

DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1695

О.А. Ваземиллер¹, Н.С. Понамарёва¹, Д.М. Чубко³, И.Ю. Ушаков², Н.Ю. Макаревская³,
М.М. Шароглазов³, Е.В. Басалова⁴, Е.П. Кириллова¹, А.Б. Салмина¹, Е.Ю. Емельяничик¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

² Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Российская Федерация

³ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Российская Федерация

⁴ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярска, Красноярск, Российская Федерация

Трудный диагноз: острый миокардит или ишемия миокарда у младенца с тромбофилией? Клинический случай

Контактная информация:

Ваземиллер Оксана Александровна, врач-неонатолог, аспирант кафедры педиатрии ИПО

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: oksana.vazemiller@yandex.ru

Статья поступила: 15.11.2016 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

В статье представлена история пациентки первого года жизни с поражением сердца ишемического характера на фоне врожденной тромбофилии и развитием инфаркта миокарда. Этот диагноз в педиатрической практике является казуистикой и с большей вероятностью, чем у взрослых пациентов, приводит к неблагоприятному исходу. Описанный клинический случай обращает внимание педиатров на тревожные симптомы, позволяющие заподозрить тромбофилию у детей первых месяцев жизни.

Ключевые слова: новорожденный, острый миокардит, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, тромбофилия, тромбоз.

(Для цитирования: Ваземиллер О.А., Понамарёва Н.С., Чубко Д.М., Ушаков И.Ю., Макаревская Н.Ю., Шароглазов М.М., Басалова Е.В., Кириллова Е.П., Салмина А.Б., Емельяничик Е.Ю. Трудный диагноз: острый миокардит или ишемия миокарда у младенца с тромбофилией? Клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (1): 54–58. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1695)

ВВЕДЕНИЕ

Остро возникшие жизнеугрожающие состояния у новорожденных и детей первого года жизни представляют значительные трудности для диагностики причины и вследствие этого своевременной эффективной коррекции данных состояний. Среди редких и опасных патологий у детей первых месяцев жизни — внезапное появление критической брадикардии с нарушением сократительной функции сердца, резким снижением системного давления и развитием кардиогенного шока.

Сочетание данных симптомов в большинстве случаев отражает два больших критерия острого фульминантного миокардита — нарушение ритма и острую сердечную недостаточность. Однако иногда подобная клиническая картина требует проведения дифференциальной диагностики с очень редким состоянием — ишемией или даже инфарктом миокарда вследствие тромбоза артерий коронарного русла [1].

Проблема тромботических заболеваний имеет актуальность в различных отраслях медицины вне зави-

Oksana A. Vazemiller¹, Natal'ya S. Ponamareva¹, David M. Chubko³, Ivan Yu. Ushakov², Natal'ya Yu. Makarevskaya³, Mikhail M. Sharoglazov³, Ekaterina V. Basalova⁴, Ekaterina P. Kirillova¹, Alla B. Salmina¹, Elena Yu. Emel'yanchik¹

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health Protection, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴ Krasnoyarsk Federal Cardiovascular Surgery Center, Krasnoyarsk, Russian Federation

Difficult Diagnosis: Acute Myocarditis or Myocardial Ischemia in an Infant with Thrombophilia? Clinical Case

The article describes the history of a female patient of the first year of life with ischemic heart disease associated with congenital thrombophilia and the development of myocardial infarction. This diagnosis in pediatric practice is casuistry and leads to an adverse outcome more often than in adult patients. The described clinical case draws attention of pediatricians to the alarming symptoms, which allow to suspect thrombophilia in children of the first months of life.

Key words: newborn, acute myocarditis, myocardial ischemia, myocardial infarction, thrombophilia, thrombosis.

