

А.В.Беляев, Ю.П.Спиженко

## АКТУАЛЬНОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность тромбозов у детей окончательно не определена. Это обусловлено отсутствием общепринятой статистики частоты встречаемости тромбозов в зависимости от возраста пациента.

Тромбы могут формироваться в любом отделе сердечно-сосудистой системы — в венах, артериях, сердце, сосудах микроциркуляции. В большей степени у детей исследовалась частота встречаемости венозных тромбозов, по которой и можно сделать вывод об их значении для клинической практики.

Расчетная частота венозных симптоматических тромбозов у детей оценивается равной 0,007 на 100 000, среди госпитализируемых в стационар — 53 на 100 000, у госпитализируемых в отделение интенсивной терапии новорожденных — 240 на 100 000 [95, 117]. Это меньше, чем у взрослых. Так, в соответствии с данными, которые цитируются в монографии М.В. Косталева и соавт. [1] в общей популяции частота проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, являющегося одной из наиболее частых локализаций тромбоза у взрослых, составляет 160 на 100 000 населения с частотой фатальной тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) до 50 на 100 000.

Прочитанные данные относительно частоты венозных тромбоземблических состояний у детей приведены на основании наблюдения за детьми с диагностированными тромбозами. Существует вероятность того, что эти данные не отражают истинную частоту тромбоземблических осложнений как в целом, так и в практике интенсивной терапии в частности. Это подтверждают результаты проспективных исследований частоты возникновения венозных тромбозов у детей хирургического профиля (при трансплантации органов и при кардиохирургических вмешательствах) (табл. 1). Дизайн приведенных в таблице исследований был таким: в случаях, когда по данным клиники возникали подозрения в отношении венозного тромбоза, у пациента выполнялись более детальные рентген-радиологические исследования. При этом в зависимости от типа операции частота тромбоза колебалась от 0,6 до 12%. Подтверждением того, что реальная эпидемиология венозного тромбоза у детей отличается от расчетной, являются также некоторые данные проспективных исследований частоты катетер-

связанного венозного тромбоза (табл. 2), которая в зависимости от типа пациентов и методологии исследования колебалась в пределах 8—67%. Таким образом, частота тромбозов у детей в действительности может быть больше полученной на основании наблюдения пациентов с диагностированными тромбозами. Это может быть связано с тем, что изолированный тромбоз, определяющий клинику заболеваний, в детском возрасте действительно встречается редко. Но существующая предрасположенность к тромбоземблическим заболеваниям у ребенка реализуется при действии факторов риска возникновения тромбоза, в том числе при использовании методов интенсивной терапии. Развившийся тромбоз "завуалирован" основным заболеванием, но усугубляет течение последнего. Косвенным подтверждением такого предположения является частота врожденных тромбофилических состояний в популяции (табл. 3). Хотя анализ частоты встречаемости врожденных тромбофилических состояний в общей популяции простым суммированием частоты изолированных состояний не правомочен (с одной стороны, это ложно завышает истинную частоту тромбофилий, поскольку у пациента может иметь место несколько заболеваний, с другой — это занижает истинную частоту, поскольку представления о врожденных дефектах, приводящих к тромбозам, получили представления в последние годы; вероятно, представления о многих заболеваниях и их частоте получают дополнительное развитие в ближайшее время), тем не менее при суммировании частоты изолированных тромбофилий общая их частота в общей популяции составляет 21,5—37,7%, что в целом согласуется с частотой встречаемости тромбозов у детей при охарактеризованных выше проспективных исследованиях.

Таблица 1

Частота венозных тромбоземблических заболеваний у детей хирургического профиля [92]

Источник	Группа пациентов	Количество детей с тромбозами	Примечание
[124]	Трансплантация почки	12/100 [12%] 14/140 [10%]	Частота связана с возрастом пациента
[73]	Трансплантация печени	6/81 [7,4%]	Частота связана с возрастом, анатомическими особенностями
[101]	Кардиохирургия	18/1604 [1,1%]	Открытые операции (суммарно)
		2/1086 [0,2%]	Закрытые операции (суммарно)
		8/1436 [0,6%]	Открытые операции у детей
		9/155 [5,8%]	Открытые операции у новорожденных

## ФАКТОРЫ РИСКА

### Общая характеристика

Тромбозы у детей редко являются первичным заболеванием, чаще они развиваются на фоне другого заболевания. Поэтому клиника тромбоза в большинстве случаев "смазывается" основным заболеванием. Частота клинических симптомов тромбозов у детей на примере анализа сообщений о венозном тромбозе колеблется от полного отсутствия до возникновения симптомов у менее чем трети пациентов [78]. Но это же характерно и для венозных тромбозов у взрослых в периоперативном периоде и в практике интенсивной терапии терапевтических состояний (инфаркт, инсульт и др.). Для преодоления этого и уменьшения частоты осложнений и летального исхода в практике интенсивной терапии взрослых отработан следующий методологический подход: оцениваются факторы риска и при их наличии назначаются методы профилактики. Среди факторов риска у взрослых ведущими являются периоперативный период, травмы, вынужденное положение лежачих у пациентов с инсультами, инфарктами и некоторые другие состояния. Исходя из нечеткости клинической картины, выделение факторов риска тромбозов может быть обосновано и у детей. Но при этом необходимо учитывать следующее. Во-первых, методы профилактики тромбозов у взрослых хорошо изучены и относительно полно алгоритмизированы. У детей

роль методов профилактики в целом и отдельных приемов в частности исследованы не достаточно. Поэтому при выявлении у ребенка факторов риска необходимо рассмотреть вопрос о назначении методов профилактики в целом и возможности использования того или иного метода в частности. Во-вторых, состояния, предрасполагающие детей к тромбозам, отличаются от таковых у взрослых.

Приобретенными заболеваниями, предрасполагающие к тромбозам у детей могут быть следующие [58]:

- длительная катетеризация сосудов;
- гипервязкость (дегидратация, полицитемия);
- операция или травма;
- инфекционные заболевания (ВИЧ, ветрянка, гнойный тромбофлебит);
- аутоиммунные заболевания (волчаночный антикоагулянт, синдром антифосфолипидных антител, болезнь Behcet);
- сахарный диабет;
- заболевания почек (нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность);
- врожденные заболевания сердца;
- онкологические заболевания;
- химиотерапия (L-аспарагиназа, преднизолон);
- заболевания печени;
- талассемия;
- серповидноклеточная анемия;
- применение концентрата активированного протейна С или концентрата протейна С.

