

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 4

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия сайта была подготовлена с использованием
Информационно-репринтной системы ВАК. Контактная информация: г. Москва, ул. Почта-Инфо@irbis41.ru.



Факторы риска и принципы профилактики неонатальных тромбозов

А.В. Воробьев¹, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, С.А. Потапкина¹,
Н.А. Макацария¹, Д. Риццо^{1,2}, Д.К. Ди Ренцо^{1,3}, Д.В. Блинов^{4,5},
Л.Л. Панкратьева^{6,7}, В.И. Цибизова⁸

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²Римский университет Тор Вергата, Рим, Италия;

³Центр пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи; Италия, Умбрия, Перуджа, Piazza Italia;

⁴Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁵Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;

Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д.2/44;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Для контактов: Александр Викторович Воробьев, e-mail: alvorobev@gmail.com

Резюме

Проведен анализ данных о патогенезе и факторах риска неонатальных тромбозов. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей по данной теме. В значительной степени неонатальные тромбозы возникают из-за наличия центрального катетера, однако существуют и другие факторы риска как со стороны матери, так и со стороны самого новорожденного. Представлены данные по эпидемиологии неонатальных тромбозов, особенностям функционирования системы гемостаза у новорожденных, рассмотрены наиболее значимые факторы риска, в том числе генетическая и приобретенная тромбофилия. Рассмотрены вопросы значения активности фактора фон Виллебранда и уровня ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) в развитии тромботической микроангиопатии у новорожденных. Дана информация по основным принципам профилактики неонатальных тромбозов с применением низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: неонатальные тромбозы, факторы риска, центральный венозный катетер, фактор фон Виллебранда, vWF, ADAMTS-13, тромбофилия, циркулирующая антифосфолипидных антител, тромботическая микроангиопатия, профилактика неонатальных тромбозов

Для цитирования: Воробьев А.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Потапкина С.А., Макацария Н.А., Риццо Д., Ди Ренцо Д.К., Блинов Д.В., Панкратьева Л.Л., Цибизова В.И. Факторы риска и принципы профилактики неонатальных тромбозов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(4):390–403. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.233>.

Neonatal thrombosis: risk factors and principles of prophylaxis

Alexander V. Vorobev¹, Victoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Sophia A. Potapkina¹, Nataliya A. Makatsariya¹,
Giuseppe Rizzo^{1,2}, Gian C. Di Renzo^{1,3}, Dmitry V. Blinov^{4,5}, Liudmila L. Pankratyeva^{6,7}, Valentina I. Tsbizova⁸

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy;

³Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia; Italy, Umbria, Perugia, Piazza Italia;

⁴Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁵Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; 1st Uspenskoye Highway, 111,
Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia;

⁶Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁷Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Health Ministry of Russian Federation; 1 Samora Machel Str., Moscow 117997, Russia;

⁸Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia

Corresponding author: Alexander V. Vorobev, e-mail: alvorobev@gmail.com

Abstract

Data analysis on the pathogenesis and risk factors of neonatal thrombosis was carried out. The main risk factor of any neonatal thrombosis is central catheter installment, but other maternal, fetal and neonatal factors should be taken into consideration. We discuss the epidemiology of neonatal thrombosis and the main features of the hemostasis system in newborns, the most significant risk factors, including genetic and acquired thrombophilia. We consider the von Willebrand factor activity and ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) level in the development of neonatal thrombotic microangiopathy. Finally, we discuss the basic principles of prevented neonatal thrombosis by using low molecular weight heparins.

Keywords: neonatal thrombosis, risk factors, central venous catheter, von Willebrand factor, vWF, ADAMTS-13, thrombophilia, antiphospholipid antibody circulation, thrombotic microangiopathy, neonatal thrombosis prophylaxis

For citation: Vorobev A.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Potapkina S.A., Makatsariya N.A., Rizzo D., Di Renzo G.C., Blinov D.V., Pankratyeva L.L., Tsbizova V.I. Neonatal thrombosis: risk factors and principles prophylaxis. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):390–403. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.233>.

Введение / Introduction

Тромбозы в неонатальном периоде – серьезная причина заболеваемости и смертности новорожденных, особенно среди наблюдающихся в отделении интенсивной терапии новорожденных [1]. Частота неонатальных тромбозов – 4,0–5,5 на 100 тыс. новорожденных [2, 3]; однако среди детей, помещаемых в отделения интенсивной терапии, частота неонатального тромбоза составляет 3–15 на 1000 поступивших [4, 5]. Кроме того, у недоношенных новорожденных многочисленные факторы, в том числе ятрогенные, могут привести к еще большему нарушению коагуляции и фибринолиза, что повышает риск развития тромботических осложнений [6, 7]. Точное число случаев тромбозов у новорожденных остается неизвестным и, вероятнее всего, в значительной степени занижено, поскольку в некоторых случаях тромбоз протекает бессимптомно или с неспецифической клинической картиной, и далеко не в каждом случае подозрения на тромбоз проводится ультразвуковое исследование (УЗИ), не говоря уже о магнитно-резонансной томографии или венографии [8]. Крупные исследования на эту тему были проведены в Канаде, Германии и Нидерландах [3, 9, 10].

Обобщение международных данных / Summarizing notes on the international data [3–11]

- 2,5 на 100 тыс. обращений в больницу, из них 80 % вследствие применения катетеров;
- частота развития тромбозов вследствие установки umbilical катетера ~ 13 %, тромбоз почечных вен ~ 10 % от всех венозных тромбозов, из них 1/4 – билатеральные;
- частота церебральных венозных тромбозов – 41 на 100 тыс.;
- частота церебральных артериальных тромбозов – 28,6–90,3 на 100 тыс. живых новорожденных;
- частота тромбозов при использовании катетера:
 - клинические исследования – 13–30 %;
 - данные аутопсии – 20–65 %;
- использование umbilical катетера приводит к развитию субклинического портального тромбоза у 43 % пациентов, полная или частичная реканализация – у 56 %.

Чаще всего в неонатальном периоде возникает тромбоз почечных вен, вен головного мозга, портальной или брыжеечной вены. Симптомы, возникающие при тромбозах у новорожденных, чаще всего связаны с тромбозом почечных сосудов, церебральным тромбозом и неспецифическими проявлениями, главными из которых

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Состояние системы коагуляции у новорожденных и взрослых в значительной степени различается.
- ▶ Уровни и активность факторов свертывания у недоношенных и здоровых доношенных детей в значительной степени различаются.
- ▶ Наиболее тромбогенным является наличие центрального венозного катетера и катетер-ассоциированной инфекции.

Что нового дает статья?

- ▶ Серьезными факторами риска неонатальных тромбозов являются тромбофилия у матери и генетические формы тромбофилии у новорожденных.
- ▶ Тенденцию к росту числа случаев венозного тромбоза можно объяснить успехами в лечении сложных неонатальных состояний и увеличением выживаемости глубоко недоношенных детей.
- ▶ Профилактика неонатальных тромбозов должна начинаться на прегравидарном этапе у женщины, входящей в группу риска: с отягощенным акушерским анамнезом, системными воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом, генетической или приобретенной тромбофилией.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Необходимо дальнейшее изучение информативных предикторов неонатальных тромбозов.
- ▶ Необходимо проведение скрининга на наличие тромбофилии у матерей и новорожденных, входящих в группу риска по развитию тромботических осложнений в неонатальном периоде.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ The state in newborn vs. adult coagulation system differs significantly.
- ▶ Level and activity of clotting factors in preterm infants differ significantly from those in healthy infants born at term.
- ▶ Most thrombogenic factor is installed central venous catheter and catheter-associated infection.