(For citation: Vazemiller Oksana A., Ponamareva Natal'ya S., Chubko David M., Ushakov Ivan Yu., Makarevskaya Natal'ya Yu., Sharoglazov Mikhail M., Basalova Ekaterina V., Kirillova Ekaterina P., Salmina Alla B., Emel'yanchik Elena Yu. Difficult Diagnosis: Acute Myocarditis or Myocardial Ischemia in an Infant with Thrombophilia? Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 54–58. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1695)

симости от возраста пациентов. В детском возрасте отклонения в системе гемостаза, приводящие к повышенному риску развития тромбозов, встречаются реже, чем у взрослых больных [2]. По данным Канадского регистра тромбозов, на 10 тыс. госпитализированных детей тромбозы регистрируются в 5 случаях, 95% из них имеют вторичный характер, развиваясь на фоне злокачественных новообразований и гемобластозов, травм и операций, врожденных заболеваний сердца и системных болезней соединительной ткани [2]. Данные о частоте тромбозов у детей первых 6 мес жизни немногочисленны: по мнению P. Monagle и соавт. [2], частота заболевания составляет 5 на 100 тыс. новорожденных, среди наблюдаемых старше 6 мес — 1,9 на 100 тыс. детей в год. Соотношение венозных и артериальных тромбозов у детей составляет 2:1 [2].

Открытие ряда генетически обусловленных дефектов факторов системы гемостаза, предрасполагающих к тромбозу (мутация гена, кодирующего фактор V Leiden, мутация гена протромбина G20210A, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T, полиморфизм гена активатора плазминогена-1, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов и др.), позволило объяснить развитие тромботических эпизодов у детей разного возраста, начиная от раннего неонатального периода, и проводить обоснованную патогенетическую терапию [3]. Особенность генетически обусловленной (первичной) тромбофилии заключается в отсутствии симптомов заболевания в течение нескольких месяцев или лет с клинической манифестацией болезни под влиянием триггеров (инфекций, гипоксии, инвазивных процедур и т. д.) [4].

Наследственная тромбофилия обусловлена изолированными или комбинированными генетическими дефектами, которые проявляются целым спектром нарушений в системе гемостаза. Наиболее изучены первичный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов S и C, тробомодулина), снижение активности фибринолиза (в основном вследствие повышения активности ингибитора активатора плазминогена, PAI-1), аномалии факторов гемокоагуляции (фактора V Leiden, протромбина G20210A), нарушения функции фибриногена в виде снижения чувствительности к естественным антикоагулянтам или фибринолитикам. В качестве частых причин тромбофилий также рассматриваются высокий уровень протромботических факторов (фактор I, фактор VIII), врожденная агрегационная гиперфункция тромбоцитов и гипергомоцистеинемия, нарушающая сосудистый коагулянтный баланс [5–7].

Гипергомоцистеинемия является одной из наиболее распространенных причин гиперкоагуляции [8]. Исследование данного состояния установило ключевую роль фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в метаболизме фолиевой кислоты, высокая концентрация которой предотвращает накопление цистеина. Изучены полиморфизмы генов, которые приводят к снижению функциональной активности MTHFR, вследствие чего уровень гомоцистеина в крови значительно повышается (полиморфизм C677T, особенно в сочетании с другими полиморфизмами и мутациями, например с полиморфизмом A1298C) [8–10]. Риск развития тромбофилий наиболее высок у пациентов, гомозиготных по аллелю T [11]. При этом частота гомозигот по аллелю T гена MTHFR, например, в японской популяции составляет около 10–12%, а гетерозигот CT — до 20% [10]. Это указывает на возможность выявления группы риска по раз-

витию тромбофилии по данным молекулярно-генетического исследования с целью профилактики клинической манифестации и осложнений заболевания. Кроме того, в настоящее время проводятся исследования по комбинированному взаимодействию генетических аномалий разных генов, причастных к развитию тромбофилии, что представляет значительный научно-практический интерес [12–14].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

