертывания крови с эритроцитозом как причина тромбоза глубоких вен бедра. Терапевтический архив. 2002. 2. 66–69.
31. Папаян Л.П., Папаян К.А., Ракова М.А. и соавт. Тромбоз как мультифакторное событие у детей на примере клинического случая. Вестник гематологии. 2019. 15. 3. 50–78.
32. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Колесникова М.А. и соавт. Факторы риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Спиранского. 2020. 99. 2. 163–172.
33. Braekkan S. K., Mathiesen E.B., Njolstad I. et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. Haematologica. 2010. 95. 270–275.

34. Nowak-Göttl U., Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? Author links open overlay panel. 2018. April. 164. 75-78. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818302019>.
35. Clark H.H., Ballester L., Whitworth H., Raffini L., Witmer Ch. Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis. *Blood*. 2022. Jan 20. 139. (3). 452–460. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121018206>.
36. Mahajerin A., Betensky M., Goldenberg N. A. Thrombosis in children: approach to anatomic risks, thrombophilia, prevention, and treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2019. 33 (3). June. 439–453. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858819300255>.
37. Colucci G., Tsakiris D. A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J. Thromb Thrombolysis*. 2020. May. 49 (4): 618–629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248336/> doi: 10.1007/s1239-020-02090-y.
38. ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава России и Национальное общество детских гематологов, онкологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбозов у детей и подростков. М.: 2015. 50.

References

1. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *J. Chest*. 2008. 133 (6). Pp.844–886.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *J. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*. 1965. 13. 16–46.
3. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism — International Consensus Statement. *J. International Angiology*. 2013. 32(2). 111–260.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Women’s Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *J. Obstetrics and Gynecology*. 2013. 122 (3). 706–723.
5. Dilley A., Austin H., Hooper W.C. et al. Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarction, and control subjects. *J. of Laboratory and Clinical Medicine*. 1998. 132 (6). 452–457.
6. Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *J. Thrombosis and Haemostasis*. 1998. 79 (4). 706–714.
7. Kapustin S.I., Blinov M.N., Papayan L.P., Selivanov E.A. Hereditary thrombophilia is a pressing problem in modern medicine. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal*. 2006. 6. 1. 83–91. In Russian.
8. Ridker P.M., Miletich J.P., Hennekens C.H., Buring J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *J. JAMA pediatrics*. 1997. 277 (16). 1305–1312.
9. Cooper D.N., Krawczak M. Venous thrombosis: from genes to clinical medicine. BIOS Scientific Publishers Ltd. 1997. 368.
10. Dizon-Townson D.S., Meline L., Nelson L.M. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *J. Obstetrics and Gynecology*. 1997. 177 (2) 402–408.
11. Simone B., De Stefano V., Leoncini E. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J. Epidemiology*. 2013. 28 (8). 621–668.
12. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. 2015. 2 (1). 36–48. In Russian.
13. Chang M.H., Lindegren M.L., Butler M.A. et al. Prevalence in the United States of selected candidate gene variants: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1991–1994. *J. Epidemiology*. 2009. 169 (1). 54–66.
14. Nikolaeva M.G., Momot A.P., Mamaev A.N., Khorev N.G. et al. Thrombotic events in rare forms of genetic