What are the new findings?

- ▶ Serious risk factors for neonatal thrombosis are maternal thrombophilia and genetic forms of neonatal thrombophilia.
- ▶ The upward trend in the number of cases for venous thrombosis can be accounted for by the progress in management of complex neonatal conditions and increasing survival rate in severe premature newborns.
- ▶ Prevention of neonatal thrombosis should be started at the pregravid stage, i. e., at the planning stage for women with high risk: with history of obstetric complications, systemic inflammatory diseases, diabetes mellitus, genetic or acquired thrombophilia.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Further study of the informative predictors of neonatal thrombosis is necessary.
- ▶ Screening for thrombophilia in mothers and newborns at risk for thrombotic complications in the neonatal period is required.

являются апноэ, дыхательная недостаточность, тромбоцитопения [10]. У более чем 60 % новорожденных даже на фоне антикоагулянтной терапии развивается посттромботический синдром – осложнение, возникающее в результате тромбоза у новорожденных, может развиваться в течение месяца после эпизода тромбоза или через несколько лет, характеризуется хроническим отеком конечностей и кожи, изменением пигментации кожи, нарушением заживления ран.

Гибель новорожденных зачастую происходит от причин, являющихся последствием тромбоза, но не связанных с ним непосредственно [12].

Одним из крайне неблагоприятных вариантов тромботических осложнений у новорожденных является молниеносная пурпура. Это острое, быстро прогрессирующее поражение кожи, вызванное тромботической окклюзией малых и средних кровеносных сосудов в пределах дермы и прогрессирующим кровотечением в кожу. С ней связан высокий риск развития тромбоза вен головного мозга, сетчатки, крупных сосудов и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Это состояние связано с дефицитом протеина С или в меньшей степени протеина S или антитромбина (АТ) [13]. При этом преимущественно по-

ражаются капилляры кожи, почек и головного мозга, так как именно в микроциркуляторном русле работает протеин С. Поражения кожи начинаются как небольшие экхимозы, постепенно расширяющиеся с образованием булл, что в конце концов приводит к некрозу и гангрене. Поражения в основном локализуются на конечностях, но с учетом того, что довольно быстро развивается ДВС-синдром, имеют тенденцию к распространению.

Также крайне неблагоприятно протекает фетальная тромботическая васкулопатия (ФТВ), которая характеризуется тромбозом сосудов плода и/или плодовой части плаценты [14]. Это осложнение в свою очередь обуславливает высокую частоту гипоксически-ишемической травмы головного мозга и перинатальной смертности. Подозрение на ФТВ следует рассматривать как показание для микроскопического обследования плаценты и ультразвукового обследования новорожденных с целью исключения тромбоза крупных сосудов. У всех пациентов с задержкой роста плода и тяжелой гипоксией плода (включая случаи диагностированной материнской тромбофилии) следует исключить ФТВ и рекомендовать скрининг новорожденных на тромбофилию [15].

Особенности функционирования системы гемостаза у новорожденных / The main features of newborn hemostasis

Состояние системы коагуляции у новорожденных в значительной степени отличается от таковой у взрослых [16–26]. Кроме того, уровни и активность факторов свертывания у недоношенных детей в значительной степени отличаются от таковых у здоровых детей, родившихся в срок. Уровни факторов коагуляции, антикоагулянтов и фибринолитических факторов меняются в течение неонатального периода. Изначально более низкий уровень прокоагулянтов на 3–4-й день после рождения значительно увеличивается к 10–14-у дню послеродового периода [17].

Сразу после родов синтез факторов свертывания значительно снижен и концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и факторов контактной коагуляции (XI, XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген) составляют примерно 50 % от соответствующих показателей у взрослых [18]. В постнатальном периоде постепенно нарастает синтетическая функция печени, и содержание факторов свертывания увеличивается – факторы VII и XIII соответствуют уровню взрослых к 3–4-й неделе жизни, в то время как другие компоненты гемостаза – факторы II, IX, XI, прекалликреин, АТ и протеин С нарастают до уровня взрослых в течение 3–6 мес после родов [23]. Сразу после родов активируется фибринолиз, что возможно связано с необходимостью скомпенсировать стимулирующее свертывание влияние материнских и плацентарных факторов, что в короткий срок приводит к истощению фибринолитической системы и снижению уровней АТ, плазминогена, протеинов С и S [24].

Количество тромбоцитов после рождения нарастает неравномерно, и пик прироста приходится на 2–3-ю неделю послеродового периода, что связано с увеличением продукции тромбопоэтина сразу после родов [25]. В то же самое время активность тромбоцитов снижена незначительно, и способность к активации тромбоцитов коллагеном, тромбином и тромбоксаном достигает уровня, соответствующего взрослым, уже к 5–10-у дню послеродового периода, при этом у новорожденных еще и повышена активность фактора фон Виллебранда (vWF) [26].

Таким образом, баланс факторов прокоагулянтов и активаторов тромбоцитов и фибринолитической системы несколько раз меняется в течение раннего послеродового периода и, кроме того, имеются существенные различия в активности и концентрации компонентов системы гемостаза у доношенных и недоношенных новорожденных (табл. 1).

В целом, для новорожденных характерен протромботический статус: низкие уровни факторов фибринолиза (АТ, протеинов С и S), особенно у недоношенных

детей, в сочетании с высокими уровнями vWF, V и VIII факторов. Кроме того, неонатальный гемостаз обладает меньшей буферной, компенсаторной способностью [16–26].

Таким образом, первые месяцы жизни представляют собой период наибольшего риска для развития тромбоэмболических явлений. Вышеописанные различия функционирования системы гемостаза в неонатальном периоде в сочетании с врожденными факторами риска (генетическая тромбофилия) и перинатально приобретенными факторами риска в совокупности создают высокий уровень тромботического риска у новорожденных.

Факторы риска тромбозов у новорожденных / Risk factors for thrombosis in the neonatal period

Как и при любом патологическом процессе, связанном с тромботическими осложнениями, факторы риска ассоциируются с классической триадой Вирхова: гиперкоагуляция, повреждение стенок сосудов и застой крови. Такую же тенденцию можно проследить и в отношении неонатальных тромбозов. Все риски неонатальных тромбозов можно разделить на следующие:

- связанные с наличием венозного катетера;
- непосредственно связанные с состоянием новорожденного и способом родоразрешения;
- связанные с состоянием матери.

Катетер-ассоциированные факторы риска неонатальных тромбозов / Catheter-associated risk factors for neonatal thrombosis

Наиболее тромбогенным является наличие центрального венозного катетера, с ним связаны 80 % всех случаев тромбоза вен и 90 % всех артериальных тромбозов, кроме того, 60 % тромбозов, возникающих в течение первого года жизни; при этом симптоматику имеют только 5 % из них [27]. При УЗИ уже удается обнаружить до трети всех тромбозов, а при венографии – до 75 % [28].