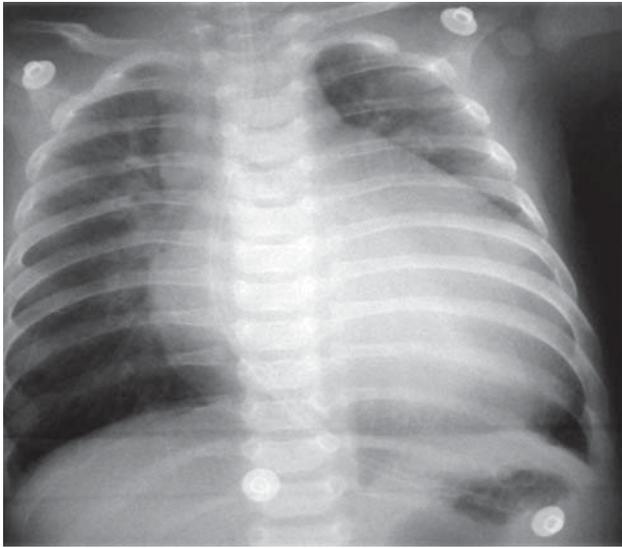
Пациентка Екатерина П. была госпитализирована в реанимационное отделение в возрасте 1 мес 9 сут. Заболела остро, в 09:00 появилась выраженная вялость, одышка, бледность кожного покрова. Была вызвана бригада скорой помощи, от госпитализации родители девочки отказались. Решение о госпитализации родителями было принято только через 4 ч при повторном вызове бригады скорой помощи.

Ребенок от 3-й беременности, вторых срочных родов. Беременность протекала с токсикозом в I триместре, во II триместре по данным ультразвукового исследования отмечалась низкая плацентация. Роды самостоятельные, с массой 3400 г, оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов. Из родильного дома на 4-е сут жизни ребенок был переведен с матерью в отделение патологии новорожденных. В результате клинико-рентгенологического обследования установлен диагноз «Родовая травма шейного отдела спинного мозга (дислокация C1–CIII кпереди) с ишемией в вертебробазиллярном отделе. Кефалогематома в правой теменной области. Неонатальная желтуха». На данном этапе наблюдения у ребенка было отмечено быстрое свертывание крови в игле при заборе венозной крови, однако этот симптом остался без дальнейшего анализа. После курса лечения на 24-е сут жизни девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии. Старший ребенок (мальчик, 3,5 года) здоров, посещает детское дошкольное учреждение.

При поступлении в городскую детскую больницу г. Красноярск, в 13:20, у ребенка наблюдалась картина кардиогенного шока: сознание — сопор, резко выраженная бледность и сероватый колорит кожи и слизистых оболочек, симптом «бледного пятна» — 6 с, сохранена реакция зрачков на свет, гипотония скелетных мышц, одышка (частота дыхательных движений — 80/мин), дыхание поверхностное, ослаблено, брадикардия (частота сердечных сокращений — 56/мин со снижением фракции выброса левого желудочка до 50%; через 1 ч фракция выброса снижается до 20%), увеличение печени до 4 см из-под края реберной дуги, отсутствие мочеотделения с 10:00. В первые сутки госпитализации на электрокардиограмме выявлены амплитудные признаки систолической перегрузки левого желудочка в виде увеличения зубцов R_{V5-6} более 15 мм.

При поступлении в периферической крови отмечены повышение скорости оседания эритроцитов (до 16 мм/ч), лейкоцитоз ($14,3 \times 10^9$ /л), лимфоцитоз (до 64%), тромбоцитопения (до 90×10^9 /л), повышение активности кардиоспецифических ферментов до 3–5 норм (лактатдегидрогеназа — 2730 Ед/л, креатинфосфокиназа — 1167 Ед/л), азотемия (креатинин — 113 мкмоль/л), гиперферментемия (аланинаминотрансфераза — 84 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 53 Ед/л). Данные изменения были расценены как маркеры вирусной инфекции, деструкции миокарда и полиорганной недостаточности на фоне кардиогенного шока.

Рис. 1. Пациентка Екатерина П.: рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции при поступлении
Fig. 1. Patient Ekaterina P.: Straight chest X-ray on admission



На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 1) тень средостения значительно расширена, кардиоторакальный индекс — 67% (кардио-мегалия); отмечается обогащение сосудистого рисунка легких. Учитывая острое начало, лимфоцитарный лейкоцитоз и наличие в семье ребенка, который начал посещать детский коллектив, поставлен диагноз «Острый вирусный миокардит, фульминантный дебют. Кардиогенный шок».