Таблица 2

Частота катетер-связанного венозного тромбоза у детей [82]

Источник	Группа пациентов	Количество детей с тромбозами	Примечание
[66]	Онкологические	13/156 [8,8%]	Проспективное исследование — все дети исследованы с использованием эхокардиографии
[114]	Критические состояния	6/56 [10,7%]	Проспективное исследование у всех детей частоты возникновения катетер-связанного тромбоза бедренной вены и нижней полой вены с использованием УЗИ-анализа
[2]	Серповидноклеточная анемия	2/25 [8%]	Проспективное исследование детей с тромбозом катетеров. Дети без симптомов не исследовались
[11]	Полное парентеральное питание	8/12 [67%]	Проспективное исследование детей с длительным парентеральным питанием в домашних условиях
[43]	Критические состояния	5/21 [24%]	Гистологические исследования крупных сосудов и сосудов легких умерших детей после интенсивной терапии. Частота тромбозов легких в связи с венозными катетерами у детей в критическом состоянии ложно занижена

Но перечень состояний, для которых в большей степени опасно тромбообразование, по всей видимости, меньше (табл. 4). На основании имеющейся сегодня информации их и необходимо рассматривать как факторы риска тромбозов у детей. Катетеризация центральных вен

Основным фактором риска возникновения тромбозов у детей является катетеризация центральных вен. В интенсивной терапии детей используется три варианта катетеризации вен: катетеризация центральных вен, катетеризация периферических вен, катетеризация пупочной вены у новорожденных. Тромбозы при катетеризации периферических вен возникают часто, но не являются жизнеопасными. Частота тромбообразования при катетеризации центральных вен, как уже упоминалось выше, по данным проспективных исследований с использованием инструментальных методов диагностики, колеблется от 8 до 67% (табл. 2). Она выше при катетеризации бедренной вены [49, 70, 114, 120] и особенно увеличивается при проведении парентерального питания в домашних условиях [6, 11].

О том, что катетеризация центральных вен является у детей основным фактором риска тромбозомболических осложнений, свидетельствуют следующие данные. В суммарной частоте венозных тромбозов у детей на долю тромбоза в связи с катетеризацией центральных вен, по данным различных авторов, приходится 26–66% случаев [12, 38, 90], а у новорожденных – 80–90% [38, 90]. У взрос-

лых значимость этого фактора меньше и в суммарной частоте тромбозов оценивается в 1–2% [83]. Для сопоставления: среди детей с тромбозами по данным анализа 61 ребенка с острыми тромбозами, наблюдавшихся в детской клинике университетского госпиталя в Денвере, доля других факторов риска такова: онкологические заболевания – 14%, политравма – 10%, системная красная волчанка – 10%, операции – 10%, заболевания почек – 7%, прием оральных контрацептивов – 5%, воспалительные заболевания легких – 5%, серповидноклеточная анемия – 2%, сахарный диабет – 2%, инфекционные болезни – 2% [99]. "Трансформация" общепринятого фактора риска хорошо известного по данным исследований у взрослых (травма, периоперативный период и др.), в иной у детей наряду с нечеткостью клинической картины, является дополнительной причиной возможной недооценки значения тромбозов у детей.

Тромбоз при катетеризации центральной вены связан с введением во внутреннее пространство сосуда чужеродной поверхности, повреждением эндотелия, нарушением кровотока и введением через просвет катетера инфузионных сред (гипертонических растворов глюкозы, растворов аминокислот и др.) и лекарственных средств, которые могут раздражать сосудистый эндотелий. Тромбоз может также вызываться катетер-связанным сепсисом и быть его единственным отчетливым признаком.

Таблица 3

Частота врожденных тромбоэмболических состояний в общей популяции [83, 131, 37, 103, 108, 106, 123, 88, 119, 107, 118, 41, 42, 115, 14]

Заболевание	Частота
Фактор V Leiden (мутация фактора V G1691A)	3-8%
Мутация гена протромбина G20210A	1-2,3%
Дефицит протеина C	0,14-0,5%
Дефицит протеина S	0,7%
Дефицит антитромбина II	0,17%
Редко встречаемые заболевания и заболевания, вклад которых в формирование тромбозов не ясен	
Гипергомоцистемия	5-15%
Увеличение концентрации фактора VII	11%
Дисфибриногемия	Редко
Дефицит плазминогена	Редко
Врожденный гемолитический уремический синдром/тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вызванный дефицитом метапептидазы, расщепляющих фактор Виллебранда, или дефицитом циклооксигеназы сосудистого эндотелия)	Редко
Мутация GPIb тромбоцитов, сопровождающаяся усиленным взаимодействием тромбоцитов и фактора Виллебранда	Редко

## КАТЕТЕРИЗАЦИЯ АРТЕРИЙ

Еще одним фактором риска возникновения тромбозов у детей является катетеризация артерий. В интенсивной терапии применяют три варианта катетеризации артерий: катетеризацию периферических артерий, катетеризацию пупочной артерии в неонатологии, катетеризацию полостей сердца. Катетеризация периферических артерий используется в интенсивной терапии для инвазивного мониторинга АД и частого забора артериальной крови для исследований. Возникновение тромбоза артерии связано с непосредственным повреждением эндотелия при введении катетера, повреждением эндотелия тугим материалом при нахождении катетера в сосуде [102]. Статистика частоты возникновения тромбоза артерий при их катетеризации у детей отсутствует. Вероятность его возникновения зависит от длительности нахождения катетера, его месторасположения, длины и диаметра, химического состава катетера, характера инфузируемых растворов, а также от того, применяется ли гепарин для профилактики тромбоза [5, 24, 44, 57].

Катетеризация сердца обычно выполняется через бедренную артерию, редко — через плечевую артерию при затруднениях катетеризации бедренной артерии. Частота возникновения тромбоза зависит от тех же факторов, которые влияют на частоту возникновения тромбоза периферических артерий при их катетеризации [102].

## ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Взаимосвязь между онкологическим заболеванием и тромбозом описана более 100 лет назад

Армандо Труссо [72]. Эта связь настолько тесная, что у пациента с "идиопатическим" тромбозом при отсутствии других факторов риска необходимо рассмотреть вопрос о наличии опухоли. То, что тромбоз может быть первым клиническим проявлением онкологического заболевания, подтверждают ряд наблюдений. Так, в проспективном исследовании Heittlgrachchi и соавт. при детальном обследовании 326 пациентов с острым тромбозом глубоких вен у 13 больных впервые был диагностирован онкологический процесс [55].

Не для всех онкологических заболеваний тромбоз характерен в равной степени: он чаще возникает у пациентов с острой лимфобластной лейкемией, миелопролиферативными заболеваниями, первичными опухолями головного мозга, муцинсекретирующей аденокарциномой поджелудочной железы, опухолями пищеварительного канала, легких, яичников [46, 55]. Реже встречаются сообщения о тромбозах нелеченных опухолей предстательной железы и кожи [46]. Риск тромбоза связан не только с самим онкологическим процессом, но и с использованием химиотерапии. При этом риск особенно увеличивается при использовании L-аспарагиназы, а также при синдроме лизиса опухоли [46, 55].

Среди тех заболеваний, которые чаще встречаются в детском возрасте, одно из первых мест по предрасположенности к тромбозам занимает острая лимфобластная лейкемия, особенно в тех случаях, когда для лечения применяется L-аспарагиназа [93, 97]. При этом частота тромбообразования, по данным клинических проявлений, варьирует от 1 до 10%, а при применении объективных методов исследования достигает 30%

Таблица 4

Факторы риска тромбозов у детей

Фактор риска	Частота тромбозов
Катетеризация центральных вен	6-67%
Катетеризация артерий	?
Онкологические заболевания и химиотерапия	1-30%
Системная красная волчанка, синдром антифосфолипидных антител	?
Нефротический синдром	4,4-28%
Инфекционные заболевания	?
Операции, травмы	?
Прием оральных контрацептивов/беременность	?
Новорожденные	?

