

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У ДЕТЕЙ С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ В КЛИНИКЕ ПЕДИАТРИИ ГБУЗ НСО «ГОСУДАРСТВЕННАЯ НОВОСИБИРСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Тамара Владимировна БЕЛОУСОВА¹, Алена Александровна ЛЕОНОВА¹,
Валерий Александрович ПЛЮШКИН¹, Ирина Геннадьевна ГРИНБЕРГ²

¹Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

²Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – изучить влияние генетических предикторов тромботических/ишемических событий у детей, родившихся доношенными и недоношенными, у которых развились данные осложнения. **Материал и методы.** Проведено проспективное наблюдение за 47 пациентами с тромботическими осложнениями в отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», анализ медицинских карт стационарного больного. За период наблюдения детям выполнена оценка показателей системы гемостаза, установлено носительство полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к тромботическим событиям. **Результаты и их обсуждение.** Тромботические и/или связанные с ними ишемические события чаще встречаются у недоношенных детей, при этом среди данных осложнений доминируют церебральная ишемия тяжелой степени, венозные тромбозы с локализацией в различных сосудах. Состояние свертывающей системы крови у детей с тромботическими/ишемическими событиями характеризуется гиперкоагуляционными сдвигами во внешнем и внутреннем каскадах свертывания крови и сопровождается повышением уровня D-димеров. Среди полиморфных вариантов генов системы гемостаза встречаемость полиморфного варианта FV Leiden (rs6025) выше в группе исследования по сравнению с европейской популяцией ($\chi^2 = 7,454$; $p = 0,025$). Полученные данные указывают на необходимость проведения расширенных диагностических исследований системы гемостаза и генетического поиска «тромбогенной» предрасположенности у детей, особенно недоношенных, находящихся в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, на наличие тромботической готовности с целью своевременного предупреждения развития возможных тромботических и ишемических осложнений.

Ключевые слова: тромбоз, ишемия, полиморфизм генов системы гемостаза, доношенные и недоношенные дети.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Белоусова Т.В., e-mail: belousovav@ngs.ru

Для цитирования: Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А., Гринберг И.Г. Показатели системы гемостаза, полиморфизм генов у детей с тромботическими событиями в клинике педиатрии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 131–137. doi 10.15372/SSMJ20200118

Поступила в редакцию 25.09.2019

После доработки 05.11.2019

THE PARAMETERS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM, GENE POLYMORPHISMS IN CHILDREN WITH THROMBOTIC EVENTS IN THE PEDIATRIC CLINIC OF NOVOSIBIRSK STATE REGIONAL CLINICAL HOSPITAL

Tamara Vladimirovna BELOUSOVA¹, Alena Aleksandrovna LEONOVA¹,
Valeriy Aleksandrovich PLYUSHKIN¹, Irina Gennadyevna GRINBERG²

¹Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The aim of the research was to study the effect of genetic predictors of thrombotic/ischemic events in children with the developed complications and born mature or premature. **Material and methods.** A prospective follow-up monitoring of 47 patients (inpatients of the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital) with thrombotic complications, the analysis of their medical records were carried out. The homeostasis system parameters, carriage of polymorphic variants of genes predisposing to thrombotic complications were accomplished for the children during the follow-up period. **Results and discussion.** Thrombotic and/or related ischemic events are more common in premature infants, herewith the severe cerebral ischemia and venous thrombosis localized in various vessels predominated over these complications. The state of the blood coagulation system in children with thrombotic/ischemic events is characterized by hypercoagulation shifts in the external and internal cascades of blood coagulation and accompanied by the increase in the D-dimers level. Among polymorphic variants of genes of hemostasis system the occurrence of polymorphic variant FV Leiden (rs6025) is higher in the study group compared to the European population ($\chi^2 = 7.454$; $p = 0.025$). The obtained data indicate the need for extended diagnostic studies of hemostasis system and genetic search for «thrombogenic» predisposition in children, especially premature, residing in intensive care units for the presence of thrombotic readiness in order to timely predict the development of possible thrombotic and ischemic complications.