С момента поступления была начата аппаратная вентиляция легких, инотропная терапия (добутамин в дозе 10 мкг/кг в минуту), парентеральное питание с переводом на энтеральное (через орогастральный зонд) на 4-е сут, антикоагулянты (надропарин кальций в дозе 100 МЕ/кг в сутки с переходом на 225 МЕ/кг в сутки), коррекция кислотно-щелочного баланса (натрия бикарбонат 3%).

На 2-е сут госпитализации на электрокардиограмме — признаки субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка: подъем сегмента ST в отведениях V₅₋₆, в динамике в левых отведениях — отрицательный зубец T.

На 7-е сут болезни диагностирован тромбоз левой локтевой вены с развитием некроза тканей предплечья и дистальных фаланг пальцев. Эффекта от консервативной терапии не получено, поэтому на 21-е сут заболевания выполнена некрэктомия с ампутацией всех пальцев кисти и последующей трансплантацией кожного лоскута. Исследование коагулограммы установило значительное снижение содержания естественных антикоагулянтов — антитромбина III (до 11%) и протеина С (0,7 мг/мл).

По результатам молекулярно-генетического исследования, у ребенка присутствуют полиморфизмы, ассоциированные с наследственной тромбофилией: метилентетрагидрофолатредуктаза *MTHFR* 677C>T, метионин синтаза (*MTR*) 2756A>G, метионин-синтаза редуктаза (*MTRR*) 66A>G, интегрин альфа-2 (*ITGA2*) 807C>T, коагуляционный фактор 13 (*FXIII*) 103G>T, ингибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) -675 5G/4G. С момента получения результатов молекулярно-генетического анализа в качестве конкурирующего диагноза обсуждается

ишемия (возможно, инфаркт) миокарда на фоне тромбоза ветвей коронарных артерий.

В течение 5 сут состояние ребенка стабилизировалось, девочка была экстубирована. Через 13 сут со дня поступления в стационар была зафиксирована отчетливая положительная динамика: ребенок в сознании, купирован болевой синдром, кормится через соску сцеженным грудным молоком, частота дыхательных движений — 44/мин, частота сердечных сокращений — 150/мин, печень — +3 см, диурез адекватный. После стабилизации состояния (в возрасте 2 мес 20 сут) ребенок переведен в отделение патологии детей раннего возраста Красноярского краевого клинического Центра охраны материнства и детства для дальнейшего обследования и лечения. К моменту перевода состояние стабильное, адекватные прибавки в массе тела, периферических отеков нет, рана чистая, кожный лоскут прижился. Однако полости сердца оставались расширенными, фракция выброса левого желудочка — в пределах 35–40%. Получала поддерживающую терапию по поводу сердечной недостаточности (каптоприл в дозе 1 мг/кг в сутки + спиронолактон по 3 мг/кг в сутки), под контролем гемостаза — антикоагулянтную терапию (варфарин в дозе 0,2 мг/кг в сутки).

Через 4 сут после перевода присоединилась кишечная дисфункция, стул до 7 раз/сут (без патологических примесей) при нормальной температуре тела, что вызвало ухудшение состояния ребенка с развитием острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: развитие тахипноэ до 80/мин, появление стойкой пароксизмальной тахикардии с частотой сердечных сокращений 220–300/мин, быстрое снижение фракции выброса до 19%, повышение уровня Д-димера до 2349 нг/мл (в 587 раз выше нормы), снижение содержания протеина С до 43%. На рентгенограмме — грудная клетка бочкообразной формы, легочный рисунок обогащен в медиальных зонах, нечеткий, прогрессирует кардио-мегалия (кардиоторакальный индекс 72%). Тахикардия была купирована в ходе инфузии карведилола в дозе 0,2 мг/кг в течение 8 ч; на фоне терапии пребиотиками уменьшилась частота стула, состояние ребенка улучшилось.