После установки венозный катетер способствует тромбообразованию, усиливая абсорбцию протеинов, адгезию тромбоцитов, лейкоцитов, усиление выработки тромбина. Также одним из механизмов развития тромбозов у новорожденных, которым установлен венозный катетер, является катетер-ассоциированная инфекция [29]. Электронная микроскопия показала, что бактерии могут мигрировать с кожи вдоль катетера по просвету и инфицировать его в течение нескольких часов после установки [30, 31]. Это объясняет увеличение частоты тромбоза после 3–4 дней от постановки. Также ситуациями, вносящими дополнительный вклад в риск развития катетер-ассоциированных тромботических осложнений, являются паренте-

Таблица 1. Особенности системы гемостаза у новорожденных [16–26].

Table 1. Features of neonatal hemostasis [16–26].

Показатель Parameter	Сравнение показателей у недоношенных и доношенных новорожденных Comparison of the parameters in premature and full-term newborns	Сравнение показателей у доношенных новорожденных и взрослых Comparison of the parameters in full-term newborns and adults
Число тромбоцитов Platelet count	Снижено, особенно до 32 нед Reduced, especially prior to 32 weeks	Незначительно снижено Slightly reduced
Активность тромбоцитов Platelet activity	Снижена Reduced	Незначительно снижена, нарастает к 5–10-у дню Slightly reduced, increases by 5–10 days
Фактор фон Виллебранда Von Willebrand factor	Повышен Elevated	Повышен Elevated
ADAMTS-13 ADAMTS-13	Снижен Reduced	Незначительно снижен Slightly reduced
Фактор V Factor V	Снижен Reduced	Незначительно снижен Slightly reduced
Фактор VIII Factor VIII	Повышен Elevated	Незначительно повышен Slightly increased
Фактор IX Factor IX	Снижен Reduced	Снижен Reduced
Фактор XII Factor XII	Снижен Reduced	Снижен Reduced
Уровень фибриногена Fibrinogen level	Аналогичный Similar	Аналогичный Similar
Активность фибриногена Fibrinogen activity	Нет данных No data	Снижен Reduced
Антитромбин Antithrombin	Снижен Reduced	Снижен Reduced
Протеин C Protein C	Снижен Reduced	Снижен Reduced
Протеин S Protein S	Снижен Reduced	Снижен Reduced
Уровень плазминогена Plasminogen level	Снижен Reduced	Снижен Reduced
Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	Нет данных No data	Снижен Reduced
Тканевой активатор плазминогена (tPA) Tissue plasminogen activator (tPA)	Аналогичный Similar	Повышен Elevated
Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	Аналогичный Similar	Незначительно повышен Slightly increased

ральное питание и необходимость переливания новорожденному крови и ее компонентов.

Факторы риска неонатальных тромбозов, связанные с состоянием новорожденного / Risk factors for neonatal thrombosis associated with the neonatal condition

К факторам, связанным с состоянием новорожденного относятся: гестационный возраст, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, инфекционные осложнения и септические состояния, иммобилизация, наличие новообразований, необходимость хирургического вмешательства, системная вирусная инфекция, врожденные пороки сердца, эпи-

зоды асфиксии в родах, обезвоживание. Установлено, что риск развития тромбозов у новорожденных, рожденных в срок после 37 нед, существенно ниже, чем у недоношенных детей [32].

Состояния, связанные с активацией иммунной системы и повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, также являются факторами риска тромбозов: сепсис у новорожденных, инфекционные осложнения, системная вирусная инфекция, катетер-ассоциированная инфекция [33]. Как и у взрослых, воспаление обуславливает активацию системы гемостаза, но учитывая меньшие компенсаторные возможности системы свертывания у новорожденных, в большем проценте это приводит к тромботическим осложнениям.

Под действием провоспалительных агентов наблюдается повреждение эндотелия и обнажение прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса, которая содержит различные компоненты, включая коллаген, vWF и др., что обеспечивает адгезию и активацию тромбоцитов [34]. Активация коагуляции при воспалении приводит к избыточной генерации тромбина, который в свою очередь является мощнейшим активатором тромбоцитов. Под воздействием эндотоксинов и цитокинов происходит активация тромбоцитов и выброс стимуляторов агрегации (адреналина, АДФ, серотонина, тромбоксана). Кроме того, под действием медиаторов воспаления происходит формирование эндотелиальной дисфункции за счет активации системы свертывания, системы комплемента и клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов [35].

Кроме того, способ родоразрешения также имеет значение. Так, ряд авторов указывают, что применение вакуум-экстракции, проведение экстренного кесарева сечения в 5–6 % ассоциируются с развитием неонатальных тромбозов [36].

Факторы риска неонатальных тромбозов, связанные с состоянием матери / Maternal risk factors for neonatal thrombosis

К материнским факторам риска неонатальных тромбозов относят отягощенный акушерский анамнез, осложнения настоящей беременности – преэклампсию (около 13 % случаев тромбоза) [37], фетоплацентарную недостаточность, наличие системных воспалительных заболеваний, сахарный диабет – гестационный и существовавший до беременности (около 5 % случаев неонатальных тромбозов) [38, 39] и наличие тромбофилии [40].

Преэклампсия всегда ассоциирована со снижением плацентарного кровотока, в основе патогенеза которого лежит нарушение плацентации и дефект сосудов плацентарного ложа, что в свою очередь связано с состоянием гиперкоагуляции у матери и может способствовать активации каскада коагуляции у новорожденного [41].

Сахарный диабет также всегда ассоциируется с повреждением сосудистой стенки и эндотелиопатией, что увеличивает не только коагуляционный потенциал и риск развития инфарктов плаценты, но и непосредственно риск неонатальных тромбозов [42].

Тромбофилия-обусловленные риски неонатальных тромбозов / Thrombophilia-related risks of neonatal thrombosis

Серьезным фактором риска неонатальных тромбозов является наличие тромбофилии у матери и генетические формы тромбофилии у новорожденных. Хотя довольно мало известно о конкретных патофизиологических механизмах, ответственных за большин-

ство случаев неонатальных тромбозов, тромбофилия у матери может привести к повышению коагуляционного потенциала и претромботического состояния во время беременности, вызывая тромботическую васкулопатию на плацентарном уровне [43].

Наиболее опасным является дефицит АТ, гомозиготная форма которого несовместима с жизнью. Анти-тромбин является важным физиологическим ингибитором протеаз, главным образом тромбина и фактора Ха [44]. Дефицит АТ повышает риск развития венозных и артериальных тромбозов. Существует 2 формы наследственного дефицита АТ: тип I – количественный с низким уровнем и активностью АТ в плазме крови, а также тип II – качественный с дисфункцией АТ. Тип II характеризуется нормальным уровнем АТ, но сниженной активностью АТ. Ведение новорожденных с тромбозом на фоне дефицита АТ представляет собой крайне сложную задачу, что связано с недостаточной эффективностью антикоагулянтной терапии с использованием гепарина. В некоторых случаях требуется совместно с антикоагулянтами вводить и АТ-концентрат для достижения адекватного ответа на терапию [45]. Как правило, для достижения целевого уровня анти-Ха требуется несколько дней. Следует помнить об этой особенности, и в каждом случае неадекватного ответа на гепаринотерапию проводить диагностику дефицита АТ.