? - точный количественный вклад не ясен.

случаев [89]. Фактором, увеличивающим вероятность возникновения тромбозов у онкологических больных, является использование внутривенного катетера. При анализе 77 детей с различными онкологическими заболеваниями Клофег и соавт. выявили связь между тромбообразованием и катетеризацией центральной вены в 14% случаев [66]. У 64% этих пациентов обнаруживали врожденный протромботический фактор риска, а развитие тромбоза во времени было связано с применением аспарагиназы [18%] или развитием катетер-связанной бактериемии [27%].

Механизмы склонности к тромбозам при онкологических заболеваниях многофакторны. Большинство опухолевых клеток обладают повышенным тромбогенным потенциалом. Это связывается с повышенным содержанием в них тканевого фактора и опухолевого прокоагулянта [CP, от англ. cancer procoagulant] [72]. Последний является цистеиновой протеиназой, обладающей способностью к непосредственной активации фактора X, даже без вовлечения фактора VII [50]. CP синтезируют эмбриональные (эмбриотические и хорионические) и многие онкологические клетки. В связи с тем, что нормальные дифференцированные клетки не обладают способностью выделять CP, обнаружение CP используется как лабораторный маркер онкологического процесса [53, 69]. Но связь между наличием онкологического процесса, а также стадией роста опухоли, и тромбообразованием не полная: при III – IV стадии заболевания концентрация CP может быть снижена, вероятно, в связи с образованием антител к соединению [87]. Кроме того, при онкологических заболеваниях часто наблюдается угнетение фибринолиза. Это связывается с увеличением продукции ингибиторов фибринолиза — ингибитора активатора плазминогена I-го типа [PAI-1] и  $\alpha_2$ -антиплазмина [72].

Тромбоз при онкологических заболеваниях также может быть связан с гиперлейкоцитозом, в некоторых случаях одновременным существованием врожденной предрасположенности к тромбообразованию, в частности резистентности к активированному протеину С [8, 35, 89]. Прогрессирующие опухоли могут сопровождаться экстравазацией в опухолевую ткань факторов свертывания крови с их последующей активацией и поступлением продуктов активации в системный кровоток. Это может подтверждаться обнаружением таких продуктов активации в крови паци-

ентов, как продукты деградации фибрин/фибриногена, фрагменты 1 + 2 и другие [46].

Объяснением увеличения вероятности тромбоза при химиотерапии L-аспарагиназой является то, что она угнетает синтез белков. А это может вести к дефициту факторов свертывания и, главное, антикоагулянтов (антитромбина III) [46].

Синдром лизиса опухоли, который также предрасполагает к возникновению тромбоза, возникает в связи с разрушением опухолевых клеток при эффективной химио- или лучевой терапии. При разрушении клеток высвобождаются тромбогенные вещества, ведущие к активации системы свертывания крови, развитию ДВС-синдрома. Лизис опухоли чаще возникает при гематологических заболеваниях: лимфобластной лейкемии, хронической лимфоцитарной лейкемии, хронической миелогенной лейкемии, лимфоме Беркета и сопровождается выраженными метаболическими отклонениями. В связи с разрушением клеток в крови увеличивается концентрация калия, фосфатов. Как следствие гиперфосфатемии развивается гипокальциемия. В результате разрушения нуклеиновых кислот формируется гиперурикемия. Вследствие преципитации в почках мочевой кислоты (при сдвиге реакции внутренней среды организма в кислую сторону) или фосфатов кальция (при сдвиге pH в щелочную сторону) развивается почечная недостаточность [72].

## СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА. АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА

Тромбоэмболические осложнения (как венозные, так и артериальные) при системной красной волчанке (СКВ) у взрослых являются хорошо известным фактом. При этом в крови таких больных обнаруживаются антифосфолипидные антитела (APLA, от англ. antiphospholipid antibodies). APLA делят на две различные группы антител: волчаночный антикоагулянт (LA, от англ. lupus anticogulant) и антикардиолипидные антитела (ACLA, от англ. anticardiolipin antibodies).

APLA реагируют с белками, связанными с фосфолипидами. Из таких белков в гемостазе в частности принимает участие протромбин. Связь APLA с протромбином приводит к удлинению времени образования сгустка. Это обнаруживается при исследовании гемостаза с помощью функциональных тестов, реагирующих на концентрацию и функциональную активность фосфолипидных факторов свертывания крови. Одним из них явля-

ется активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Казалось бы, удлинение АЧТВ должно сопровождаться повышенной кровоточивостью. На самом деле накопление APLA сопровождается склонностью к формированию тромбозов. Механизм этого явления до сих пор остается не известным. Предложены различные гипотезы: связывание антител с тромбоцитами с увеличением их агрегационной активности; угнетение образования эндотелиальными клетками простациклина; связывание и активация эндотелиальных клеток; усиление активации тромбоцитами фактора Ха и тромбина; усиленная связь и активация протромбина; связывание с гепарансульфатом; усиление апоптоза и др. [80].

Не только механизм тромботического эффекта, но и механизм образования самих APLA остается не ясным. Предполагается, что при повреждении эндотелия [инфекционным, иммунологическим и другим процессом] обнажается фосфолипидный компонент эндотелиальной мембраны, что и вызывает образование антифосфолипидных антител [40, 126].

APLA у взрослых с СКВ обнаруживают в 30 — 40% случаев, при этом тромбозы развиваются у 40% таких пациентов [52], временной интервал риска последующего эпизода рецидива тромбоза составляет 5 лет [105].

У детей роль APLA в формировании тромботических осложнений остается не ясной. Ретроспективный анализ 120 детей выявил, что в случае СКВ и волчаночного антикоагулянта риск формирования тромбозов в три раза больше по сравнению с детьми с волчанкой, но без волчаночного антикоагулянта [91]. А по данным Verubec соавт., такой риск увеличивается в 16 — 25 раз [17].

Но APLA могут обнаруживаться и у пациентов, которые не страдают СКВ, в том числе и у вполне здоровых детей. Так, волчаночный антикоагулянт обнаруживают у 2% практически здоровых детей перед операцией, в частности перед тонзилэктомией и аденоидэктомией [23, 51]. Такой синдром получила название "синдрома первичных антифосфолипидных антител" [APAS, от англ. primary antiphospholipid antibody syndrome]. В таких случаях антифосфолипидные антитела обычно выявляются после перенесенных бактериальных, вирусных и других заболеваний. При этом накопление антител является транзиторным и по своему течению доброкачественным [80].

Частота тромботических осложнений у детей с нефротическим синдромом меньше, чем у взрослых, и колеблется в пределах от 4,4 до 28% [26, 59, 60, 76, 86]. При этом чаще всего вовлекаются вены почек. Но были описаны случаи тромбообразования различной локализации [как в артериях, так и в венах]. Чаще всего тромбоз развивается в первые 3 месяца после постановки диагноза "нефротический синдром" [7]. Ведущими механизмами являются увеличение концентрации фибриногена, протениурия [в том числе потеря антитромбина]; дополнительными факторами — гемоконцентрация, повышение вязкости крови, относительная иммобилизация [113].

### ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Из инфекционных болезней, часто встречаемых в детском возрасте, достаточно полно документирована связь с тромбозами ветряной оспы. Предполагается, что при этом ведущим механизмом является транзиторный вторичный дефицит протеина S в связи с накоплением в кровотоке антител к этому антикоагулянту [64, 75, 81]. Дополнительными механизмами, обнаруживаемыми у пациентов с ветряной оспой, осложнившейся тромбозами и фульминантной пурпурой, являются появление в кровотоке волчаночного антикоагулянта и развитие ДВС-синдрома [71, 81].

Тромбозы могут также возникать у ВИЧ-инфицированных. Но тромботические осложнения при этом обычно наблюдались у взрослых при развитии оппортунистических инфекций. Возможным механизмом является развитие и накопление в кровотоке антифосфолипидных антител [58].

### ОПЕРАЦИИ

В отличие от взрослых у детей традиционно выполняемые операции не представляют существенной опасности в отношении тромбообразования, даже при наличии врожденных претромботических заболеваний [38]. Но в подростковом возрасте риск увеличивается даже при часто выполняемых в детской практике абдоминальных операциях — аппендэктомии и спленэктомии [47, 100]. Риск тромбоза также существенен при трансплантации органов — печени и почек, при этом частота у маленьких детей может составлять около 10% [118].

## ПРИЕМ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ/ БЕРЕМЕННОСТЬ

В Украине период детского возраста продлен до 18 лет. Поэтому прием оральных контрацептивов и беременность как факторы риска тромбозов также представляют интерес для врачей, специализирующихся в области детской интенсивной терапии.

Практически сразу после внедрения в практику оральных контрацептивов в 60-х годах прошлого столетия была зафиксирована их способность увеличивать риск венозного тромбоза. Первоначально это связывали с ежедневным приемом в составе препарата большой дозы эстрогена (> 50 мкг этинилэстрадиола). Поэтому было выдвинуто предположение, что при использовании оральных контрацептивов с уменьшенной концентрацией этого соединения (до ежедневной дозы 30 мкг и менее — оральные контрацептивы второго поколения) вероятность тромбозообразных осложнений уменьшится. Но оказалось, что использование оральных контрацептивов с низкой дозой эстрогена не сопровождается уменьшением риска тромбоза: при использовании препаратов в сравнении с контрольной группой риск тромбоза увеличивается в 3–6 раз [122].

В центре внимания исследователей оказались препараты, содержащие эстроген, при этом из поля зрения с точки зрения тромбозообразных осложнений выпали производные прогестагена. В 1995 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) опубликовала результаты большого исследования, согласно которым риск венозных тромбозов у принимающих контрацептивы 3-го поколения, содержащие дезогестрел и гестоден, оказался в 2 раза выше, чем у принимающих контрацептивы 2-го поколения, содержащие прогестагеновые соединения левоноргестрел и норгестрел [122].

Риск венозного тромбоза при использовании оральных контрацептивов особенно высок в первый год от момента начала приема препаратов, а также у женщин с генетическими и приобретенными факторами риска тромбозов [122]. Так, риск тромбоза увеличивается в 35 раз у пациенток с мутацией Лейдена (резистентность к активированному протенину С) и в 16 раз — с мутацией G20210 (мутация гена протромбина) [122].

Оральные контрацептивы увеличивают вероятность не только венозного, но и артериального тромбоза. При этом риск инфаркта миокарда и инсульта увеличивается в 2–5 раз. Риск артериального тромбоза особенно высок у курящих, страдающих артериальной гипертензией, сахарным

диабетом, гиперхолестеринемией [121]. Риск как артериального, так и венозного тромбоза, не связан с длительностью использования оральных контрацептивов, но увеличивается с возрастом [121].

Механизм возникновения тромбозов при использовании оральных контрацептивов остается не ясным. Эти препараты, с одной стороны, увеличивают концентрацию протромбина, факторов VII, VIII, IX, X, XI, фибриногена, уменьшают концентрацию антипротромбина III, протенина S, с другой — увеличивают концентрацию протенина C,  $\alpha_1$ -антитрипсины, плазминогена, обладающих антикоагулянтным действием, и уменьшают концентрацию ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Проведенные в последнее время исследования позволяют предполагать, что протромботический эффект оральных контрацептивов связан с форсированной ими резистентностью к активированному протенину С [122]. После прекращения приема препаратов параметры коагуляции нормализуются в течение 3 месяцев [121].

## БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность сопровождается существенными отклонениями в системе свертывания крови. Они необходимы для развития плаценты и созревания плода. Беременность приводит к увеличению концентрации факторов I (фибриноген), VII, VIII, X, XII, фактора Виллебранда и ристоцетиновой кофакторной активности. Механизм и значение изменения каждого из этих факторов остается не известным [27, 28, 32, 56, 65, 92, 116, 127]. Нормально протекающая беременность также приводит к уменьшению чувствительности факторов к активированному протенину С [36, 85], уменьшению как свободной фракции протенина S, так и фракции, связанной с белком [21, 31, 48, 74, 79]. Отражает увеличение концентрации факторов свертывания крови и уменьшение активности системы протенина C/S гиперкоагуляционные изменения функциональных тестов внутреннего и внешнего механизмов ферментативного гемостаза [27]. Об активации системы свертывания крови при нормально протекающей беременности свидетельствует обнаружение маркеров тромбина в кровотоке: комплекса тромбин-антипротромбин, фрагментов 1+2 [21, 25, 30, 39, 104]. Вероятным следствием этого является увеличение при нормальной беременности растворимого тромбомодулина [18], что должно было бы сопровождаться увеличением активности системы протенина С. Но этого не происходит. Предполагают, что это связано с действием инактиваторов протенина С [27].



Не до конца ясными при физиологической беременности остаются изменения и в системе фибринолиза. У беременных зафиксировано увеличение активности как плазминогена, так и ингибиторов активаторов плазминогена типа 1 и 2 [PAI-1, PAI-2]; обнаружено увеличение концентрации антигена тканевого активатора плазминогена (t-PA, но одновременно уменьшение его функциональной активности; отклонений концентрации  $\alpha_2$ -антиплазмина у беременных от таковой у небеременных не выявлено [27]. В целом беременность сопровождается угнетением фибринолитической активности [33, 130]. Одновременно увеличивается концентрация продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) [21, 65, 109, 110]. Возможным объяснением является то, что фибринолиз регулируется не только на системном уровне, а и на локальном, и при беременности увеличивается разрушение фибрина в плаценте, несмотря на угнетение системного фибринолиза [10]. Предполагается также, что одним из механизмов увеличения ПДФ может быть нарушение их клиренса из организма [130]. Тромбозы при беременности способствуют не только гиперкоагуляционные изменения системы свертывания крови, но и механические факторы — венозный стаз, достигающий пика к 34-й неделе беременности, а также травмирование эндотелиальных сосудов малого таза. Риск тромбозов при беременности увеличивается в 5 раз [118].