Через 12 сут от данного эпизода — повторное ухудшение состояния, связанное с присоединением респираторной инфекции (острая респираторная инфекция, бронхолит): появились выраженная бледность кожи, одышка, тахикардия (до 200 уд./мин), приступообразный малопродуктивный кашель, позывы на рвоту, снижение фракции выброса до 11%, нарастание уровней маркеров гиперкоагуляции. Проводились непрерывная инфузия инотропов, карведилола, кислородотерапия через маску, коррекция гемостаза с помощью варфарина под контролем международного нормализованного отношения. Несмотря на проводимую терапию, на 4-е сут респираторной инфекции констатирована биологическая смерть. Оценка степени поражения коронарного русла и русла легочной артерии стала невозможной вследствие категорического отказа родителей от аутопсии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбофилия — наследственное заболевание свертывающей системы, манифестирующее при развитии острых инфекционных болезней под влиянием гипоксии или в результате действия других негативных факторов, нарушающих коагуляционный баланс. У плода и новорожденного ребенка защиту от тромбозов обеспечивает

относительное снижение факторов II, VII, IX и X. Однако у детей с острыми заболеваниями, тяжелой гипоксией равновесие свертывания и фибринолиза нарушается. Этому в значительной мере способствует относительный дефицит протеина С, плазминогена и антитромбина [15]. Мощным триггером является катетеризация сосудов. В настоящее время отсутствуют рекомендации по проведению скрининга тромбофилии у новорожденных детей, не имеющих симптомов обширного тромбоза [15, 16], что затрудняет раннее выявление больных и профилактику развития тяжелых проявлений болезни.

Данный клинический случай является примером диагностики тромбофилии по факту развития ишемии миокарда (на фоне острого миокардита), а также формирования венозного тромбоза после катетеризации периферической вены. Выявленные полиморфизмы в генах *MTHFR* (677C>T), *MTR* (2756A>G), *MTRR* (66A>G) определяют высокий риск развития тромбозов, а также вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Кроме того, данные полиморфизмы способствуют резкому снижению синтеза ферментов фолатного цикла, при этом в крови повышается уровень гомоцистеина, который оказывает дополнительное повреждающее действие на эндотелий, определяя высокий риск развития тромбозов. Ген коагуляционного фактора XIII (*FXIII*) кодирует синтез фермента фибриназы, ответственного за полимеризацию мономеров фибрина в присутствии ионов кальция, что способствует развитию геморрагических осложнений на фоне гипокоагуляции, однако наличие данного полиморфизма не обеспечило достижения коагуляционного равновесия. Ген *PAI-1* (-675 5G/4G) кодирует синтез эндотелиального ингибитора активатора плазминогена-1 — одного из компонентов фибринолитического звена гемостаза. Данный белок подавляет активность тканевого активатора плазминогена-1 (PLAT), потенцирующего образование пламина, который, в свою очередь, расщепляет фибрин тромба. Выявленный у больной аллельный вариант гена *PAI-1* -675 4G повышает уровень продукции PAI-1 в крови, что приводит к подавлению фибринолитической активности крови и способствует формированию

внутрисосудистых тромбов. Величина относительного риска тромбозов при наличии только этого полиморфизма достигает 1,7 [18].