При наличии гомозиготной формы дефицита протеина С у новорожденных развивается молниеносная пурпура [46]. Крайне тяжелое состояние новорожденных, однако встречающееся крайне редко – менее 100 случаев были зарегистрированы с момента первого описания в 1984 г. В большинстве случаев дефицита протеина С происходит антенатальная гибель плода. Лечение требуется проводить в самые кратчайшие сроки, и заключается оно в применении заместительной терапии: необходимо переливание плазмы крови, в которой содержится протеин С или непосредственно концентраты протеина С; в особенно тяжелых случаях требуется трансплантация печени с целью обеспечения синтеза протеина С [47, 48].

В ряде работ показано, что мутации фактора V Leiden (FV G1691A) и протромбина G20210A (FII G20210A) были связаны с большей частотой неонатальных тромбозов, хотя доказательства этого остаются спорными [49, 50]. Также потенциально тромбогенной рассматривается мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T (MTHFR C677T).

Опубликовано 2 метаанализа, в ходе которых изучалась распространенность мутаций FV G1691A и FII G20210A при тромбозах у детей. G. Kenet с соавт. обнаружили положительную ассоциацию FV G1691A и FII G20210A с тромбозом синусов мозга, но отдельно не выделяли группу по неонатальным тромбозам, и количество новорожденных было низким во включенных исследованиях [51]. В метаанализе R. Laugesaa с соавт. неонатальная популяция рассматривалась от-

дельно, и была выявлена связь FV G1691A с тромботическими эпизодами; однако этот метаанализ не выявил связи мутации FII G20210A с тромбозами у новорожденных, хотя по детскому возрасту ассоциация была обнаружена [52]. Также в исследованиях сообщается о самостоятельной патогенетической роли генетической тромбофилии у новорожденных при развитии тромботических осложнений [53]; в то время как другие авторы сообщают о том, что сама по себе генетическая тромбофилия обуславливает развитие тромбозов у новорожденных только при наличии дополнительных факторов риска, таких как обезвоживание, полицитемия, инфекционные осложнения и самое частое – катетер-ассоциированные тромбозы [54]. Таким образом, рутинный скрининг на тромбофилию имеет очень малое значение; однако при наличии состояний, связанных с нарушением функции гемостаза – отягощенный акушерский анамнез, осложнения настоящей беременности (преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, наличие системных воспалительных заболеваний), целесообразно проводить обследование матерей и новорожденных на врожденную и приобретенную тромбофилию.

Подобная тенденция была отмечена и при циркуляции антифосфолипидных антител (АФА). Само их наличие у матери не являлось значимым самостоятельным фактором риска тромбоза у новорожденных [55]; однако при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска развития тромбоза, чаще всего наличие катетера, сепсиса, асфиксии и особенно в сочетании с генетической формой тромбофилии, у 60 % новорожденных развивались тромботические осложнения [56]. Патогенез перинатального тромбоза, связанного с циркуляцией АФА, может быть объяснен как трансплацентарным прохождением материнских антител, так и выработкой АФА *de novo* у новорожденного [57]. Еще одной особенностью тромботических осложнений у новорожденных, связанных с циркуляцией АФА, является то, что у большинства новорожденных развиваются артериальные тромбозы, в том числе тромбозы артерий мозга.

Отдельно стоит упомянуть крайне редкие, но протекающие крайне тяжело варианты тромботической микроангиопатии у новорожденных, в частности тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), обусловленная врожденным дефектом гена ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) [58]. Дефицит плазматической ADAMTS-13 приводит к повышению концентрации мультимеров vWF, что в свою очередь обуславливает развитие микрососудистого тромбоза – тромбоцитопении потребления. ТТП может возникнуть в результате врожденной недостаточности ADAMTS-13 или в результате наличия антител к ADAMTS-13, которые ингибируют фермент [59].

Что касается уровня vWF у новорожденных, то боль-

шинство авторов говорит о том, что его уровень повышен после родов. Кроме того, факторами, стимулирующими экспрессию vWF, являются стресс и воспаление. Стрессовое повышение его экспрессии во время родов также может объяснить более высокий уровень vWF в неонатальном периоде [60]. Однако, как и в случае с циркуляцией АФА, само снижение ADAMTS-13 и повышение vWF у новорожденных не приводит к развитию тромботических осложнений, но может привести к тромбозу при воздействии дополнительных факторов риска, таких как гипоксия, сепсис и другие острые заболевания, и, конечно, наличие длительно установленного центрального катетера. Тем не менее дисбаланс соотношения vWF/ADAMTS-13 действительно является фактором риска развития тромбоза у новорожденных.

Суммируя вышесказанное, ниже представлены факторы риска неонатальных тромбозов (табл. 2).

Исследование гемостаза у новорожденных / Hemostasis testing in newborns

Общепринятые в клинической практике тесты исследования системы гемостаза в неонатологии, безусловно, требуют проведения большого количества клинических исследований, но для новорожденных, особенно недоношенных новорожденных, баланс гемостаза которых отличается от такового у взрослых даже в условиях физиологической нормы, применение комплекса тестов системы гемостаза может решить проблему низкой информативности стандартных тестов (коагулограммы) в качестве предикторов тромбгеморрагических осложнений и контроля терапии. Поиск информативных предикторов является крайне актуальной задачей, так как на практике один и тот же патологический фон у новорожденных может предрасполагать как к тромбозам, так и кровотечениям, а лечащий врач вынужден ориентироваться преимущественно на клиническую картину, которая в большинстве случаев становится очевидной после того, как тромбгеморрагическое осложнение реализовалось.

Принципы профилактики неонатальных тромбозов в группах риска / Principles of prevention of neonatal thrombosis in risk groups

Профилактика неонатальных тромбозов представляет собой крайне сложную и неочевидную задачу, поскольку основными ее мерами будут не применение антикоагулянтной терапии непосредственно у новорожденных, но:

- идентификация генетических и приобретенных дефектов системы гемостаза у матерей (генетическая тромбофилия, особенно гомозиготные формы, антифосфолипидный синдром, гипергомоци-

Таблица 2. Факторы риска неонатальных тромбозов [27–29, 32, 33, 37–42, 43–54].

Table 2. Risk factors for neonatal thrombosis [27–29, 32, 33, 37–42, 43–54].

