

ОБЗОРЫ

Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией

Т. М. Решетняк¹, М. Ю. Щербакова², Л. В. Жданова², Е. Л. Насонов¹

¹ГУ Институт ревматологии РАМН,

²ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Тромботические и тромбозэмболические состояния у детей в последнее время стали все больше привлекать внимание исследователей как одна из самых серьезных причин инвалидизации и смертности в педиатрии.

Наличие современных методов диагностики: ультразвуковая доплерография сосудов, компьютерная и магнитно-резонансная томографии — значительно расширили возможности врачей в диагностике многих тромботических и тромбозэмболических состояний, улучшив их диагностику, что отразилось на повышении показателей заболеваемости.

По данным международного регистра тромбозов, 5, 3% из 10 000 госпитализированных детей переносят тромбозы. 95 % из них — вторичные, связанные с такими серьезными состояниями, как злокачественные новообразования, травмы, операции, врожденные заболевания сердца и системная красная волчанка (СКВ) [1]. Частота тромбозов у детей первых 6 месяцев жизни составляет 5:100 000 новорожденных, старше 6 месяцев — 1, 9: 100 000 детей в год. Соотношение частоты венозных и артериальных тромбозов у детей составляет 2:1 [1]. Венозные тромбозы чаще развиваются у детей старше 3 месяцев и у подростков. Наиболее частыми причинами развития венозных тромбозов являются: присутствие венозных катетеров, злокачественные опухоли, химиотерапия, инфекции, травмы и антифосфолипидный синдром. Тромбозы у детей в основном вызываются комбинацией по крайней мере двух и более факторов риска протромботических состояний [2].

Тромбофилия, характеризующаяся активацией свертывания крови, может быть вызвана как генетически обусловленными, так и приобретенными изменениями в системе гемостаза, определяющими повышенный риск развития тромбоза сосудов различного калибра. Среди приобретенных изменений у детей наиболее часто наблюдаются тромбофилии, обусловленные иммунными нарушениями. Большое внимание уделяется изучению специфического синдрома, возникающего в организме при появлении антител, обладающих способностью взаимодействовать с антигенными детерминантами мембранных фосфолипидов и связанных с ними гликопротеинов [3, 4, 5].

Клинико-лабораторный симптомокомплекс, проявляющийся рецидивирующим тромбозом (артериальным и/или венозным), рецидивирующим синдромом потери плода (более двух случаев) при наличии в циркулирующей крови антифосфолипидных антител (аФЛ), получил название антифосфолипидного синдрома (АФС) [5, 6]. Причиной развития тромботических осложнений у детей разного возраста, в том числе и у новорожденных, могут явиться аФЛ. АФС в детском возрасте выделяется как особый вариант, отличающийся от симптомокомплекса у взрослых. Спектр клинических проявлений, ассоциированных с аФЛ в детском возрасте, различается и это связано с отсутствием у детей общих факторов риска тромбоза, таких как атеросклероз, курение, артериальная гипертензия, прием оральных контрацептивов, а также с незрелостью иммунной системы и других систем и органов. У детей отсутствует один из основных клинических признаков АФС — акушерская патология, и в то же время увеличивается частота выявления аФЛ, индуцированных различными инфекциями.

Серологическими маркерами достоверного АФС являются волчаночный антикоагулянт (ВА);

антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к $\beta 2$ гликопротеину I (анти- $\beta 2$ -ГП I) [6].

Истинная распространенность аФЛ в популяции до сих пор не известна. Поскольку синтез аФЛ возможен и в норме, низкий уровень антител нередко обнаруживают в крови здоровых людей. Частота обнаружения аКЛ класса Ig G в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14 %, в среднем 2-4% (в высоком уровне менее 0, 2%) [5, 7]. По данным различных исследований, процент обнаружения аФЛ у детей не превышает 10% [8, 9, 10, 11]. У здоровых детей аКЛ выявляют от 3% до 28 %, что значительно выше по сравнению со взрослыми. Антитела к естественному антикоагулянту крови $\beta 2$ ГП-I встречаются в детской здоровой популяции в 2% [12]. В исследовании M. J. Manco-Johnson и соавт. [13] ВА был выявлен у 25% из 78 детей, госпитализированных по поводу тромбоза.

Наиболее часто аФЛ, так же как и у взрослых, выявляются при СКВ. У детей с СКВ исследование аФЛ во время установления диагноза, а в последующем по крайней мере ежегодно должно быть частью рутинного скринингового обследования.

Среди разновидностей аФЛ у детей с СКВ наиболее часто выявляются аКЛ — в 44%, затем анти- $\beta 2$ -ГП I — в 40% случаев и реже ВА — в 22%. По литературным данным, частота аКЛ и ВА у больных детей колеблется в довольно широких пределах: от 19% до 87% и от 10% до 62% соответственно [13]. Подобный разброс связан с различными методами и реактивами, применяемыми при исследовании, а также с гетерогенной популяцией детей, разной длительностью и активностью заболевания и неоднородностью клинических проявлений.

У взрослых при СКВ связь между активностью СКВ и аФЛ, а также развитием самого симптомокомплекса АФС на фоне активности СКВ, продолжает обсуждаться. В педиатрической СКВ большинство исследователей склонны к тому, что уровень аКЛ может меняться в зависимости от активности СКВ [9, 15]. Так, в одном проспективном исследовании у 137 детей с СКВ была выявлена корреляция между уровнями аКЛ и активностью СКВ, выраженной в баллах по шкале SLEDAI [14].

Частота появления аФЛ возрастает у больных некоторыми воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, на фоне приема широко распространенных лекарственных препаратов (препараты фенотиазинового ряда, синтетические пенициллины, хинин, блокаторы кальциевых каналов, интерферон- β). Несмотря на частое выявление аФЛ у детей при различных заболеваниях, риск развития тромбозов, к счастью, у них незначительный, причем в 84% случаев аФЛ обнаруживаются случайно.