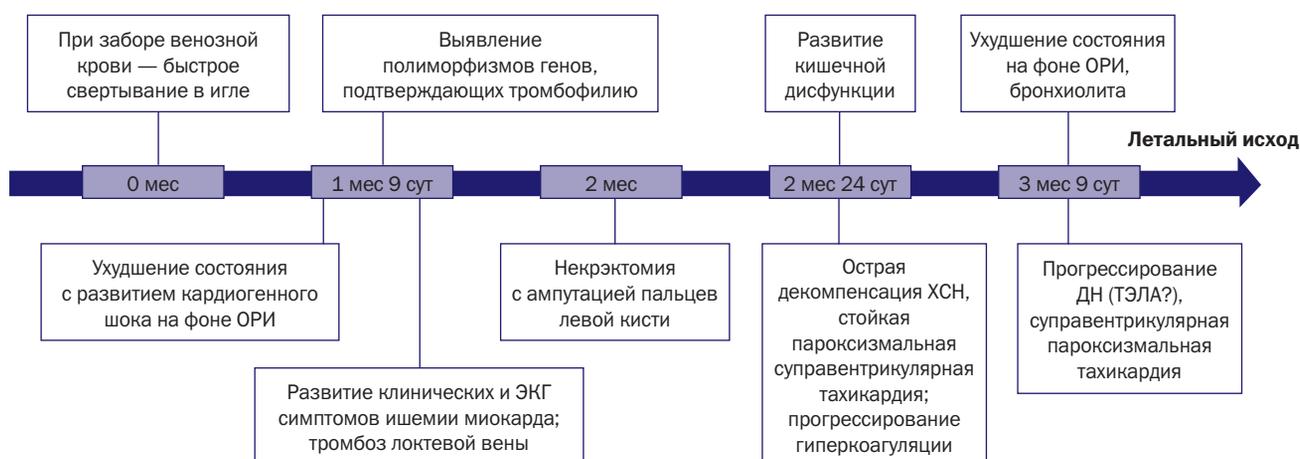
Мы предположили, что в данном случае пусковым фактором развития тромбоза явилась инфекция; учитывая сохраняющуюся в течение всего периода наблюдения тяжелую сердечную недостаточность, высоковероятным было диффузное воспалительное повреждение миокарда, включая проводящую систему сердца (рис. 2).

По результатам анализа развития заболевания у ребенка, в качестве первопричины острой сердечной недостаточности не исключен тромбоз ветвей коронарных артерий с комбинацией нескольких патологических полиморфизмов генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией. Тем не менее диагноз «Инфаркт миокарда» в педиатрической практике, особенно у ребенка первых месяцев жизни, устанавливается крайне редко и, как правило, посмертно.

Вопрос о возможности предотвращения неблагоприятного исхода заболевания остается открытым. С одной стороны, факт ускоренного свертывания крови при заборе в периоде новорожденности оказался без должного внимания, что отсрочило обследование ребенка и выявление тромбофилии. Однако, согласно наблюдению детей с первичными и вторичными тромбофилиями, исходы в большей степени определяются не объемом поражения, а локализацией тромбов, причем наиболее опасными являются тромбоз вен портальной системы, церебральных и коронарных артерий [19]. Следовательно, несмотря на адекватную терапию, обеспечившую улучшение состояния ребенка в течение 3 нед, наложение инфекционных заболеваний определило прогрессирование поражения левых отделов сердца с вовлечением малого круга кровообращения вследствие относительной недостаточности митрального клапана и массивной митральной регургитации, результатом которой стала тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии.

Недостаточная изученность наследственной тромбофилии у детей, особенно у новорожденных, привлекает внимание врачей-исследователей к данной проблеме и определяет важность проведения клинических и фун-

Рис. 2. Пациентка Екатерина П.: история развития заболевания
Fig. 2. Patient Ekaterina P.: Disease development history



Примечание. ОРВИ — острая респираторная инфекция, ЭКГ — электрокардиография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДН — дыхательная недостаточность, ТЭЛА — тромбоземболия легочной артерии.

Note. ARI — acute respiratory infection, ECG — electrocardiography, CHF — chronic heart failure, RF — respiratory failure, PE — pulmonary embolism.