## РОЛЬ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ПРИВЫЧНЫХ ВЫКИДАШАХ

Для благоприятного протекания беременности необходима нормальная плацентарная циркуляция. Нарушение плацентарного кровотока может вести к задержке внутриутробного роста плода и даже к его смерти. Осознание проблемы тромботических состояний позволило по-новому взглянуть на проблему рецидивирующей потери плода [RFL, от англ. recurrent fetal loss]. Три и более случаев гибели плода встречаются у 1-2% женщин репродуктивного возраста, два и более — у 5% [22, 29, 34]. Результаты исследований позволяют считать, что во многих случаях RFL может быть связана с врожденным тромботическим состоянием матери. Наиболее часто причинами RFL являются фактор V Leiden, реж — гипергомоцистемия, дефицит фактора XIII, дефицит фибриногена [22, 62]. Поскольку тромботическое поражение сосудов плаценты в 65% случаев связывают с врожденными тромбофилиями, то при таких данных при анализе плаценты

и RFL у женщины рекомендовано выполнить уточняющие гемостазиологические исследования [22].

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Распределение частоты возникновения венозных тромбозов в зависимости от возраста приведено на рисунке. Существует два возрастных пика увеличения риска тромботических осложнений у детей. Первый — это период новорожденности, во время которого риск тромботических осложнений примерно в 40 раз выше по сравнению с любым другим периодом детского возраста [9]. Второй — подростковый период. Увеличение частоты тромбозов в подростковом периоде является следствием гормональных изменений в организме в связи с половым созреванием, а также может быть связано с началом приема оральных контрацептивов и ранней беременностью [13, 94, 118].

**Новорожденные** На протяжении детского возраста риск тромбозов максимален у новорожденных. Это обусловлено малым диаметром сосудов, высоким гематокритом и особенностями системы свертывания крови [3, 112]. Физиологический "дисбаланс" между про- и антикоагулянтами у новорожденных обеспечивает нормальный гемостаз при физиологических родах. Но при возникновении патологического состояния (гипотензия, гиповолемия, асфиксия, инфекция, врожденные заболевания сердца и другие) у новорожденного возникают отклонения в системе свертывания крови [96, 111].

Ведущим приобретенным фактором риска тромбоза у новорожденных является катетеризация центральных вен. В соответствии с данными проспективного исследования при ультразвуковом контроле частота венозного тромбоза в связи с катетеризацией центральных вен составила 44% [70]. У новорожденных с зафиксированным тромбозом центральные венозные катетеры имеют место у 80—90% больных [128].

Кроме традиционных сосудистых доступов, у новорожденных применяют катетеризацию пупочной вены и пупочной артерии. Катетеризация пупочной вены может вызывать тромбоз нижней полой вены, правых отделов сердца, воротной вены [78]. При этом посттромботический синдром при тромбозе у новорожденных исследован мало. Тем не менее, тромбоз воротной вены может вести в последующем к внепеченочной форме портальной гипертензии, объем эффективных лечебных мероприятий при которой ограничен, что в

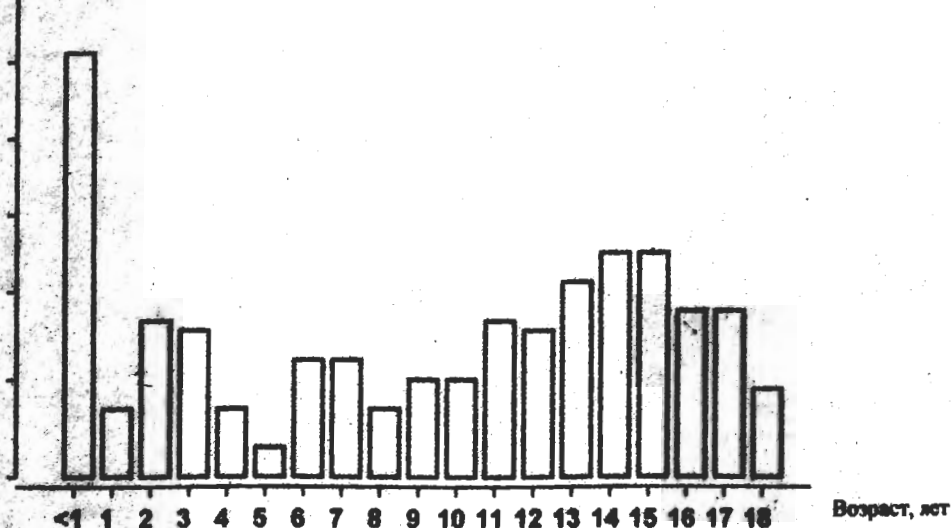


Рис. 1. Распределение частоты возникновения венозных тромбозов в зависимости от возраста

конечном итоге предопределяет инвалидизацию ребенка [4]. Катетеризация пупочной артерии применяется в интенсивной терапии новорожденных для мониторинга параметров гемодинамики и частого забора крови для лабораторных исследований. Катетеризация пупочной артерии может осложняться тромбозом аорты, некротизирующим энтероколитом, тромбозом артерий ног [10]. В нескольких Cochrane обзорах с позиций доказательной медицины рассматриваются результаты исследований факторов риска тромбоза при катетеризации пупочной артерии. В работе Barrington [15], анализировались результаты сообщений об использовании высокого (на уровне  $T_6-T_{10}$ ) и низкого (на уровне  $L_2-L_3$ ) расположения конца катетера в пупочной артерии. Высокое расположение катетера сопровождалось более низкой частотой сосудистых осложнений без увеличения какого-либо побочного следствия. Частота внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, летального исхода не увеличивались в сравнении с низким расположением катетера. Автор сделал вывод об отсутствии поддерживающих данных в пользу низкого расположения катетера в пупочной артерии. Он также проанализировал одно рандомизированное и одно нерандомизированное исследование о влиянии материала катетера на частоту тромбозомболических осложнений [16]. Значимого эффекта замены стандартного полихлорвинилового катетера гепарин-содержащим полиуретановым катетером не выявлено. Но в нерандомизированном исследовании показало, что вероятность тромбоза при использовании катетера из рентген-непрозрачных си-

ликоновых эластомеров меньше, чем в случае использования поливинилхлоридного [20]. В рандомизированном исследовании зафиксировано уменьшение риска тромбоза аорты при использовании катетеров с отверстием на конце по сравнению с катетерами с боковым отверстием [129].

Кроме влияния приобретенных факторов риска, у новорожденных могут проявляться многие врожденные тромбофилии. Так, в случаях гомозиготного дефицита антитромбина, протенина С, протенина S, реже — при наличии фактора Лейдена, тромбозы могут развиваться еще на этапе внутриутробного развития плода, а после рождения ребенка развивается фульминантная пурпура, которая при отсутствии лечения ведет к гангрене периферических отделов тела и смертельному исходу [45, 67, 77].

## ИСХОД ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ

Исход тромбозов у детей изучен мало. Смертность у детей с венозным тромбозом колеблется в пределах 14–23%. Это в большей степени обусловлено тяжелым сопутствующим клиническим статусом, характерным для большинства детей с венозным тромбозом [54, 61, 64, 90]. Через 3 года кумулятивная частота рецидива первого эпизода венозного тромбоза составляет примерно 9% [84, 90]. Риск рецидива выше среди пациентов с врожденными тромбофилическими состояниями [98].