Key words: thrombosis, ischemia, gene polymorphism of the hemostatic system, full-term and premature children.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Belousova T.V., e-mail: belousovatv@ngs.ru

Citation: Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A., Grinberg I.G. The parameters of the hemostatic system, gene polymorphisms in children with thrombotic events in the Pediatric Clinic of Novosibirsk State Regional Clinical Hospital. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 131–137. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200118

Received 25.09.2019

Revision received 05.11.2019

Актуальность проблемы настоящего исследования заключается в том, что частота тромботических событий у детей в последние годы имеет тенденцию к росту. Данное обстоятельство связано с рядом аспектов, в частности, с повышением выживаемости детей, которые имеют заболевания/состояния, требующие пребывания в условиях отделений интенсивной терапии, проведения инвазивных вмешательств, в частности, катетеризации магистральных сосудов. Указанные комбинированные факторы часто сопровождаются развитием тромботических состояний, а совершенствование диагностических возможностей в поиске предикторов возможных тромботических событий позволяет разрабатывать профилактические стратегии. Вместе с тем и сами по себе тромботические и ишемические события, особенно у детей периода новорожденности и раннего возраста, имеют серьезные последствия для качества жизни с развитием в последующем возможных инвалидизирующих состояний. В настоящее время у специалистов разного профиля – акушеров-гинекологов, неврологов, кардиологов, гематологов, реаниматологов, проводится много исследований по вопросам тромбофилии. Однако большая часть научных работ в данной области посвящена взрослым пациентам, у которых доказана связь тромботических осложнений с носительством полиморфных вариантов генов различных звеньев системы гемостаза и фолатного цикла. Что касается педиатрии, особенно

неонатологии, то остается много нерешенных вопросов как по профилактике, лечению пациентов с возникшими тромботическими событиями, так и по их дальнейшему наблюдению [1, 2, 4, 9, 11, 16].

В связи с вышеизложенным, цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния генетических предикторов тромботических/ишемических событий у детей, родившихся доношенными и недоношенными, у которых развились данные осложнения. Для достижения цели были решены следующие задачи: проведена оценка состояния здоровья и показателей системы гемостаза у детей с тромботическими событиями, рассмотрена структура тромботических осложнений, выполнено генетическое исследование на наличие полиморфных вариантов генов системы гемостаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное наблюдение 47 пациентов, находившихся в разных отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ), выполнен анализ их медицинских карт стационарного больного. Все дети имели тромботические и/или связанные с ними ишемические события, находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В лечении всех пациентов способом доставки основных лекарственных

средств являлась катетеризация центральных венозных сосудов (центральная глубокая венозная линия/линия PICC). Пациентам была проведена оценка коагуляционного статуса с определением основных стандартных показателей системы гемостаза с применением стандартизированных методик (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов, фибриногена, D-димеров). При наличии показаний проводилась компьютерная (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, ультразвуковое исследование головного мозга – нейросонография, УЗИ внутренних органов, эхокардиография, доплерография сосудов головного мозга и периферических сосудов, рентгенография органов грудной клетки, осмотр глазного дна, электрокардиография.

Всем пациентам выполнено молекулярно-генетическое тестирование ДНК клеток буккального эпителия (исследование проведено методом ПЦР в группе фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск). В объем исследования включен поиск полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла, в частности, протромбина – FII (20210 G/A), фактора V (Arg506Gln или мутация FV Leiden), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (Ala222Val), ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (675 4G/5G), тромбоцитарного гликопротеида – GrpIIa (Le-u33Pro), а также FVII, FXI, FXII, PLAT. Исследования проводились в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Ввиду необходимости обеспечения корректного сравнения показателей свертывающей системы крови была добавлена дополнительная группа контроля: 42 здоровых новорожденных от соматически здоровых матерей, которым было проведено исследование системы гемостаза [5]. Использование полученных ранее данных показателей системы гемостаза в качестве группы контроля считаем допустимым ввиду следующих обстоятельств: единство клинической базы и лабораторно-инструментальной основы учреждения, гарантии качества анализов клинических лабораторий ГБУЗ НСО ГНОКБ, которая обеспечена участием лабораторий в Федеральной системе внешней оценки качества (г. Москва), международной системе оценки качества (EQAS, External Quality Assurance Services, США) и автоматизированным внутрилабораторным контролем.