даментальных исследований проблемы. В рамках этой работы анализ каждого клинического случая дополняет знания педиатров и понимание стратегии ведения больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание 6 генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием и снижением фибринолитической активности, определило неблагоприятное течение миокардита с поражением коронарных сосудов и летальный исход заболевания. Наиболее вероятным ключевым фактором прогрессирования дыхательной и сердечной недостаточности и насту-

пления летального исхода было развитие тромбоэмболии коронарных сосудов и мелких ветвей легочной артерии при вирусном поражении нижних дыхательных путей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.А. Ваземиллер <http://orcid.org/0000-0001-9962-7476>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В., и др. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших гипоксию // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001. — Т. 46. — № 2. — С. 8–12. [Simonova LV, Kotlukova NP, Gaidukova NV, et al. Sindrom dezadaptatsii serdechno-sosudistoi sistemy u novorozhdennykh, perenesshikh gipoksiyu. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2001;46(2):8–12. (In Russ).]
2. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763–766. doi: 0.1203/00006450-200006000-00013.
3. Алексеев Н.А. *Геморрагические диатезы и тромбофилии*. — СПб.: Гиппократ; 2005. — С. 516–556. [Alekseev NA. *Gemorragicheskie diatezy i trombofilii*. St. Petersburg: Gippokrat; 2005. p. 516–556. (In Russ).]
4. Моргунова М.А., Курилова И.В., Лузина И.И., и др. Тромбофилии детского возраста // *Гематология и трансфузиология*. — 2009. — Т. 54. — № 1 — С. 40. [Morgunova MA, Kurilova IV, Luzhina II, et al. Trombofilii detskogo vozrasta. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009;54(1):40. (In Russ).]
5. Albisetti M, Moeller A, Waldvogel K, et al. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. *Acta Haematol*. 2007;117(3):149–155. doi: 10.1159/000097462.
6. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(3):159–164 doi: 10.1097/00043426-200103000-00007.
7. El-Karakasy H, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Ann Hematol*. 2004;83(11):712–715. doi: 10.1007/s00277-004-0921-4.
8. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009;11(2):114–128. doi: 10.1007/s11936-009-0012-x.
9. Lanzkowsky P, editor. *Manual of pediatric hematology and oncology*. London: Elsevier Academic Press; 2005. p. 856.
10. Miyaki K. Genetic polymorphisms in homocysteine metabolism and response to folate intake: a comprehensive strategy to elucidate

- useful genetic information. *J Epidemiol*. 2010;20(4):266–270. doi: 10.2188/jea.je20100042.
11. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Костюченко Г.И., Момот А.П. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2002. — № 2 — С. 51–55. [Barkagan ZS, Tsyvkina LP, Kostyuchenko GI, Momot AP. Classification, molecular mechanisms and new diagnostic methods of thrombophilic states. *Siberian scientific medical journal*. 2002;(2):51–55. (In Russ).]
12. Папаян Л.П., Кобилянская В.А., Шейдина А.М. и др. Изменения в системе гемостаза у больных с наследственной тромбофилией, обусловленной мутацией фактора V свертывания крови (фактор V Лейден) // *Терапевтический архив*. — 2001. — Т. 75. — № 7 — С. 47–51. [Papayan LP, Kobilyanskaya VA, Sheidina AM, et al. Izmeneniya v sisteme gemostaza u bol'nykh s nasledstvennoy trombofiliei, obuslovlennoi mutatsiei faktora V svertyvaniya krovi (faktor V Leiden). *Ter arkh*. 2001;75(7):47–51 (In Russ).]
13. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001;109(4):369–384.
14. Gardner J. Factor V Leiden with deep venous thrombosis. *Clin Lab Sci*. 2003;16(1):6–9.
15. Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol*. 2008;33(1):52–65. doi: 10.1053/j.semperi.2008.10.007.
16. Saxonhouse MA, Burchfield DJ. The evaluation and management of postnatal thromboses. *J Perinatol*. 2009;29(7):467–478. doi: 10.1038/jp.2009.14.
17. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*. 2003;146(6):948–957. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2.
18. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol*. 2002;71(2):89–93. doi: 10.1002/ajh.10192.
19. Шершакова Е.А., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., и др. Тромбозы у детей с онкогематологическими заболеваниями // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2012. — № 2 — С. 18–21. [Shershakova EA, Bronin GO, Vysotskaya TA, et al. Thrombosis in children with hematological malignancies. *Bulletin of RSMU*. 2012;(2):18–21. (In Russ).]