Еще одним осложнением венозного тромбоза является посттромбофлебитический синдром. Он характеризуется персистирующим нарушением венозного кровотока, а при локализации в области конечности — отеком, болью, пигментацией

веноз, в некоторых случаях — изъязвлением. Посттромбофлебитический синдром чаще развивается как осложнение перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей в связи с действием генерационного фактора. По данным различных сообщений, риск колеблется в пределах 19–70% [54, 125].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Костилев М.В., Полтаченко Ю.В., Савенко В.Ф., Споржеская В.Р.* (2001) Профилактика венозных тромбозов та эмболий. К.: Макком, 120 с.
2. *Abdul-Rauf A., Clauderer M., Chiarucci K. et al.* (1995) Long-term central venous access in patients with sickle cell disease. Incidence of thrombotic and infectious complications. *J. Pediatr. Hematol/Onc.* 17 (4): 342-345.
3. *Alkalay A.L., Mankroth R., Santulli T. et al.* (1993) Central venous line thrombosis in premature infants: A case management and literature review. *Am. J. Perinatol.* 10 (4): 323-326.
4. *Alvarez F., Bernard O., Brunelle F. et al.* (1983) Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J. Pediatr.* 103 (5): 686-702.
5. American Association of Critical Care Nurses. Evaluation of the effects of heparinized and nonheparinized flush solutions on the patency of arterial pressure monitoring lines: the AACN Thunder Project. *Am. J. Crit. Care.* 1993, 2 (1): 3-15.
6. *Andrew M.* (1996) Indications and drugs for anticoagulation therapy in children. *Thromb. Res.*, 81 (2 Suppl): S61-S73.
7. *Andrew M., Briker L.A.* (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr. Nephrol.* 10 (1): 88-99.
8. *Andrew M., Briker L., Mitchell L.* (1994) Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coag. Fibrinolysis*, 5 (N 1 Suppl.): S. 24-36.
9. *Andrew M., David M., Adams M. et al.* (1994) Venous thromboembolic complications (VTE) in children: First analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*, 83 (5): 1251-1257.
10. *Andrew M., David M., de Veber G. et al.* (1997) Arterial thromboembolic complications in paediatric patients. *Thromb. Haemost.* 78 (1): 715-725.
11. *Andrew M., Marzinotto V., Pencharz P. et al.* (1995) A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J. Pediatr.* 126 (3): 358 – 363.
12. *Andrew M., Michelson A.D., Bovill T. et al.* (1997) The prevention and treatment of thromboembolic disease in children: A need for thrombophilia programs. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 19 (7): 7-21.
13. *Aschka I., Aumann V., Bergmann F. et al.* (1996) Prevalence of factor V Leiden in children with thromboembolism. *Eur. J. Pediatr.* 155 (12): 1009-1014.
14. *Baksa V., Gruppo R., Gutack C. et al.* (1999) The relationship of mutations in the MTHFR, prothrombin, and PAI-1 in children and adults. *Thromb. Haemost.* 81 (5): 739-744.
15. *Barrington K.* (2000) Umbilical artery catheters in the newborn: effects of the position of the catheter. *The Cochrane Database of Systemic Reviews*, vol. 2.
16. *Barrington K.* (2000) Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. *The Cochrane Database of Systemic Reviews*, vol. 2.
17. *Berube C., David M., Laxer R.* (1994) The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus in children: A cross-sectional study. *Lupus*, 3: 360.
18. *Bolla M.-C., Valocchi L., Fausto A. et al.* (1998) Predictive value of plasma thrombomodulin in pre-eclampsia and gestational hypertension. *Thromb. Haemost.* 79 (6): 1092-1095.
19. *Bonnar J., Prentice C., McNicol G. et al.* (1970) Haemostatic mechanism in the uterine circulation during placental separation. *Br. Med J.* 2 (709): 564-567.
20. *Boros S.J., Thompson T.R., Reynolds J.W. et al.* (1975) Reduced thrombus formation with silicone elastomere (silastic) umbilical artery catheters. *Pediatrics*, 56 (6): 981-986.
21. *Bremme K., Ostlund E., Ahmquist I. et al.* (1992) Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet. Gynecol.* 80 (1): 132-137.
22. *Brenner B.* (2003) Thrombophilia and fetal loss. *Sem. Thromb. Hemostas.* 29 (2): 165-170.
23. *Burk C., Miller L., Handler S. et al.* (1992) Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics*, 89 (4 Pt. 2): 691-695.
24. *Butt W., Shann P., McDonnell G. et al.* (1987) Effect of heparin concentration and infusion rate on the patency of arterial catheters. *Crit. Care Med.* 15 (3): 230-232.
25. *Cadroy Y., Grandjean H., Pichon J. et al.* (1993) Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 100 (5): 416-420.
26. *Citak A., Emre S., Sairin A. et al.* (2000) Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr. Nephrol.* 14 (2): 138-142.
27. *Clark P.* (2003) Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Sem. Vascular Med.* 3 (1): 13-24.
28. *Clark P., Brennan J., Conkie J.A. et al.* (1998) Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb. Haemost.* 79 (6): 1166-1170.