Связанные с состоянием матери Mother-related	Связанные с новорожденным Neonate-related	Катетер-ассоциированные Catheter-associated
Отягощенный акушерский анамнез Negative obstetric history	Способ родоразрешения: экстренное кесарево сечение, применение акушерских щипцов Method of delivery: emergency caesarean section, obstetric forceps	Центральный венозный катетер Central venous catheter
Преэклампсия и фетоплацентарная недостаточность Preeclampsia and fetal-placental insufficiency	Гестационный возраст Gestational age	Катетер-ассоциированная инфекция Catheter-associated infection
Системные воспалительные заболевания Systemic inflammatory diseases	Инфекционные осложнения и септические состояния Infectious complications and septic conditions	Парентеральное питание Parenteral nutrition
Сахарный диабет, в том числе гестационный Diabetes mellitus, including gestational	Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и иммобилизация Duration of intensive care unit stay and immobilization	Необходимость переливания крови и ее компонентов The need for transfusion of blood and its components
Генетическая или приобретенная тромбофилия Genetic or acquired thrombophilia	Наличие новообразования у новорожденного Concomitant neoplasm	
	Необходимость хирургического вмеша- тельства Surgical procedures	
	Врожденные пороки сердца Congenital heart defects	
	Эпизоды асфиксии в родах Asphyxia episodes in childbirth	
	Обезвоживание Dehydration	
	Системная гипотензия Systemic hypotension	

стеинемия);

- возможная идентификация генетической тромбофилии у отцов;
- корректное и бережное ведение беременности, направленное на предотвращение развития фетоплацентарной недостаточности и профилактику преждевременных родов;
- профилактика и своевременная диагностика перинатальных инфекций;
- критический анализ ранних неонатальных проявлений тромботического процесса. Следует иметь в виду, что любые формы нарушений мозгового кровообращения, что случается не так редко, могут усугубляться или быть манифестацией скрытого тромботического процесса.

Выбор антикоагулянтной терапии в группах риска неонатальных тромбозов / Choice of anticoagulant therapy in groups at risk of neonatal thrombosis

Применение антикоагулянтной терапии у новорожденных – непростая задача, связанная прежде всего с тем, что, несмотря на описанные выше многочисленные различия в функционировании системы гемостаза у взрослых и новорожденных, современная прак-

тика применения антикоагулянтов в значительной степени экстраполирована на основе исследований у взрослых, что, безусловно, является неоптимальным, особенно у новорожденных. Кроме того, большинство новорожденных, нуждающихся в назначении антикоагулянтной терапии, могут иметь заболевания или состояния, дополнительно влияющие на выбор препаратов и их дозировок, связанных с рисками кровотечения.

Среди большого количества препаратов, применяемых в качестве антикоагулянтов в акушерской и педиатрической практике, наиболее изучено применение варфарина, нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярного гепарина (НМГ). По сравнению с варфарином и НФГ, НМГ в меньшей степени подвержен воздействию неспецифических плазменных факторов и имеет более надежную фармакокинетику [45], в результате пациенты нуждаются в меньшем количестве инъекций в сутки, в меньшей необходимости корректировки дозы. Исследования по определению дозировки НМГ отдельно у новорожденных детей не проводились; наиболее часто при подборе дозировки у детей ориентируются на «терапевтический диапазон» – уровень анти-Ха 0,5–1,0 МЕ/мл через 4–6 ч

после введения, который основан на исследованиях, проведенных для взрослых [45]. Некоторые рекомендации по дозировке основаны на небольших исследованиях, в которых сообщается о средней дозе, необходимой для достижения терапевтического диапазона, и между этими рекомендациями имеются некоторые различия [45, 61–64].

Эффективность препаратов низкомолекулярного гепарина при профилактике неонатальных тромбозов / Efficacy of low molecular weight heparin in prevention of neonatal thrombosis

В исследовании С.Н. van Omten с соавт. начальная доза надропарина кальция была установлена 85,5 МЕ/кг дважды в день. У новорожденных поддерживающая доза была подобрана на уровне 448 ± 42 МЕ/кг/сут (6 обследованных), 253 ± 22 МЕ/кг/сут у младенцев от 2 до 12 мес (10 обследованных) и 214 ± 8 МЕ/кг/сут у детей от 2 до 11 лет (13 обследованных); при этом новорожденные нуждались в большем количестве корректировки дозы и времени для достижения «терапевтического диапазона», что занимало в среднем около 6 дней [62]. Значительным преимуществом применения НМГ по сравнению с НФГ является снижение связывания с тромбоцитарным фактором 4 и остеобластами, что снижает риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопении.

В исследовании с применением препарата эноксапарин для новорожденных (в Российской Федерации применение эноксапарина противопоказано у детей и подростков в возрасте до 18 лет) была рекомендована начальная доза 1,5 мг/кг [63] или 1,7 мг/кг [64] каждые 12 ч. Продолжительность антикоагуляционной терапии у новорожденных обычно составляет от 6 нед до 3 мес [45].

При этом следует отметить, что из-за некоторых различий в фармакокинетике различных препаратов низкомолекулярного гепарина ожидаемый антикоагулянтный эффект у разных НМГ, особенно в неонатальном периоде, также будет неидентичным, соответственно результаты терапии одним препаратом не могут быть непосредственно экстраполированы на другие.

Безопасность препаратов низкомолекулярного гепарина при профилактике неонатальных тромбозов / Safety of low molecular weight heparin in prevention of neonatal thrombosis

Касаемо терапевтической безопасности препаратов НМГ, применяемых у новорожденных, в исследовании С.Н. van Omten с соавт. была продемонстрирована высокая безопасность надропарина кальция при применении у детей: ни у одного из 39 пациентов не возникло серьезных геморрагических осложнений [62]. Другие исследователи отмечали возникновение

серьезных геморрагических осложнений в 0,0–5,6 % при применении препаратов других НМГ (эноксапарин) в педиатрии [64–68].

Заклучение / Conclusion

Тромботические осложнения у новорожденных встречаются редко и обычно возникают как осложнение основного заболевания, например, сепсиса или врожденных пороков сердца, или могут быть вызваны экзогенными триггерами, такими как установленные внутрисосудистые катетеры.

Тенденцию к росту числа случаев венозного тромбоза можно объяснить прогрессом в проведении мероприятий по лечению сложных неонатальных состояний и увеличением выживаемости самых маленьких недоношенных детей.

В значительной степени неонатальные тромбозы возникают из-за наличия центрального катетера, однако существуют и другие факторы риска как со стороны матери, так и со стороны самого новорожденного.

Одним из существенных факторов патогенеза неонатальных тромбозов являются особенности функционирования системы свертывания крови у новорожденных.

Наличие тромбоза в существенной степени осложняет состояние ребенка и является причиной более длительной госпитализации, необходимости удаления или перестановки центрального катетера, повышенного риска кровотечения, связанного с антикоагулянтной терапией.

Несомненна патогенетическая роль тромбофилии как у матери, так и у новорожденного; однако из-за ограниченного числа наблюдений остается не до конца понятной степень патогенетической значимости различных форм тромбофилии, а также до настоящего момента остается открытым вопрос необходимости проведения скрининга на наличие тромбофилии у матерей и новорожденных, входящих в группу риска по развитию тромботических осложнений в неонатальном периоде.

