

© Коллектив авторов, 2008

П.В. Свири́н^{1,3}, В.В. Вдовин^{1,3}, Г.А. Суханова³, Т.Г. Плахута², Л.Е. Ларина²,
Е.Э. Шиллер³, Е.К. Донюш^{1,3}, Е.А. Яценко³, В.Ю. Петров³, Э.В. Агеенкова¹

ФАКТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ТРОМБОЗАМИ, НЕ СВЯЗАННЫМИ С КАТЕТЕРИЗАЦИЕЙ СОСУДОВ*

¹ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава,

²ГОУ ВПО РГМУ Росздрава,

³Измайловская ДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы

Авторы проанализировали наиболее значимые факторы патологического тромбообразования, не связанные с применением сосудистых катетеров, у 12 детей с тромбозами различной локализации: у 2 детей были артериальные тромбозы, у 9 — венозные тромбозы, у одного ребенка рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии с неуточненным очагом тромбоза. Выявили фоновые заболевания: инфекционный процесс у 7, у 2 в сочетании с иммунопатологическим процессом, у одного — с избыточной инсоляцией; синдром портальной гипертензии; синдром мезенхимальной дисплазии. У 2 детей (у одного с артериальным и у одного с венозным тромбозом) фоновых заболеваний выявлено не было. Уровень гомоцистеина был повышен у ребенка с рецидивирующими эпизодами тромбоэмболии легочной артерии. У 2 пациентов с венозными тромбозами выявлено снижение антитромбина III (у одного в сочетании с волчаночным антикоагулянтом) и у одного — протеина S в сочетании с гиперагрегационным синдромом. У 3 детей выявлена высокая активность фактора VIII и фактора Виллебранда, у одного — повышена концентрация фибриногена. У 11 из 12 обследованных детей выявлены различные протромботические полиморфизмы. В целом у 11 детей выявлено два и более факторов патогенеза тромбозов.

Authors studied most important factors of non-catheter-associated pathologic blood clotting in 12 children with different localization of thrombi: 2 cases of arterial thrombosis, 9 cases of venous thrombosis and 1 case of recurrent pulmonary embolism with undetermined thrombosis localization. Examination determined next background pathology: infectious process—7 cases (including association with immune process—2 cases and with excess solar irradiation—1 case); portal hypertension; mesenchymal dysplasia. 2 children (1 with arterial and 1 with venous thrombosis) had not any background diseases. Patient with recurrent pulmonary embolism had increased serum homocysteine. 2 patients with venous thrombosis had decreased antithrombin III (associated with lupus anticoagulant in 1 case) and 1 patient had decreased protein S level associated with hyperaggregation syndrome. High activity of factor VIII and von Willebrand factor was detected in 3 patients, increase serum fibrinogen—in 1 patient. Different prothrombotic polymorphisms were detected in 11/12 patients. 11 children in a whole had two or more factors of thrombosis pathogenesis.

Тромбозы у детей возникают значительно реже, чем у взрослых. Частота неонатальных тромбозов составляет 5,1 на 100 000 живых новорожденных, а у детей старше 6 месяцев — от 0,7 до 1,4 на 100 000 детей [1]. Как правило, для возникновения тромбоза у детей необходимо сочетание ряда врожденных и приобретенных факторов [2].

К настоящему времени известно множество наследственных факторов, достоверно или предположительно приводящих к развитию тромбозов. Наиболее значимые из них — наследственное снижение активности физиологических антикоагулянтов — протеинов C, S, антитромбина III [3].

Кроме этого, изучено множество полиморфизмов генов системы гемостаза. Доказана роль

следующих полиморфизмов: мутация фактора V (Лейден) (G1691A), фактора II (G20210A) [4].

Представляет интерес ряд других полиморфизмов, в частности мутация гена ингибитора активатора плазминогена (-675: 5G del 1G) [5], β-цепи фибриногена (G455A) [6], полиморфизм тромбоцитарного рецептора фибриногена (GP IIIa) (T333C), интегрин α 2 (GP 1A) (C807T), мутация тромбоцитарного гликопротеина 1B (GP1Bα) ((-5)T>C) [4, 7]. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) и метионин синтазы редуктазы (MTRR) (A66G) влечет за собой нарушение метаболизма гомоцистеина и повышение его концентрации в крови [4, 8]. Высокая концентрация последнего, по имеющимся данным, повреждает эндотелий и вызывает тромбозы.