29. *Clifford R., Rai R., Watson H. et al.* (1994) An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human. Reprod.* 9 (7): 1328-1332.
30. *Comeglio P., Fedì S., Liotta A.A. et al.* (1996) Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thromb. Res.* 84 (3): 199-202.
31. *Comp P.C., Thurnau G.R., Welsh J. et al.* (1986) Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* 68 (4): 881-885.
32. *Condie R.* (1976) A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 83 (8): 636-639.
33. *Condie R.G., Opaton D.* (1976) Sequential studies on components of the haemostatic mechanism in pregnancy with particular reference to the development of preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 83 (12): 939-942.
34. *Cook C.L., Pridham D.D.* (1995) Recurrent pregnancy loss. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 7 (5): 357-366.
35. *Cieutzig U., Ritter J., Budde M. et al.* (1987) Early death due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. *Cancer.* 60 (12): 3071-3079.
36. *Cumming A.M., Tall R.C., Fildes S. et al.* (1995) Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br. J. Haematol.* 90 (3): 725-727.
37. *Dahlback B.* (1995) Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood.* 85 (3): 607-614.
38. *David M., Andrew M.* (1993) Venous thromboembolism complications in children: A critical review of the literature. *J. Pediatr.* 123 (3): 337-346.
39. *de Boer K., ten Cate J.W., Sturk A. et al.* (1989) Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160 (1): 95-100.
40. *de Groot P., Herbach D., Derksen R.* (1996) Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus.* 5 (5): 488-493.
41. *den Heijer M., Blom H.J., Gerrits W.B.J. et al.* (1995) Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet.* 345 (8954): 882-885.
42. *den Heijer M., Koster T., Blom H.K. et al.* (1996) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 334 (12): 759-762.
43. *Denish M.T., Smith D.W., Frankel L.R.* (1995) Venous catheter thrombus formation and pulmonary embolism in children. *Pediatr. Pulmonol.* 20 (6): 349-354.
44. *Downs JB, Chapinan RL, Hawkins F.* (1974) Prolonged radial artery catheterization. An evaluation of heparinized catheters and continuous irrigation. *Arch. Surg.* 108 (5): 671-673.
45. *Dreyfus M., Mugny J., Bridey F. et al.* (1991) Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N. Engl. J. Med.* 325 (22): 1565-1568.
46. *Dvorak H.F.* (1994) Abnormalities of hemostasis in malignant disease. *Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice.* Third edition, edited by Colman R.W. et al. Lippincott Company, Philadelphia, p. 1238-1254.
47. *Eber S.W., Grosche M., Ditzig M. Et al.* (1996) Komplikationen nach Splenektomie bei gutartigen hamatologischen Erkrankungen im Kindersalter. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 144: 275-280.
48. *Faught W., Garner P., Jones G. et al.* (1995) Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172 (1 Pt. 1): 147-150.
49. *Filiegel C.P., Signer E., Stahl M. et al.* (1976) Thrombotic complications of long term intravenous alimentation in infants. *Ann. Radiol.* 19 (1): 15-22.
50. *Gale A.J., Gordon S.G.* (2001) Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol.* 106 (1-2): 25-32.
51. *Garcia Callejo F.J., Pardo Mateu L., Velert Vila M.M. et al.* (1997) Usefulness of preoperative coagulation tests in the prevention of post-tonsillectomy hemorrhage in children. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 48 (6): 473-478.
52. *Ginsberg K.S., Liang M.H., Newcomer I. et al.* (1992) Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 117 (12): 997-1002.
53. *Gordon S.G., Cross B.A.* (1990) An enzyme-linked immunosorbent assay for cancer procoagulant and its potential as a new tumor marker. *Cancer Res.* 50 (19): 6229-6234.
54. *Gurgey A., Aslan D.* (2001) Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 23 (3): 159-164.
55. *Heittiarachchi R.J.K., Lok J., Prits M.H. et al.* (1998) Undiagnosed malignancy in patients with DVT. Incidence, risk indicators and diagnosis. *Cancer.* 83 (1): 100-105.
56. *Heiligren M., Blomback M.* (1981) Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *Gynecol. Obstet. Invest.* 12 (3): 141-154.
57. *Hoar P.F., Wilson R.M., Mangano D.T. et al.* (1981) Heparin bonding reduces thrombogenicity of pulmonary artery catheters. *N. Engl. J. Med.* 305 (17): 993-995.
58. *Hoppe C., Matrunge A.* (2002) Pediatric thrombosis. *Pediatr. Clin. North America.* 49 (6): 1257-1283.
59. *Hoyer P.F., Gonda S., Barhels M. et al.* (1986) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 75 (5): 804-810.
60. *Huttunen N.P.* (1976) Congenital nephrotic syndrome of Finnish type. Study of 75 patients. *Arch.*

61. *Hautler M., Hübner D., Delhaas T. et al.* (2001) Long-term complications of inferior vena cava thrombosis. *Arch. Dis. Child*, 85 (3): 228-233.
62. *Inbal A., Muzbak L.* (2003) Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Sem. Thromb. Hemost.*, 29 (2): 171-174.
63. *Jackson J.C., Tracy W.E., Watchko J.F. et al.* (1987) Efficacy of thromboresistant umbilical artery catheters in reducing aortic thrombosis and related complications. *J. Pediatr.*, 110 (1): 102-105.
64. *Josephson C., Nuss R., Jacobson L. et al.* (2001) The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatr. Res.*, 50 (3): 345-352.
65. *Kjellberg U., Andersson N., Rosen S. et al.* (1999) APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb. Haemost.*, 81 (4): 527-531.
66. *Knofler R., Siegart E., Läuferbach I. et al.* (1999) Clinical importance of prothrombotic risk factors in pediatric patients with malignancy – impact of central venous lines. *Eur. J. Pediatr.*, 158 (Suppl. 3): S147-S150.
67. *Kodali E., Potter C., Kirschbaum N. et al.* (1990) Activated protein C resistance in a neonate with venous thrombosis. *J. Pediatr.*, 117: 750-753.
68. *Korones D.N., Bernard C.J., Asselin B.L. et al.* (1996) Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. *J. Pediatr.*, 128 (6): 841-846.
69. *Koswicz D.L., Kramer L.C., Mielicki W.P. et al.* (1994) Application of cancer procoagulant as an early detection tumor marker. *Cancer*, 74 (4): 1367-1376.
70. *Krafft-Jacobs B., Sivit C., Majia R. et al.* (1995) Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. *J. Pediatr.*, 126: 50 – 54.
71. *Kurugol Z., Vardar F., Oskunay F. et al.* (2000) Lupus anticoagulant and protein S deficiency in otherwise healthy children with acute varicella infection. *Acta Paediatr.*, 89 (10): 1188-1189.
72. *Kwaan H.C., Parmer S., Wang J.* (2003) Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. *Sem. Thromb. Hemostas.*, 23 (3): 283-290.
73. *Lallier M., St-Vil D., Dubois J. et al.* (1995) Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J. Pediatr. Surg.*, 30 (8): 1122-1126.
74. *Lao T.T., Yuen P.M., Yin J.A.* (1989) Protein S and protein C levels in Chinese women during pregnancy, delivery and the puerperium. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 96 (2): 167-170.
75. *Levin M., Eley B.S., Lous J. et al.* (1995) Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J. Pediatr.*, 127 (3): 355-363.
76. *Mahan J.D., Maver S.M., Sibley R.K. et al.* (1984) Congenital nephrotic syndrome: Evolution of medical management and results of renal transplantation. *J. Pediatr.*, 105 (4): 549-557.
77. *Mahasandana C., Suvatte V., Chuansumvita A. et al.* (1990) Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J. Pediatr.*, 117 (5): 750-753.
78. *Malm J., Laurell M., Dahlback B.* (1988) Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br. J. Haematol.*, 68 (4): 437-443.
79. *Manco-Johnson M.J.* (1998) Antiphospholipid antibodies in children. *Sem. Thromb. Haemost.*, 24 (6): 591-598.
80. *Manco-Johnson M.J., Nuss R., Key N. et al.* (1996) Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J. Pediatr.*, 128 (3): 319-323.
81. *Manco-Johnson M.J.* (1997) Disorders of hemostasis in childhood: risk factors for venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.*, 78 (1): 710-714.
82. *Manco-Johnson M.J., Nuss R.* (2001) Thrombophilia in the infant and child. *Adv. Pediatr.*, 48 (1): 363-384.
83. *Massicotte M.P., Dix D., Monagle P. et al.* (1998) Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J. Pediatr.*, 133 (6): 770-776.
84. *Mathonet F., de Mazancourt P., Bastenaire B. et al.* (1996) Activated protein C sensitivity ratio in pregnant women at delivery. *Br. J. Haematol.*, 92 (1): 244-246.
85. *Mehls O., Andrassy K., Koderisch J. et al.* (1987) Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J. Pediatr.*, 110 (6): 862-867.
86. *Mielicki W.P., Tenderenda M., Rutkowski P. et al.* (1999) Activation of blood coagulation and activity of cancer procoagulant (EC 3.4.22.26) in breast cancer patients. *Cancer Lett.*, 146 (1): 61-66.
87. *Miletich J., Sherman L., Broze G.Jr.* (1987) Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 317 (16): 991-996.
88. *Mitchell L., Sutor A., Andrew M.* (1995) Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: Coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin. Thromb. Haemostas.*, 21 (4): 390-401.
89. *Monagle P., Adams M., Mahony M. et al.* (2000) Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr. Res.*, 47 (6): 763-766.
90. *Montes de Oca M.A., Babron M.C., Bletty O. et al.* (1991) Thrombosis in systemic erythematosis: A French collaborative study. *Arch. Dis. Child.*, 66 (6): 713-717.
91. *Nilsson I., Kullander S.* (1967) Coagulation and