Назначение антикоагулянтной терапии должно осуществляться с учетом знаний особенностей неонатального гемостаза и его изменений при патологических синдромах. Крайне важным условием персонализированного ведения новорожденных является знание механизма действия низкомолекулярных гепаринов (как препарата выбора при профилактике/лечении неонатальных тромбозов). Незнание особенностей фармакодинамики антикоагулянтов и патофизиологии неонатальных тромбозов в условиях применения антикоагулянтной терапии может быть еще более опасным, чем само патологическое состояние, явившееся фактором риска неонатального тромбоза.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 11.06.2021. В доработанном виде: 09.08.2021.	Received: 11.06.2021. Revision received: 09.08.2021.
Принята к печати: 19.08.2021. Опубликована: 30.08.2021.	Accepted: 19.08.2021. Published: 30.08.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Воробьев А.В. – разработка концепции, написание и редактирование текста рукописи; Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. – написание и редактирование текста рукописи; Потапкина С.А., Макацария Н.А., Блинов Д.В., Панкратьева Л.Л., Цибизова В.И. – обзор публикаций по теме статьи; Риццо Д., Ди Ренцо Д.К. – экспертная оценка данных, редактирование текста рукописи.	Vorobev A.V. – review concept, text writing and editing; Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. – text writing and editing; Potapkina S.A., Makatsariya N.A., Blinov D.V., Pankratieva L.L., Tsibizova V.I. – review of publications; Rizzo G., Di Renzo G.C. – expert data assessment. text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Володин Н.Н., Ройтман Е.В., Румянцев А.Г., Шнейдер М.М. Тромбозы у новорожденных: патогенез, диагностика, лечение. *Вопросы практической педиатрии*. 2012;7(4):34–43.
2. Saracco P., Bagna R., Gentilomo C. et al.; Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI). Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *J Pediatr*. 2016;171:60–6.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.035>.
3. Bhatt M.D., Chan A.K. Venous thrombosis in neonates. *Fac Rev*. 2021;10:20. <https://doi.org/10.12703/r/10-20>.
4. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0768>.
5. Saxonhouse M.A. Thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):651–73. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.010>.
6. Saracco P., Parodi E., Fabris C. et al. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res*. 2009;123(6):805–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.002>.
7. Strauss T., Levy-Shraga Y., Ravid B. et al. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):344–50. <https://doi.org/10.1160/TH09-05-0282>.
8. Kenet G., Nowak-Gottl U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(3):333–44. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2012.07.001>.
9. El-Naggar W., Yoon E.W., McMillan D. et al.; Canadian Neonatal Network Investigators. Epidemiology of thrombosis in Canadian neonatal intensive care units. *J Perinatol*. 2020;40(7):1083–90. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0678-1>.
10. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res*. 2019;181(Suppl 1):S33–S36. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30364-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30364-0).
11. Haley K.M. Neonatal venous thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017;5:136. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00136>.
12. Veldman A., Nord M.F., Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vask Health Risk Manag*. 2008;4(6):1337–48. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s4274>.
13. Martin G., Thomas M.A., Wei X.C., Le D. Diffuse intracerebral hemorrhage in an infant with a novel homozygous variant leading to severe protein C deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Nov 6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001993>.
14. Kraus F.T. Fetal thrombotic vasculopathy: perinatal stroke, growth restriction, and other sequelae. *Surg Pathol Clin*. 2013;6(1):87–100. <https://doi.org/10.1016/j.path.2012.10.001>.
15. Young G., Albisetti M., Bonduel M. et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373–82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789008>.
16. Monagle P., Ignjatovic V., Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev*. 2010;24(2):63–8. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.12.001>.
17. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2000;79(3):22.
18. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н., Пантелеев М.А., Баландина А.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(4):100–13. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113>.
19. Ignjatovic V., Pelkmans L., Kelchtermans H. et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res*. 2015;136(6):1303–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.034>.
20. Черкасова С.В. Гемостаз новорожденных. *Практика педиатра*. 2020;(1):49–52.
21. Nowak-Gottl U., Limperger V., Kenet G. et al. Developmental hemostasis: a lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cell Mol Dis*. 2017;67:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.11.012>.
22. Ignjatovic V. 30 years of developmental haemostasis: what have we learnt and how are we applying this knowledge. *Thromb Res*. 2018;172:188–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.021>.
23. Леонова Е.Ю., Синякин О.Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей. *Охрана материнства и детства*. 2016;(2):76–81.
24. Strauss T., Sidlik-Muskatel R., Kenet G. Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(6):301–4. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.07.001>.
25. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., Christensen R.D. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2009;29(2):130–6. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.14>.
26. Strauss T., Elisha N., Ravid B. et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full-term neonates. *Blood Cell Mol Dis*. 2017;67:14–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.013>.
27. van Ommen C.H., Sol J.J. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates. *Semin Thromb Hemost*.