* Авторы статьи благодарят сотрудников лабораторий ГНЦ РАМН, отдела клинической лабораторной диагностики НИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ЗАО «Постгеномные и нанотехнологические инновации», лаборатории «Гемотест» за помощь в проведении исследования.

Изучается значение в процессах патологического тромбообразования повышения активности прокоагулянтов — факторов VIII, Виллебранда, фибриногена. К настоящему времени имеются публикации, показывающие значимые изменения их активности в развитии тромбозов [9]. Повышение агрегации тромбоцитов (гиперагрегационный синдром), который может быть генетически обусловленным или вторичным, также относят в группу факторов риска тромбоза [10].

Приобретенные факторы, вносящие вклад в тромбообразование у детей, — это тяжелые соматические и инфекционные заболевания, злокачественные опухоли, системные воспалительные заболевания соединительной ткани, гемолитические анемии, гипергомоцистеинемия, увеличение в крови уровня липопротеина (а) и др. [2]. В последнее время все большее внимание в патогенезе тромбозов у детей уделяют соединительнотканному (мезенхимальным) дисплазиям [11]. Самостоятельную роль в патологическом тромбообразовании у детей играет антифосфолипидный синдром [2].

В большинстве случаев важнейшим фактором, приводящим к тромбозу (триггером), является применение внутрисосудистого катетера. С катетеризацией связывают до 80% всех тромбозов у детей [12].

Очевидно, что внутрисосудистые манипуляции являются мощным стимулом тромбообразования, тем пусковым механизмом, который при отсутствии достаточного ограничительного потенциала приводит к избыточному росту тромба, окклюзии крупных сосудов и нарушению органного кровотока. Однако в ряде случаев тромбоз не связан с внутрисосудистыми манипуляциями.

Цель работы — проанализировать наиболее значимые факторы патологического тромбообразования у детей с тромбозами, не связанными с применением сосудистых катетеров.

Материалы и методы исследования

Мы наблюдали 12 детей и подростков в возрасте от 4 до 17 лет с тромбозами различных локализаций, не связанными с применением внутрисосудистых катетеров: у 2 детей были артериальные, у 9 — венозные, один ребенок страдал рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с неуточненным очагом тромбоза.

Возраст детей, в котором развился тромбоз, колебался от 2 мес до 16 лет, в среднем — 9,6 лет. Дети поступали на обследование в срок от 1 мес до 3 лет с момента манифестации тромбоза. Период наблюдения составил от 6 мес до 3 лет.

Все тромбозы верифицировали объективными методами: у 9 детей проведена ультразвуковая доплерография, у 2 — МРТ, у одного — ангиография. В большинстве случаев верификацию тромбозов проводили до момента поступления под наше наблюдение.

Мы проанализировали следующие данные:

- наличие различных острых и хронических заболеваний в момент развития тромбоза или непосредственно перед этим;

- признаки мезенхимальной дисплазии;

- коагулологические показатели анализировали в лабораториях Измайловской ДГКБ, ГНЦ РАМН и Центра сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева: уровень фибриногена (по Квику); активность фактора VIII (FVIII:C) клоттинговым методом и фактора Виллебранда (ристоминцин кофакторная активность — vWF:RCO) полуклостимическим методом с реактивами фирмы «Dade Behring» на аппарате «Sysmex 1500»; активность протейнов С, S, антиромбина III амидолитическим методом с реактивами фирмы «Dade Behring» на аппарате «Sysmex 1500»; признаки гиперагрегационного синдрома оценивали по степени и времени агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном, адреналином и ристоминцином (агрегацию тромбоцитов проводили на 4-канальном оптическом агрегометре Chrono-log 490-4D фирмы Chrono-log с реактивами той же фирмы); волчаночный антикоагулянт исследовали в скрининговом и подтверждающем тесте с наборами реактивов фирмы «Dade Behring» на аппарате «Sysmex 1500»;

- полиморфизмы системы гемостаза выявляли в лаборатории ЗАО «Постгеномные и нанотехнологические инновации»: протромбин (G20210A), фактор V (Лейден) (G506A), ингибитор активатора плазминогена (PAI I) (675: 5G del 1G)*, фибриноген (G455A)*, тромбоцитарный рецептор фибриногена (GP IIIa) (T333C)*, интегрин $\alpha 2$ (GP 1A) (C807T)*, тромбоцитарный гликопротеин 1B (GP1Ba) ((-5) T>C)*, метионин синтаза редуктаза (MTRR) (A66G)*, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) (C677T);

- биохимические исследования выполняли в лаборатории «Гемотест»: липопротеины (а), гомоцистеин.