- thrombophilia. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2020. 4. 87–94. In Russian.
15. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P. et al. Distribution of polymorphic options of genes of blood coagulation factors and genes of the folate metabolism in adolescents of the Altai Krai. Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015.18(4). 26–31. In Russian.
 16. Ostlund A., Flaring U., Norberg A., Dahlberg A., Berner J. et al. Incidence of and risk factors for venous thrombosis in children with percutaneous non-tunnelled central venous catheters. Br J Anaesthesia. 2019. Sep. 123 (3). 316–324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176448/> doi: 10.1016/j.bja.2019.04.055. Epub 2019 Jun 6.
 17. Shumakova O.V., Morozova N.Ya., Burov A.A. et al. Features of hemostasis in children with congenital heart defects in the first 12 hours of life. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2019. 3. 29–34. In Russian.
 18. Kuznik B.I., Maksimova O.G., Sturov V.G. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children. Pathogenesis, clinical features, diagnostics, therapy and prevention. Novosibirsk: Nauka. 2012. In Russian.
 19. Soldatevnikova L.V., Komissarov K.A., Soldatenkov E.V., Minaeva M.V. et al. Thrombophilia in patients of the North-West region of Russia: classical and additional risk factors. Vestnik gematologii. 2021. 17. 4. 59–60. In Russian.
 20. Sturov V.G., Chuprova A.V., Anmut S.Ya.. Dysfibrinogenemia: current state of the problem of diagnosis, verification, treatment. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2003. 4 (16). 24–30. In Russian.
 21. Spinillo A., Gardella B., Adamo L. et al. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019. 98 (12). 1585–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370094/> doi: 10.1111/aogs.13699.
 22. Monagle P., Cuello K.A. Management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood. 2018. Nov 27. 2 (22). 3292-3316. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.ffdf233e-677bc5f2-8f574799-74722d776562/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482766/ doi:10.1182/bloodadvances.2018024786.
 23. Kostyuchenko G.I., Barkagan Z.S., Kostyuchenko L.A. Hyperhomocysteinemia: frequency, age characteristics, methods of correction in patients with coronary heart disease. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2003. 3 (15). 33–36. In Russian.
 24. Zhdanova L.V., Patrushev L.I., Bimbaeva A.B.Zh. Hereditary thrombophilia as a risk factor for ischemic stroke in children. Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina i farmatsiya. 2017. 1. 85–89. In Russian.
 25. Podsvirova E.V., Balakireva E.A., Romanova T.A. et al. A case of early diagnosis of hereditary thrombophilia in a 16-day-old child. Rossiyskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2019. 64 (3). 82–86. In Russian.
 26. Nikolaeva M.G. Reproductively significant implementation of the Leiden mutation and a personalized approach to the prevention of complicated pregnancy: [dissertatsiya Nikolaevoy Marii Gennad'evny dok. med. nauk]. Barnaul: «Altayskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet» MZ RF. 2018. In Russian.
 27. Cohen W., Castelli C., Suchon P. et al. Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARseilles-Nimes prediction model. J. Thrombosis and Haemostasis. 2014. 12 (2). 138–184.
 28. Timp J.F., Braekkan S.K., Lijfering W.M. et al. Risk prediction of recurrent venous thrombosis; where are we now and what can we add? Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019. 17. 9. 1527–1534.
 29. Ozolinya L.A., Patrushev L.I., Shpolyanskaya Yu.Yu. et al. Prevalence of mutations in the genes of factor V (G1691 A Leiden), prothrombin (G 20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) among pregnant women and their association with pathology. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2001. 1 (5). 47–53. In Russian.
 30. Idel'son L.I., Al'bert I.I., Rudenskiy B. et al. Combination of heterozygous carriage of the Leiden mutation of factor V blood coagulation with erythrocytosis as a cause of deep vein thrombosis of the thigh. Terapevticheskiy arkhiv. 2002. 2. 66–69. In Russian.

31. Papayan L.P., Papayan K.A., Rakova M.A. et al. Thrombosis as a multifactorial event in children on the example of a clinical case. Vestnik gematologii. 2019. 15. 3. 50–78. In Russian.
32. Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Kolesnikova M.A., Rychkova O.A., Tsyvkina L.P., Momot A.P. Risk factors in children with acute cerebral circulation disorders by ischemic type. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2020. 99 (2). 163–172. In Russian.
33. Braekkan S. K., Mathiesen E.B., Njolstad I. et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. Haematologica. 2010. 95. 270–275.
34. Nowak-Göttl U., Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? Author links open overlay panel. 2018. April. 164. 75-78. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818302019>.
35. Clark H.H., Ballester L., Whitworth H., Raffini L., Witmer Ch. Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis. Blood. 2022. Jan 20. 139. (3). 452–460. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497121018206>.
36. Mahajerin A., Betensky M., Goldenberg N. A. Thrombosis in children: approach to anatomic risks, thrombophilia, prevention, and treatment. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2019. 33 (3). June. 439–453. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858819300255>.
37. G. Colucci, D. A. Tsakiris. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J. Thromb Thrombolysis. 2020. May. 49 (4): 618–629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248336/> doi: 10.1007/s1239-020-02090-y.
38. Federal State Budgetary Institution "FNCC Dmitriy Rogachev DGOI of the Ministry of Health of the Russian Federation and the National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thrombosis in children and adolescents. Moscow: 2015. 50. In Russian.

Сведения об авторе.

Богданова Анна Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, e-mail: as_bogdanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8277-2669>, SPIN-код: 6333-7713, AuthorID: 721310 .

Information about the authors.

Bogdanova A.S., Candidate of Medical Sciences, associate Professor, associate Professor of the Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a course in Propaedeutics of childhood diseases, e-mail: as_bogdanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8277-2669>, SPIN-код: 6333-7713, AuthorID: 721310 .

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024