- 2016;42(7):752–9. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592299>.
28. Sirachainan N., Limrungsikul A., Chuansumrit A. et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):347–51. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1285892>.
29. Marquez A., Shabanova V., Faustino E.V.S.; Northeast Pediatric Critical Care Research Consortium. Prediction of catheter-associated thrombosis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(11):e521–e528. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000958>.
30. Rupp M.E., Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(4):765–87. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.002>.
31. Thornburg C.D., Smith P.B., Smithwick M.L. et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res.* 2008;122(6):782–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.10.001>.
32. Amankwah E.K., Atchison C.M., Arlikar S. et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res.* 2014;134(2):305–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.036>.
33. Andres O., Schulze H., Speer C.P. Platelets in neonates: central mediators in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;113(1):3–12. <https://doi.org/10.1160/TH14-05-0476>.
34. Vorobev A., Makatsariya A., Bitsadze V. et al. Unusual thrombosis or pregnancy complications associated to ovarian cancers: two clinical cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1430–4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1638359>.
35. Bhat R., Kumar R., Kwon S. et al. Risk factors for neonatal venous and arterial thromboembolism in the neonatal intensive care unit – a case control study. *J Pediatr.* 2018;195:28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.015>.
36. Kulkarni A.A., Osmond M., Bapir M. et al. The effect of labour on the coagulation system in the term neonate. *Haemophilia.* 2013;19(4):533–8. <https://doi.org/10.1111/hae.12115>.
37. Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgested J. et al. Infant, obstetrical and maternal characteristics associated with thromboembolism in infancy: a nationwide population-based case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(6):F417–22. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300665>.
38. Branchford B.R., Mourani P., Bajaj L. et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica.* 2012;97(4):509–15. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054775>.
39. Motta M., Rodriguez-Perez C., Tincani A. et al. Neonates born from mothers with autoimmune disorders. *Early Hum Dev.* 2009;85(10 Suppl):S67–70. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.08.020>.
40. van Ommen C.H., Nowak-Göttl U. Inherited thrombophilia in pediatric venous thromboembolic disease: why and who to test. *Front Pediatr.* 2017;5:50. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00050>.
41. Sharathkumar A.A., Mahajerin A., Heidt L. et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1326–34. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04779.x>.
42. Ovesen P.G., Jensen D.M., Damm P. et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes: a nationwide study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(14):1720–4. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.966677>.
43. Makatsariya A., Bitsadze V., Khizroeva J. et al. Neonatal thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Mar 23:1–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1743668>. [Online ahead of print].
44. Kristensen S.R., Kaehne M., Petersen N.E. Hemizygous antithrombin-deficiency (Budapest III) in a newborn presenting with a thrombosis at birth. *Br J Haematol.* 2007;138(3):397–8. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.06662.x>.
45. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl 2):e737S–801S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2308>.
46. Limperger V., Klostermeier U.C., Kenet G. et al. Clinical and laboratory characteristics of children with venous thromboembolism and protein C-deficiency: an observational Israeli-German cohort study. *Br J Haematol.* 2014;167(3):385–93. <https://doi.org/10.1111/bjh.13039>.
47. Lee M.J., Kim K.M., Kim J.S. et al. Long-term survival of a child with homozygous protein C deficiency successfully treated with living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009;13(2):251–4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.00972.x>.
48. Klostermeier U.C., Limperger V., Kenet G. et al. Role of protein S deficiency in children with venous thromboembolism. An observational international cohort study. *Thromb Haemost.* 2015;113(2):426–33. <https://doi.org/10.1160/TH14-06-0533>.
49. Жарков П.А. Влияние носительства полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного обмена на риск развития тромбозов у взрослых и детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2012;7(5):26–32.
50. Arnaez J., Arca G., Martin-Ancel A., Garcia-Alix A. Coagulation factor V G1691A, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutations do not play a major role in symptomatic neonatal arterial ischaemic stroke. *Br J Haematol.* 2018;180(2):290–2. <https://doi.org/10.1111/bjh.14308>.
51. Kenet G., Luttkhoff L.K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2010;121(16):1838–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673>.
52. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A. et al. Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1168–74. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01784.x>.
53. Turebylu R., Salis R., Erbe R. et al. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol.* 2007;27(8):490–5. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211786>.
54. Neshat-Vahid S., Pierce R., Hersey D. et al. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1749–58. <https://doi.org/10.1111/jth.13388>.
55. Mekinian A., Lachassinne E., Nicaise-Roland P. et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):217–22. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201167>.
56. Berkun Y., Simchen M.J., Strauss T. et al. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke – a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 2014;23(10):986–93. <https://doi.org/10.1177/0961203314531842>.
57. Gordon O., Almagor Y., Fridler D. et al. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):241–5. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.003>.
58. Fujimura Y., Matsumoto M., Kokame K. et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol.* 2009;144(5):742–54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07515.x>.
59. Strauss T., Elisha N., Ravid B. et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:14–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.013>.
60. Katneni U.K., Ibla J.C., Hunt R. et al. von Willebrand factor/ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. *J Thromb Haemost.* 2019;17(3):429–40. <https://doi.org/10.1111/jth.14374>.
61. O'Brien S.H., Kulkarni R., Wallace A. et al. Multicenter dose-finding and efficacy and safety outcomes in neonates and children treated with dalteparin for acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1822–5. <https://doi.org/10.1111/jth.12716>.
62. van Ommen C.H., van den Dool E.J., Peters M. Nadroparin therapy in pediatric patients with venous thromboembolic disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(3):230–4. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31816356f8>.
63. Malowany J.I., Knoppert D.C., Chan A.K. et al. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: experience over 8 years. *Pharmacotherapy.* 2007;27(9):1263–71. <https://doi.org/10.1592/phco.27.9.1263>.
64. Bauman M.E., Belletrutti M.J., Bajzar L. et al. Evaluation of enoxaparin dosing requirements in infants and children. Better dosing to achieve

therapeutic levels. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):86–92.

65. Klaassen I.L.M., Sol J.J., Suijker M.H. et al. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev.* 2019;33:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.06.003>.
66. Witmer C., Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood.* 2020;135(5):335–43. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001847>.
67. Romantsik O., Bruschetti M., Zappettini S. et al. Heparin for the treatment of thrombosis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD012185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012185.pub2>.
68. Monagle P., Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):399–404. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.399>.

References:

1. Volodin N.N., Roitman E.V., Romyantsev A.G., Shneyder M.M. Thromboses in the neonate: pathogenesis, diagnosis, treatment. [Тромбы у новорожденных: патогенез, диагностика, лечение]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2012;7(4):34–43. (In Russ.).
2. Saracco P., Bagna R., Gentilomo C. et al.; Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombotico Infantile (RITI). Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *J Pediatr.* 2016;171:60–6.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.035>.
3. Bhatt M.D., Chan A.K. Venous thrombosis in neonates. *Fac Rev.* 2021;10:20. <https://doi.org/10.12703/r/10-20>.
4. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 2009;124(4):1001–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0768>.
5. Saxonhouse M.A. Thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):651–73. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.010>.
6. Saracco P., Parodi E., Fabris C. et al. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res.* 2009;123(6):805–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.12.002>.
7. Strauss T., Levy-Shraga Y., Ravid B. et al. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):344–50. <https://doi.org/10.1160/TH09-05-0282>.
8. Kenet G., Nowak-Gottl U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):333–44. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2012.07.001>.
9. El-Naggar W., Yoon E.W., McMillan D. et al.; Canadian Neonatal Network Investigators. Epidemiology of thrombosis in Canadian neonatal intensive care units. *J Perinatol.* 2020;40(7):1083–90. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0678-1>.
10. Kenet G., Cohen O., Bajorat T., Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181(Suppl 1):S33–S36. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30364-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30364-0).
11. Haley K.M. Neonatal venous thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017;5:136. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00136>.
12. Veldman A., Nord M.F., Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vask Health Risk Manag.* 2008;4(6):1337–48. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s4274>.
13. Martin G., Thomas M.A., Wei X.C., Le D. Diffuse intracerebral hemorrhage in an infant with a novel homozygous variant leading to severe protein C deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Nov 6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001993>.
14. Kraus F.T. Fetal thrombotic vasculopathy: perinatal stroke, growth restriction, and other sequelae. *Surg Pathol Clin.* 2013;6(1):87–100. <https://doi.org/10.1016/j.path.2012.10.001>.
15. Young G., Albisetti M., Bonduel M. et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2008;118(13):1373–82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789008>.
16. Monagle P., Ignjatovic V., Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev.* 2010;24(2):63–8. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.12.001>.
17. Shabalov N.P., Ivanov D.O., Shabalova N.N. Dynamic of hemostasis in first week of life as reflection of adaptive mechanisms to extrauterine life. [Gemostaz v dinamike pervoy nedeli zhizni kak otrazhenie mekhanizmov adaptacii k vnutrobnnoj zhizni novorozhdennoho]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2000;79(3):22. 2000;79(3):22. (In Russ.).
18. Koltsova E.M., Balashova E.N., Pantelev M.A., Balandina A.N. Laboratory aspects of hemostasis in neonates. [Laboratornye aspekty gemostaza novorozhdennyh]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2018;17(4):100–13. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113>. (In Russ.).
19. Ignjatovic V., Pelkmans L., Kelchtermans H. et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thromb Res.* 2015;136(6):1303–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.034>.
20. Cherkasova S.V. Hemostasis of newborns. [Gemostaz novorozhdennyh]. *Praktika pediatra.* 2020;(1):49–52. (In Russ.).
21. Nowak-Gottl U., Limperger V., Kenet G. et al. Developmental hemostasis: a lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cell Mol Dis.* 2017;67:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.11.012>.
22. Ignjatovic V. 30 years of developmental haemostasis: what have we learnt and how are we applying this knowledge. *Thromb Res.* 2018;172:188–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.021>.
23. Leonova E.Yu., Sinyakin O.Yu. Peculiarities of hemostasis system in newborns. [Osobennosti sistemy gemostaza u novorozhdennyh detej]. *Ohrana materinstva i detstva.* 2016;(2):76–81. (In Russ.).
24. Strauss T., Sidlik-Muskatler R., Kenet G. Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):301–4. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.07.001>.
25. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., Christensen R.D. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2009;29(2):130–6. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.14>.
26. Strauss T., Elisha N., Ravid B. et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full-term neonates. *Blood Cell Mol Dis.* 2017;67:14–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.013>.
27. van Ommen C.H., Sol J.J. Developmental hemostasis and management of central venous catheter thrombosis in neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):752–9. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592299>.
28. Sirachainan N., Limrungsikul A., Chuansumrit A. et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):347–51. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1285892>.
29. Marquez A., Shabanova V., Faustino E.V.S.; Northeast Pediatric Critical Care Research Consortium. Prediction of catheter-associated thrombosis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(11):e521–e528. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000958>.
30. Rupp M.E., Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(4):765–87. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.002>.
31. Thornburg C.D., Smith P.B., Smithwick M.L. et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res.* 2008;122(6):782–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.10.001>.
32. Amankwah E.K., Atchison C.M., Arlikar S. et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res.* 2014;134(2):305–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.036>.
33. Andres O., Schulze H., Speer C.P. Platelets in neonates: central mediators in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;113(1):3–12. <https://doi.org/10.1160/TH14-05-0476>.
34. Vorobev A., Makatsariya A., Bitsadze V. et al. Unusual thrombosis or pregnancy complications associated to ovarian cancers: two clinical cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1430–4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1638359>.
35. Bhat R., Kumar R., Kwon S. et al. Risk factors for neonatal venous and