Результаты и их обсуждение

Данные о характере тромбозов и фоновых заболеваниях у наблюдаемых детей представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что у одного из пациентов с артериальным тромбозом эпизод развился без видимой провокации.

У 7 из 9 детей с венозными тромбозами развитию последних предшествовал инфекционный процесс. У 2 из них инфекция сочеталась с иммунопатологическим процессом (антифосфолипидный синдром и иммунная тромбоцитопеническая пурпура в период реконвалесценции в сочетании с приемом кортикостероидных гормонов), у одного — с избыточной инсоляцией. Это согласуется с данными других авторов о том, что инфекция и иммунная патология являются частыми причинами развития тромбоза [1, 2]. Механизм провоцирующего действия этих факторов

* Исследование выполнено у 10 из 12 пациентов.

Таблица 1

Фоновые заболевания у наблюдаемых детей

Код пациента	Пол	Возраст, годы	Возраст первого проявления тромбоза, годы	Локализация тромбоза	Артериальный/венозный	Фоновое заболевание
Б179	ж	4	0,2	ветви правой почечной артерии	А	врожденный гидронефроз правой почки, пиелонефрит
Е45	ж	7	3	артерии обеих голеней	А	нет
А115	м	17	14	глубокая бедренная и подвздошная вены с обеих сторон	В	хронический облитерирующий аппендицит, состояние после аппендэктомии
А126	м	11	9	верхняя брыжеечная вена	В	синдром портальной гипертензии, операция формирования мезокавального анастомоза
В87	ж	17	16	левая подключичная вена	В	нет
К292	м	13	12	задняя большеберцовая и подколенная вены	В	клеточной боррелиоз, симптоматическая эпилепсия, бронхиальная астма, дисфункция синусового узла, транзиторная АВ-блокада (в анамнезе), открытое овальное окно, пролапс митрального клапана, пролапс трикуспидального клапана, хронический гайморит
Л108	ж	11	10	вены левой голени	В	иммунная тромбоцитопеническая пурпура, терапия преднизолоном
О36	ж	5	4	правый поперечный синус	В	хронический пансинусит, хронический двусторонний отит, мастоидит
П179	м	10	10	правая яремная и подключичная вены	В	неуточненная кишечная инфекция, избыточная инсоляция
Р125	м	17	16	правая подвздошная, бедренные, подколенная вены, правая подмышечная, плечевая вены, левая плечевая вена	В	антифосфолипидный синдром, двусторонняя полисегментарная пневмония, плеврит
С199	м	9	5	глубокая бедренная вена слева	В	синдром мезенхимальной дисплазии
С204	м	17	16	ТЭЛА	ТЭЛА	бронхиальная астма

включает повреждение и стимуляцию эндотелия, активацию плазменного и тромбоцитарного гемостаза со снижением антитромботического потенциала.

У одного ребенка тромбоз сосудов брыжейки произошел на фоне синдрома портальной гипертензии после операции формирования мезокавального анастомоза. В данном случае в развитии тромбоза можно предположить роль реологических изменений в сосудах брюшной полости и снижение антикоагулянтного потенциала за счет нарушения белковосинтетической функции печени.

При обследовании у одного ребенка выявили признаки синдрома мезенхимальной дисплазии.

Ребенок с рецидивирующими ТЭЛА страдал бронхиальной астмой. Значение последней в развитии повторных эпизодов тромбоэмболии легочной артерии не доказано. Возможно, «астматические» приступы — маска эпизодов тромбоэмболии. Известно, что ТЭЛА у детей может ошибочно расцениваться как пневмония или другие заболевания [13].