Статистическая обработка вариационных рядов включала подсчет объема анализируемой группы (n), средних арифметических величин (M) и стандартной ошибки средних (m). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$, номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Результаты анализировали с использованием непараметрических критериев – критерия соответствия (χ^2), точного критерия Фишера (для групп с общим числом наблюдений менее 100) и критерия Манна – Уитни.

Настоящее исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Работа получила одобрение локального этического комитета ГБУЗ НСО ГНОКБ (протокол заседания № 27 от 07.05.2008). Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании, также имеется информированное добровольное согласие родителей на проведение медицинских вмешательств (вышеперечисленных исследований) у их новорожденных детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу исследования были включены 47 детей с подтвержденными тромботическими и/или связанными с ними ишемическими событиями. Среди них распределение по гендерному признаку было следующим: мальчики – 27 (57,4 %), девочки – 20 (43,6 %). При доношенном сроке гестации родились 20 (43,6 %), недоношенными – 27 (57,4 %) детей, из общего числа шесть пациентов (12,8 %) имели признаки задержки внутриутробного развития. Гестационный возраст при рождении составил $31,8 \pm 1,3$ недели, массы тела – $2010 \pm 169,9$ г. Большая часть детей (43 (91,5 %)) родились в тяжелом и очень тяжелом состоянии и нуждались в проведении реанимационных мероприятий и дальнейшей интенсивной терапии, имели инвазивные вмешательства в виде катетеризации магистральных сосудов (центральная глубокая венозная линия/линия PICC), в ряде случаев – оперативные вмешательства (торакотомия, лапаротомия). В структуре тромботических событий преобладали тромбозы венозных сосудов (24 (51,1 %)), представленные тромбозом в системе верхней и нижней по-

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у детей с тромботическими событиями

Table 1. Hemostatic system parameters in children with thrombotic complications

Показатель	Группа исследования	Контроль
АПТВ, с	32,7 ± 1,7**	57,2 ± 2,5
Протромбиновое время, с	14,8 ± 0,7**	33,0 ± 1,1
Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов, × 10 ⁻² г/л	13,2 ± 1,7	12,8 ± 0,04
Содержание фибриногена, г/л	3,8 ± 0,2**	2,8 ± 0,2
Содержание D-димеров, нг/мл	1544,0 ± 492,5*	569,5 ± 24,0

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$.

лой вены, яремных, подключичных, пупочных, бедренных вен. Синус-тромбоз был диагностирован у семи (14,9 %) пациентов. Вместе с тем у восьми (26,7 %) детей выявлен артериальный тромбоз (артерии предплечья и кисти, артерии стопы, подвздошно-бедренного сегмента, коронарные и внутрисердечные, мезентериальные) и у одного пациента возникли и артериальные, и венозные тромботические осложнения (тромбоз подключичной вены, тромбоз почечных артерий). Сроки развития тромботических и/или связанных с ними ишемических событий варьировали от 1 до 28 суток жизни. Возраст детей на момент развития тромботических осложнений составил $11 \pm 2,5$ дня.

Тяжесть состояния новорожденных была обусловлена, в том числе, ишемическими событиями, структура которых представлена в виде церебральной ишемии III степени у всех пациентов (у детей была исключена гипоксически-ишемическая энцефалопатия вследствие асфиксии), проявлениями некротического энтероколита, которые были выявлены у девяти (19,1 %) пациентов (его инфекционный генез был исключен по результатам бактериологического, иммуногенетического (ПЦР) и иммунологического (иммуноферментный анализ) исследований).