- arterial thromboembolism in the neonatal intensive care unit – a case control study. *J Pediatr*. 2018;195:28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.015>.
36. Kulkarni A.A., Osmond M., Bapir M. et al. The effect of labour on the coagulation system in the term neonate. *Haemophilia*. 2013;19(4):533–8. <https://doi.org/10.1111/hae.12115>.
 37. Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgested J. et al. Infant, obstetrical and maternal characteristics associated with thromboembolism in infancy: a nationwide population-based case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(6):F417–22. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300665>.
 38. Branchford B.R., Mourani P., Bajaj L. et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012;97(4):509–15. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054775>.
 39. Motta M., Rodriguez-Perez C., Tincani A. et al. Neonates born from mothers with autoimmune disorders. *Early Hum Dev*. 2009;85(10 Suppl):S67–70. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.08.020>.
 40. van Ommen C.H., Nowak-Göttl U. Inherited thrombophilia in pediatric venous thromboembolic disease: why and who to test. *Front Pediatr*. 2017;5:50. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00050>.
 41. Sharathkumar A.A., Mahajerin A., Heidt L. et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1326–34. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04779.x>.
 42. Ovesen P.G., Jensen D.M., Damm P. et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes: a nationwide study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(14):1720–4. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.966677>.
 43. Makatsariya A., Bitsadze V., Khizroeva J. et al. Neonatal thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Mar 23:1–9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1743668>. [Online ahead of print].
 44. Kristensen S.R., Kaehne M., Petersen N.E. Hemizygous antithrombin-deficiency (Budapest III) in a newborn presenting with a thrombosis at birth. *Br J Haematol*. 2007;138(3):397–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06662.x>.
 45. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e737S–801S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2308>.
 46. Limperger V., Klostermeier U.C., Kenet G. et al. Clinical and laboratory characteristics of children with venous thromboembolism and protein C-deficiency: an observational Israeli-German cohort study. *Br J Haematol*. 2014;167(3):385–93. <https://doi.org/10.1111/bjh.13039>.
 47. Lee M.J., Kim K.M., Kim J.S. et al. Long-term survival of a child with homozygous protein C deficiency successfully treated with living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009;13(2):251–4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.00972.x>.
 48. Klostermeier U.C., Limperger V., Kenet G. et al. Role of protein S deficiency in children with venous thromboembolism. An observational international cohort study. *Thromb Haemost*. 2015;113(2):426–33. <https://doi.org/10.1160/TH14-06-0533>.
 49. Zharkov P.A. Influence of polymorphisms carriage of genes of the blood coagulation and folate metabolism on the risk for development of thromboses in adults and children. [Vliyaniye nositel'stva polimorfizmov genov svertyvayushchej sistemy krovi i folatnogo obmena na risk razvitiya trombozov u vzroslyh i detej]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2012;7(5):26–32. (In Russ.).
 50. Arnaez J., Arca G., Martin-Ancel A., Garcia-Alix A. Coagulation factor V G1691A, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutations do not play a major role in symptomatic neonatal arterial ischaemic stroke. *Br J Haematol*. 2018;180(2):290–2. <https://doi.org/10.1111/bjh.14308>.
 51. Kenet G., Lutkhoff L.K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673>.
 52. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A. et al. Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1168–74. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01784.x>.
 53. Turebylu R., Salis R., Erbe R. et al. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol*. 2007;27(8):490–5. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211786>.
 54. Neshat-Vahid S., Pierce R., Hersey D. et al. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1749–58. <https://doi.org/10.1111/jth.13388>.
 55. Mekinian A., Lachassinne E., Nicaise-Roland P. et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):217–22. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201167>.
 56. Berkun Y., Simchen M.J., Strauss T. et al. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke – a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2014;23(10):986–93. <https://doi.org/10.1177/0961203314531842>.
 57. Gordon O., Almagor Y., Fridler D. et al. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):241–5. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.003>.
 58. Fujimura Y., Matsumoto M., Kokame K. et al. Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Upshaw-Schulman syndrome: a series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Br J Haematol*. 2009;144(5):742–54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07515.x>.
 59. Strauss T., Elisha N., Ravid B. et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:14–7. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.013>.
 60. Katneni U.K., Ibla J.C., Hunt R. et al. von Willebrand factor/ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. *J Thromb Haemost*. 2019;17(3):429–40. <https://doi.org/10.1111/jth.14374>.
 61. O'Brien S.H., Kulkarni R., Wallace A. et al. Multicenter dose-finding and efficacy and safety outcomes in neonates and children treated with dalteparin for acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1822–5. <https://doi.org/10.1111/jth.12716>.
 62. van Ommen C.H., van den Dool E.J., Peters M. Nadroparin therapy in pediatric patients with venous thromboembolic disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(3):230–4. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31816356f8>.
 63. Malowany J.I., Knoppert D.C., Chan A.K. et al. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: experience over 8 years. *Pharmacotherapy*. 2007;27(9):1263–71. <https://doi.org/10.1592/phco.27.9.1263>.
 64. Bauman M.E., Belletrutti M.J., Bajzar L. et al. Evaluation of enoxaparin dosing requirements in infants and children. Better dosing to achieve therapeutic levels. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):86–92.
 65. Klaassen I.L.M., Sol J.J., Suijker M.H. et al. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev*. 2019;33:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.06.003>.
 66. Witmer C., Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood*. 2020;135(5):335–43. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001847>.
 67. Romantsik O., Bruschetti M., Zappettini S. et al. Heparin for the treatment of thrombosis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD012185. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012185.pub2>.
 68. Monagle P., Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):399–404. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.399>.