У 2 детей (одного с артериальным и одного с венозным тромбозом) фоновых заболеваний выявлено не было.

Уровень липопротеина (а) у всех наблюдаемых детей был в пределах возрастной нормы. Уровень гомоцистеина был повышен у ребенка с рецидивирующими эпизодами ТЭЛА.

Результаты исследования показателей гемостаза представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что у 3 пациентов с венозными тромбозами выявлено снижение естественных антикоагулянтов: у 2 — антитромбина III и у одного — протеина S. Следует отметить, что у обоих детей со снижением активности антитромбина III развились множественные тромбозы. Интересно, что у ребенка со значительным снижением активности протеина S имелся изолированный венозный тромбоз, развившийся в возрасте 5 лет. Видимо, отчасти снижение активности протеина S компенсировалось высокой активностью протеина C. Кроме того, у этого же пациента мы выявили гиперагрегационный синдром, а у одного из пациентов

Таблица 2

Результаты исследования показателей гемостаза у наблюдаемых детей

Код пациента	Пол	Возраст детей, годы	Возраст возникновения тромбоза, годы	Локализация тромбоза	Артериальный/венозный	FVIII:C, %	vWF:RCo, %	Признаки гипер-агрегационного синдрома	Волчаночный антикоагулянт	Фибриноген, г/л	Активность протеина С, %	Активность протеина S, %	АТ III, %
Б179	ж	4	<0,5	ветви правой почечной артерии	А	76	70	—	—	2,36	93	74	82
Е45	ж	7	3	артерии обеих голеней	А	185	174	—	—	4	100	93	90
А115	м	17	14	глубокая бедренная и подвздошная вены с обеих сторон	В	64,2	70,0	—	—	2,4	78	89	36,5
А126	м	11	9	верхняя брыжеечная вена	В	107,6	56	—	—	2,41	87	105	75,4
В87	ж	17	16	левая подключичная вена	В	182,6	84	—	—	3,01	76	110	91,3
К292	м	13	12	задняя большеберцовая и подколенная вены	В	67,8	70	—	—	2,2	96	78	86,7
Л108	ж	11	10	вены левой голени	В	142,3	98	—	—	4,57	115	88	75,7
О36	ж	5	4	правый поперечный синус	В	59,2	70	—	—	2,5	102	141	107,6
П179	м	10	10	правая яремная и подключичная вены	В	170	98	—	—	4,14	97	105	101
Р125	м	17	16	правая подвздошная, бедренные, подколенная вены, правая подмышечная, плечевая вены, левая плечевая вена	В	98,4	70	—	+	1,96	90	105	58,3
С199	м	9	5	глубокая бедренная вена слева	В	56,6	98	+	—	2,66	144,9	25,5	108
С204	м	17	16	рецидивирующая ТЭЛА	ТЭЛА	77,8	56	—	—	2,19	87	112	107,5
Здоровые дети						50–150	50–160	—	—	1,6–4,0	65–130	60–115	75–125

снижение активности антитромбина III сочеталось с волчаночным антикоагулянтом.

У ребенка с артериальным тромбозом обеих голеней выявлена высокая активность фактора VIII и фактора Виллебранда. Высокая активность фактора VIII выявлена также у 2 детей с венозными тромбозами. Еще у одного из детей с венозным тромбозом обнаружено повышение концентрации фибриногена. Известно, что активность и концентрация фактора VIII, фактора Виллебранда и фибриногена могут значительно повышаться в крови под влиянием различных стимулов, в том числе воспаления. Следовательно, повышение этих показателей в крови может быть как одним из факторов тромбоза, так и следствием причины, вызвавшей тромбоз или самого тромбоза. Однозначно оценить роль этих факторов в пато-

генезе тромбоза у наших пациентов нельзя. Однако поскольку повышение фактора VIII, фактора Виллебранда и фибриногена мы выявили только у 4 детей из 12, видимо, они внесли вклад в нарушение гемостаза и развитие тромбоза у этих пациентов.