Результаты исследования системы гемостаза представлены в табл. 1; у пациентов были статистически значимо ниже, чем у детей контрольной группы, АПТВ и протромбиновое время и больше – содержание фибриногена и D-димеров. Данные генетического исследования детей на носительство полиморфных вариантов генов системы гемостаза представлены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромботические и/или связанные с ними ишемические события в подавляющем большинстве регистрировались среди детей, родившихся недоношенными (57,4 % случаев), что, вероятно,

обусловлено «несовершенством» системы гемостаза у данного контингента пациентов [5, 6, 20]. При этом в структуре тромботических событий преобладали тромбозы венозных сосудов, что подтверждается данными, полученными другими исследователями [18]. Ишемические события преимущественно представлены церебральной ишемией, которая, в том числе, определяла тяжесть состояния этих пациентов. Данный характер поражения центральной нервной системы у детей влечет за собой риски развития грубой инвалидизации и требует, вследствие этого, разработки эффективных мер по профилактике развития данных осложнений. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей нередко тромботические и ишемические события встречались не изолированно, а в сочетании друг с другом, что подтверждает причинно-следственную связь данных осложнений. Подтверждение этому обстоятельству отражено в ряде литературных источников [12, 13, 17].

Необходимо отметить наличие у детей из группы исследования гиперкоагуляционных сдвигов во внешнем и внутреннем каскадах свертывания крови как признаков состояния тромботической готовности [3]. Кроме того, у данной категории пациентов выявлено также повышение уровня D-димеров, что в данных ситуациях, безусловно, связано с текущим тромбообразованием. Аналогичные тенденции описаны также и в других научных исследованиях [2, 3, 15]. В этой связи есть основания считать, что определение содержания D-димеров у детей, в том числе родившихся недоношенными, сохраняет свою диагностическую значимость, особенно для категории пациентов с подозрением на тромботические и/или связанные с ними ишемические осложнения.

По результатам генетического исследования на полиморфные варианты генов системы гемостаза установлено, что у детей группы исследования частота встречаемости полиморфного варианта FV Leiden (rs6025) в 4 раза выше, чем в

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза у детей с тромботическими событиями

Table 2. hemostatic gene polymorphism in children with thrombotic complications

Полиморфный вариант гена	Генотип	Группа исследования		Частота регистрации в европейской популяции, %*	p, χ^2
		n	%		
FII (rs1799963)	20210 G/G	45	95,7	98,4	$\chi^2 = 1,944$ $p = 0,164$
	20210 G/A	2	4,3	1,6	
FV Leiden (rs6025)	1691 G/G	43	91,5	97,8	$\chi^2 = 7,454$ $p = 0,025$
	1691 G/A	4	8,5	2,0	
MTHFR (rs1801133)	677 C/C	21	44,7	40,6	$\chi^2 = 1,113$ $p = 0,574$
	677 C/T	18	38,3	45,9	
	677 T/T	8	17	13,5	
PAI-1 (rs1799889)	675 5G/5G	13	27,7	18,6	$\chi^2 = 1,415$ $p = 0,493$
	675 5G/4G	20	42,6	48,6	
	675 4G/4G	14	29,8	32,8	
GpIIIa (rs5918)	1565 T/T	31	66	75,5	$\chi^2 = 2,182$ $p = 0,336$
	1565 T/C	15	31,9	22,5	
	1565 C/C	1	2,1	2,0	
PLAT (rs2020918)	7351 C/C	24	54,5	44,7	$\chi^2 = 1,606$ $p = 0,448$
	7351 C/T	16	36,4	43,1	
	7351 T/T	4	9,1	12,1	
FVII (rs6046)	10976 G/G	33	78,6	79,5	$\chi^2 = 5,460$ $p = 0,066$
	10976 G/A	6	14,3	18,7	
	10976 A/A	3	7,1	1,8	
FXI (rs2289252)	22771 C/C	19	42,2	36,8	$\chi^2 = 0,524$ $p = 0,770$
	22771 C/T	20	44,5	48,7	
	22771 T/T	6	13,3	14,5	
FXII (rs1801020)	46 C/C	26	56,5	60,2	$\chi^2 = 0,412$ $p = 0,814$
	46 C/T	18	39,1	34,6	
	46 T/T	2	4,4	5,2	