- fibrinolytic studies during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 46 (3): 273-285.
92. Nowak-Gottl U., Heinecke A., von Kries R. et al. (2001) Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia: impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb. Res.* 103 (3): 165-172.
  93. Nowak-Gottl U., Koch D., Aschka B. et al. (1996) Resistance to activated protein C (APCR) in children with venous or arterial thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 92 (4): 992-998.
  94. Nowak-Gottl U., Kosch A., Schlegel N. (2001) Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb. Haemost.* 86 (1): 464-474.
  95. Nowak-Gottl U., von Kries R., Gobel U. (1997) Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed, 76 (3): F163-F167.
  96. Nowak-Gottl U., Wermes C., Junker R. et al. (1999) Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood.* 93 (5): 1595-1599.
  97. Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz W. et al. (2001) Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood.* 97 (4): 858-862.
  98. Nuss R., Hays T., Munco-Johnson M.J. (1995) Childhood thrombosis. *Pediatrics.* 96 (N2 Pt 1): 291-294.
  99. Papinger I., Schneider B. (1996) Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16 (6): 742-748.
  100. Petaja J., Lundstrom U., Salonen H. et al. (1996) Surgery for congenital heart disease. Central venous thrombosis after cardiac operations in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112 (4): 883-889.
  101. Price V., Massicotte P. (2003) Arterial thromboembolism in the pediatric population. *Sem. Thromb. Hemostas.* 29 (6): 557-565.
  102. Reis D., Cox M., Clegg J. (1995) World distribution of factor Y Leiden. *Lancet.* 346 (8983): 1133-1134.
  103. Reinthalter A., Mursch-Edlmayer G., Tatra G. (1990) Thrombin-antithrombin III complex levels in normal pregnancy, with hypertensive disorders and after delivery. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97 (6): 506-510.
  104. Rowe M.H., Brewer P.M.C. (1992) Antiphospholipid thromboses: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann. Intern. Med.* 117 (4): 303-308.
  105. Ridker P., Millettich J., Hennekens C. et al. (1997) Ethnic distribution of factor Y Leiden in 4047 men and women. *JAMA.* 277 (16): 1305-1307.
  106. Rodighiero F., Tosio A. (1997) The epidemiology of inherited thrombophilia: The VITA project. *Thromb. Haemost.* 78 (1): 636-640.
  107. Rosendaal F.R., Koster T., Vandenbroucke J. et al. (1995) High risk of thrombosis in patients homozygous for factor Y Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* 85 (6): 1504-1508.
  108. Sattar N., Greer I., Rumley A. et al. (1999) A longitudinal study of the relationship between haemostatic, lipid and oestradiol changes during normal human pregnancy. *Thromb. Haemost.* 81 (1): 71-75.
  109. Schlit A.F., Col-De-Bays C., Moriau M. et al. (1996) Acquired activated protein C resistance in pregnancy. *Thromb. Res.* 84 (3): 203-206.
  110. Schmidt B., Andrew M. (1995) Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 96 (5 Pt. 1): 939-943.
  111. Schmidt B., Andrew W. (1992) Report of scientific and standardization subcommittee on neonatal hemostasis diagnosis and treatment of neonatal thrombosis. *Thromb. Haemostas.* 67 (3): 381-382.
  112. Schnaper H.W. (2001) Antithrombin III, protein S, and coagulation in the nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 16 (1): 98.
  113. Sheffer A., Gillis J., Lam A. et al. (1995) Inferior vena cava thrombosis as a complication of femoral vein catheterization. *Arch. Dis. Child.* 72 (4): 343-345.
  114. Simioni P., Prandoni P., Burlina A. et al. (1996) Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis. A case control study. *Thromb. Haemost.* 76 (6): 883-886.
  115. Stirling Y., Woolf L., North W.R.S. et al. (1984) Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb. Haemost.* 52 (2): 176-182.
  116. Strell W., Andrew M.E. (1998) Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. *Hematol/Oncol. Clinics North America.* 12 (6): 1283-1312.
  117. Sutor A.H., Markus U.H.L. (1997) Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood. *Semin. Thromb. Hemost.* 23 (3): 237-246.
  118. Tait R.C., Walker I.D., Perry D.J. et al. (1994) Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br. J. Haematol.* 87 (1): 106-112.
  119. Talbot G., Winters W., Bratton S. et al. (1995) A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 149 (3): 288-291.
  120. Tanis B.C., Rosendaal F.R. (2003) Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risks factors. *Sem. Vascul. Med.* 3 (1): 69-83.
  121. Tans G., Bouma B.N., Buller H.R. et al. (2003) Changes of hemostatic variables during oral contraceptive use. *Sem. Vascul. Med.* 3 (1): 61-68.
  122. van der Meer F.J.M., Koster T., Vandenbroucke J.P. et al. (1997) The Leiden thrombophilia Study (LETS). *Thromb. Haemost.* 78 (1): 631-635.
  123. van Lieburg A.F., de Jong M.C.J.W., Holtsma A.J. et al. (1995) Renal transplantant thrombosis in children. *J. Pediatr. Surg.* 30 (4): 1122-1126.

124. *van Ommen H.C., Peters M.* (2003) Venous thromboembolic disease in childhood. *Sem. Thromb. Hemostas*, 29 (4): 391-403.
125. *Wahl D., Gullemín E., de Maistre E. et al.* (1997) Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. A meta-analysis. *Lupus*, 6 (5): 467-473.
126. *Walker M.C., Garner P.R., Keely E.J. et al.* (1997) Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 177 (1): 162-169.
127. *Werder E.A., Walbel P., Sege D. et al.* (1990) Severe thrombosis during oestrogen treatment for tall stature. *Eur. J. Pediatr.*, 149 (6): 389-390.
128. *Wesstrom G., Finnstrom O., Stenport G.* (1979) Umbilical artery catheterization in newborns. Thrombosis in relation to catheter type and position. *Acta Paediatr. Scand.*, 68 (4): 575-581.
129. *Wright J., Cooper P., Astedt B. et al.* (1988) Fibrinolysis during normal human pregnancy: complex inter-relationships between plasma levels of tissue plasminogen activator and inhibitors and the euglobulin clot lysis time. *Br. J. Haematol.*, 69 (2): 253-258.
130. *Zoller B., Hillarp A., Berntorp E. et al.* (1997) Activated protein C resistance due to a common factor Y gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Annu. Rev. Med.*, 48: 45-58.
-