В настоящее время статистически достоверно более высокий риск тромбоза доказан у носителей гомозиготных мутаций генов протромбина (G20210A) и фактора V (Лейден) (R506Q G>), в меньшей степени — гена ингибитора активатора плазминогена — 675 (5G del 1G). Показана роль полиморфизма гена МТГФР в развитии гипергомоцистеинемии. Из табл. 3 следует, что гомозиготных вариантов первых двух полиморфизмов у наблюдаемых детей не выявлено. Гетерозиготный вариант обнаружен у 2 пациентов. Гомозиготный

Таблица 3

Результаты анализа протромботических полиморфизмов

Код пациента	Характер тромбоза	Протромбин (G20210A)	Фактор V (Лейден) (R506Q G>A)	Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)* (-675 (5G del 1G)	Фибриноген* (-455 G>A)	Тромбоцитарный рецептор фибриногена (GP IIb/IIIa)* (L 333 T>C)	Интегрин α 2 (GP 1A)* (C807T)	Тромбоцитарный гликопротеин 1B GP1B α * ((-5) T>C)	Метионин синтаза редуктаза (MTRR)* (A66G)	Метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)* (C677T)	Всего гомо/гетеро
Б179	А	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/0
Е45	А	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	0/1
А115	В	+/-	-/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	0/3
А126	В	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-	+/-	1/2
В87	В	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0/1
К292	В	-/-	-/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-/-	-/-	-/-	0/4
Л108	В	-/-	+/-	-/-	+/+	-/-	+/-	-/-	+/+	+/-	2/3
О36	В	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-	+/-	+/-	0/3
П179	В	-/-	-/-	+/+	+/-	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-	1/2
Р125	В	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	+/-	-/-	-/-	0/2
С199	В	-/-	-/-							-/-	0/0
С204	ТЭЛА	-/-	-/-							+/+	1/0

-/- нормальный ген, +/- гетерозиготная мутация, ++ гомозиготная мутация; * исследование этих полиморфизмов выполнено у 10 из 12 пациентов.

полиморфизм гена МТГФР с повышением уровня гомоцистеина выявлен у ребенка с повторными эпизодами ТЭЛА. Еще у 5 детей обнаружен гетерозиготный полиморфизм этого гена.

Другая распространенная мутация, значимая в развитии тромбозов, — полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (675 (5G del 1G) — обнаружена у 6 из 10 детей (гомозиготная и гетерозиготная поровну).

Распространен полиморфизм интегрин α 2 (GP 1A) (C807T). Гетерозиготный вариант выявлен у 5 детей с венозными тромбозами. Полиморфизм гена фибриногена обнаружен у 3 детей (одна гомозиготная и 2 гетерозиготных мутации).

В целом различные полиморфизмы выявлены у 11 из 12 обследованных детей. У детей с артериальными тромбозами выявлено по одному полиморфизму — гомозиготная мутация гена PAI I и гетерозиготная — гена МТГФР. У 8 из 9 детей с венозными тромбозами выявлены различные полиморфизмы. У ребенка с рецидивирующей ТЭЛА выявлена гомозиготная мутация гена МТГФР. Не обнаружено мутаций у одного ребенка (проведено исследование только 3 из 9 генов).

Такая «пестрая» картина выявленных изменений не позволяет сделать однозначных выводов о роли каждой конкретной мутации. Однако наличие разных полиморфизмов почти у всех обследованных детей позволяет предположить их вклад в патогенез тромбозов у детей.

В табл. 4 представлен комплексный анализ факторов патогенеза тромбозов у обследованных детей. Из табл. 4 видно, что почти у всех детей выявлено 2 и более факторов патогенеза тромбозов. Исключение составляет пациент с повторными эпизодами ТЭЛА, у которого гипергомоцистеинемия является следствием мутации МТГФР.

Выводы

1. Наши результаты подтверждают литературные данные о комплексном характере патогенеза тромбозов у детей.

2. Инфекционные заболевания, антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемия являются триггерами тромбозов у детей.