Примечание. * – данные по частоте встречаемости аллелей и генотипов взяты из базы данных «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» (<http://grch37.ensembl.org/>)

европейской популяции в целом (см. табл. 2), что подтверждает значимость данного генетического предиктора в реализации указанных осложнений даже среди пациентов периода новорожденности. Для других полиморфных вариантов отличия не достигали статистической значимости (см. табл. 2). Однако можно отметить более высокую частоту встречаемости полиморфных вариантов гена *MTHFR* в гомозиготном состоянии и гена *GpIIIa* в гетерозиготном состоянии. Данные о влиянии этих наследственных факторов согласуются с работами многих других авторов [1, 7, 8, 10-14]. В то же время описываемый в литературе протективный эффект носительства полиморфного варианта гена *FVII* [19] не нашел подтверждения в нашем исследовании, а напротив, чаще встречался у пациентов с тромботическими и ишемическими осложнениями, что может сви-

детельствовать о недостаточной значимости протективного эффекта снижения активности *FVII* в развитии тромботических событий у пациентов периода новорожденности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

– тромботические и/или связанные с ними ишемические события чаще встречаются у недоношенных детей, при этом среди данных осложнений доминируют церебральная ишемия тяжелой степени, венозные тромбозы с локализацией в различных сосудах и их сочетания;

– состояние свертывающей системы крови у детей с тромботическими/ишемическими событиями характеризуется гиперкоагуляционными

сдвигами во внешнем и внутреннем каскадах свертывания крови и сопровождается повышением уровня D-димеров;

– среди полиморфных вариантов генов системы гемостаза встречаемость полиморфного варианта FV Leiden (rs6025) выше в группе исследования по сравнению с европейской популяцией.

Таким образом, у детей периода новорожденности особое значение в развитии тромботических и ишемических осложнений имеют различные факторы (предикторы), в том числе и в виде наследственной предрасположенности, что представлено при проведенном сравнительном анализе.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости выполнения исследований системы гемостаза и генетического на носительство полиморфных вариантов генов системы гемостаза у новорожденных, особенно родившихся недоношенными, детей, поступающих/находящихся в ОРИТ, для своевременной профилактики развития, диагностики тромботических и/или связанных с ними ишемических событий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вашукова Е.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии. *Рос. педиатр. журн.* 2008; (5): 48–53.
Vashukova E.S., Glotov A.S., Ivashchenko T.E. Modern approaches to diagnostics of thrombophilia hereditary forms. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal.* 2008; 5: 48–53. [In Russian].
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 1064 с.
Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetrics and gynecology clinic: molecular genetic mechanisms and prevention strategy for thromboembolic complications. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2007. 1064 p. [In Russian].
3. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. *Мед. алфавит.* 2013; 1 (3): 20–23. doi: 10.18411/d-2016-062
Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. Thrombotic state of readiness – the possibilities of modern diagnostics and prospects. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2013; 1 (3): 20–23. [In Russian]. doi: 10.18411/d-2016-062
4. Морозова Н.Я., Бузов А.А., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л. Опыт ведения венозных тромбозов у новорожденных: два клинических наблюдения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; (2): 91–98. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00032
Morozova N.Ya., Burov A.A., Dorofeeva E.I., Podurovskaya Yu.L. Experience of venous thrombosis management in newborns: two clinical observations. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training.* 2017; (2): 91–98. [In Russian]. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00032
5. Пикалов И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Барнаул, 1998.
Pikalov I.V. Mechanisms, diagnostics and ways of correction of the most important disorders of hemostasis in premature newborns. Abstract of thesis. ... doct. med. sci. Barnaul, 1998. [In Russian].
6. Свиринов П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е., Суворова А.В., Жарков А.П. Лечение неонатальных тромбозов. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2013; (1): 76–85.
Svirin P.V., Rumyantsev S.A., Larina L.E., Suvorova A.V., Zharkov A.P. Neonatal thrombosis: treatment regimen. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training.* 2013; (1): 76–85. [in Russian].
7. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И., Сазонов А.Э., Калюжин В.В. Распределение частот генотипов и аллелей в генах II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолат редуктазы среди населения г. Томска. *Мед. генетика.* 2008; 7 (5): 35–37.
Sibireva O.F., Hitrinskaya E.Yu., Ivanchuk I.I., Sazonov A.E., Kalyuzhin V.V. Distribution of frequencies of genotypes and alleles in genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase among the population of Tomsk. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics.* 2008; 7 (5): 35–37. [In Russian].
8. Ali Z., Troncoso J.C., Fowler D.R. Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: an autopsy case report and review of literature. *Forensic Sci. Int.* 2014; 242: e52–e55. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.07.007.
9. Behrouzi R., Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Clin. Med. (Lond.).* 2018; 18 (1): 75–79. doi: 10.7861/clinmedicine.18-1-75
10. Branchford B.R., Mourani P., Bajaj L., Manco-Jonson M., Wang M., Goldenberg N.A. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica.* 2012; 97 (4): 509–515. doi: 10.3324/haematol.2011.054775