3. Поскольку признаки мезенхимальной дисплазии выявлены только у одного из наблюдае-

Таблица 4

Комплексная оценка протромботических факторов у наблюдаемых детей

Код пациента	Пол	Возраст детей, годы	Возраст возникновения тромбоза, годы	Локализация тромбоза	Артериальный/венозный	Фоновые заболевания	Снижение активности антикоагулянтов	Повышение активности прокоагулянтов	Признаки гипер-агрегационного синдрома	Волчаночный анти-коагулянт	Гипергомоцистемия	Наличие протромботических полиморфизмов (гомо/гетеро)
В179	ж	4	<0,5	ветви правой почечной артерии	А	врожденный гидронефроз правой почки, пиелонефрит	-	-	-	-	-	1/0
Е45	ж	7	3	артерии обеих голеней	А	нет	-	+	-	-	-	0/1
А115	м	17	14	глубокая бедренная и подвздошная вены с обеих сторон	В	хронический облитерирующий аппендицит, состояние после аппендэктомии	+	-	-	-	-	0/3
А126	м	11	9	верхняя брыжеечная вена	В	синдром портальной гипертензии, операция формирования мезокавального анастомоза	-	-	-	-	-	1/2
В87	ж	17	16	левая подключичная вена	В	нет	-	+	-	-	-	0/1
К292	м	13	12	задняя большеберцовая и подколенная вены	В	клещевой боррелиоз, симптоматическая эпилепсия, бронхиальная астма, дисфункция синусового узла, транзиторная АВ-блокада (в анамнезе), открытое овальное окно, пролапс митрального клапана, пролапс трикуспидального клапана, хронический гайморит	-	-	-	-	-	0/4
Л108	ж	11	10	вены левой голени	В	иммунная тромбоцитопеническая пурпура, терапия преднизолоном	-	+	-	-	-	2/3
О36	ж	5	4	правый поперечный синус	В	хронический пансинусит, хронический двусторонний отит, мастоидит	-	-	-	-	-	0/3
П179	м	10	10	правая яремная и подключичная вены	В	неуточненная кишечная инфекция, избыточная инсоляция	-	+	-	-	-	1/2
Р125	м	17	16	правая подвздошная, бедренные, подколенная вены, правая подмышечная, плечевая вены, левая плечевая вена	В	антифосфолипидный синдром, двусторонняя полисегментарная пневмония, плеврит	+	-	-	+	-	0/2
С199	м	9	5	глубокая бедренная вена слева	В	синдром мезенхимальной дисплазии	+	-	+	-	-	0/0
С204	м	17	16	рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии	ТЭЛА	бронхиальная астма	-	-	-	-	+	1/0

мых детей, сделать однозначное заключение об их значении в развитии тромбозов, не связанных с применением сосудистых катетеров, у детей нельзя.

4. Небольшое количество наблюдений, разнообразие картины выявленных полиморфизмов,

относительно небольшой удельный вес гомозиготных мутаций не позволяют сделать заключение о значении каждой из них, однако наличие протромботических полиморфизмов почти у всех пациентов с тромбозами указывает на их значение в патогенезе тромбозов у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kuhle S, Massicotte P, Chan A et al.* Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost.* 2004; 92: 722–728.
2. *Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A et al.* Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 511–518.
3. *Andrew M, David M, Adams M et al.* Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83: 1251–1257.
4. *Lane AD, Grant JP.* Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood.* 2000; 95 (5): 1517–1532.
5. *Bart T, Harris LS, Douglas EV.* Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Current Opinion in Pharmacology.* 2005; 5: 149–154.
6. *Pongrácz E, Tordai A, Csornai M et al.* Genetics of blood coagulation in young stroke patients. *Z. Ideggyogy Sz.* 2002; 55 (3–4): 111–117.
7. *Frank BM, Reiner PA, Schwartz MS et al.* The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Iba and risk of non-fatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. *Blood.* 2001; 97 (4): 875–879.
8. *Ananth VC, Elsasser AD, Kinzler LW et al.* Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyltransferase genes: Risk of placental abruption. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2007; 91: 104–110.
9. *Koster T, Blann AD, Briet E et al.* Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995; 345: 152–155.
10. Баркаган З.С. Важнейшие гематогенные тромбофилии. (http://rumedic.ru/library/ic_library_documents_42_1768)
11. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. и др. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. *Гематология и трансфузиология.* 2003; 6: 13–14.
12. *Massicotte MP, Dix D, Monagle P et al.* Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J. Pediatr.* 1998; 133: 770–776.
13. *Revel-Vilk S, Massicotte P.* Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Rev.* 2003; 17: 1–6.