11. Capecchi M., Abbattista M., Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (10): 1918–1931. doi: 10.1111/jth.14210
12. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D., Silva T.V., Vargas A.P. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. *Stroke.* 2005; 36: 2012–2014.
13. Duran R., Biner B., Demir M., Celtik C., Karasalihoğlu S. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin. Appl. Thromb. Haemost.* 2005; 11: 83–88.
14. Ferriero D.M., Fullerton H.J., Bernard T.J., Billingham L., Daniels S.R., DeBaun M.R., de Veber G., Ichord R.N., Jordan L.C., Massicotte P., Meldau J., Roach E.S., Smith E.R. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50 (3): e51–e96. doi: 10.1161/STR.0000000000000183
15. Ghaznavi H., Soheili Z., Samiei S., Soltanpour M.S. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation with cerebral venous thrombosis in an Iranian population. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2015; 26 (8): 869–873. doi: 10.1097/MBC.0000000000000292
16. Gupta T., Delhi Kumar C.G., Ramesh Kumar R., Adhisivam B. Pediatric thrombotic events: incidence, clinical risk factors and outcome. *Indian J. Pediatr.* 2019; 86 (3): 241–244. doi: 10.1007/s12098-018-2827-5
17. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood.* 2000; 95 (5): 1517–1532.
18. Saracco P., Bagna R., Gentilomo C., Magarotto M., Viano A., Magnetti F., Giordano P., Luciani M., Molinari A.C., Suppiej A., Ramenghi L.A., Simioni P. Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *J. Pediatr.* 2016; 171: 60–66. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.035
19. Schneider S., Kapelushnik J., Kraus M., El Saied S., Levi I., Kaplan D.M. The association between otogenic lateral sinus thrombosis and thrombophilia – A long-term follow-up. *Am. J. Otolaryngol.* 2018; 39 (3): 299–302. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.03.013
20. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2015; 169: 324–332. doi: 10.1111/bjh.13301

Сведения об авторах:

Белоусова Т.В., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4234-9353, e-mail: belousovatv@ngs.ru
Леонова А.А., ORCID: 0000-0003-0739-8130, e-mail: aleonova1969@yandex.ru
Плюшкин В.А., к.м.н., ORCID: 0000-0002-3402-839X, e-mail: plyushkin@ngs.ru
Гринберг И.Г., ORCID: 0000-0001-9707-0491, e-mail: grinberg.ira@yandex.ru

Information about authors:

Belousova T.V., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4234-9353, e-mail: belousovatv@ngs.ru
Leonova A.A., ORCID: 0000-0003-0739-8130, e-mail: aleonova1969@yandex.ru
Plyushkin V.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3402-839X, e-mail: plyushkin@ngs.ru
Grinberg I.G., ORCID: 0000-0001-9707-0491, e-mail: grinberg.ira@yandex.ru