Группа авторов, обследовав детей с ОРВИ на наличие в крови аФЛ, обнаружили их в 30% случаев. Чаще всего обнаруживались аКЛ класса IgM [11]. Но ни у одного ребенка не было при этом

тромбоэмболического осложнения. В большинстве случаев аФЛ, ассоциированные с инфекциями, отличаются по иммунохимическим свойствам от антител, выявляемых при аутоиммунных заболеваниях, отсутствием кофактора — плазменного белка [5]. Постинфекционные аФЛ — обычно преходящие и не ведут к развитию клинического симптомокомплекса. В то же время имеются сообщения о развитии молниеносной пурпуры после ветряной оспы у детей, позитивных по ВА и с врожденным недостатком естественного антикоагулянта — белка S [5, 16].

Обсуждая взаимосвязь между инфекцией, аФЛ и тромбозами, следует упомянуть работу N. A. Goldenberg и соавт. [17] по исследованию тромбофилических факторов у детей с синдромом Лемьера и Лемьеро-подобным синдромом. Синдром Лемьера (СЛ), или постангинальный сепсис, ассоциированный с анаэробной инфекцией, с началом антибиотикотерапии хотя и реже, но все же продолжает встречаться у детей и взрослых. Заболеваемость составляет 1 на 1 млн населения в год. На долю детей приходится менее 1/5 случаев. К кардинальным симптомам заболевания относят тромбоз яремной вены и метастатические очаги, в частности, септическую легочную эмболию. Образование тромбов связывают с системной гиперкоагуляцией, венозным стазом и повреждением эндотелия. Существует мнение, что хроническая венозная недостаточность у взрослых может являться следствием тромбоза, перенесенного в детском возрасте. В то же время отсутствуют сведения об исходах венозных тромбозов у детей, в том числе в результате тромбоза яремной вены или септической легочной эмболии. У 7 детей с СЛ были исследованы уровни естественных антикоагулянтов (активность протеина С, антитромбина, свободные и общие антигены к протеину S); активность фактора VIII (ФVIII); концентрация гомоцистеина, D-димера и липопротеина; аФЛ (IgG- и IgM-аКЛ, ВА) и исключены генетические тромбофилии (фактор V Лейден и мутация в гене протромбина 20210). Наличие тромбофилии было верифицировано у всех 7 (100%) обследованных детей: у 3 были выявлены аФЛ, у 4 — повышенный ФVIII; у 1 — мутация ФV Лейдена. Комбинированная тромбофилия имела место у 3 (43%) из 7 детей. Повторное исследование ВА и ФVIII через 2-6 мес. у 6 больных показало, что уровень ФVIII нормализовался у всех пациентов, а ВА отсутствовал у 2 (67%). Результаты этого исследования показали, что в механизме тромботических осложнений основную роль играл, по-видимому, воспалительный процесс, а не предшествующая гиперкоагуляция, которая ассоциировалась скорее с острофазовыми показателями.

Влияние вакцинации на продукцию аФЛ продолжает обсуждаться. Это связано с выявлением анти- $\beta 2$ -ГП I у здоровых молодых людей после вакцинации рекомбинантным гепатитом B [16].

В экспериментальных работах была показана индукция патогенных антител к $\beta 2$ -ГП I у мышей, иммунизированных токсином столбняка и гемофильным гриппом [18]. Это важно учитывать при оценке уровня аФЛ у детей, а также подчеркивает необходимость повторного исследований в сроки не менее чем через 12 недель.

Среди детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) также выявляются аФЛ, частота которых варьирует в пределах от 8% до 53% в малых группах исследованных [19, 20, 21]. В большинстве из этих исследований не сообщается о возникновении тромбозов или других аФЛ-ассоциированных симптомов. И все же имеются несколько описаний случаев тромбозов у детей с ЮИА, позитивных по аФЛ. В одной работе [22] сообщается о развитии тромбоза нижней конечности у ребенка, у которого был обнаружен ВА, но он имел дополнительный фактор риска тромбоза — иммобилизацию конечности. Еще в одной работе [23] приводится случай тромбоза глубоких вен ног у ребенка с ЮИА и наличием в крови аФЛ. По-видимому, несмотря на выявление в довольно широких пределах аФЛ при ЮИА, тромботические осложнения редки, что скорее связано с различным патогенным потенциалом и антигенной специфичностью этих аФЛ по сравнению с антителами, выявляемыми при СКВ. Интересным в отношении связи аФЛ с активностью заболевания представляется проспективное наблюдение. 28 детей с ЮИА, в котором отмечено при первом визите наличие аКЛ у 46% детей и затем — снижение частоты аКЛ-позитивности до 29% в процессе наблюдения [24]. Этими же авторами установлено, что позитивность по ВА и анти- $\beta 2$ -ГП I у детей с ЮИА не превышала 11%.

Присутствие в крови ВА, так же как и аКЛ, в первую очередь сопровождается повышенной склонностью к тромбозам. Но иногда увеличение этих антител ассоциируется с тяжелыми кровотечениями. Такие осложнения носят название «ассоциированный с ВА гипопротромбинемический синдром». Основным признаком его является присутствие антител к протромбину [26], которые оказываются причиной его быстрого снижения в плазме. Данное состояние было описано несколькими авторами, когда СКВ у детей дебютировала с «ВА-гипопротромбинемического синдрома» [25, 26, 27].

АФС у детей в большинстве случаев описывается в связи с артериальными или венозными тромбозами и реже с неврологическими или гематологическими проявлениями [13, 28]. Полагают, что доля аФЛ-индуцированных тромбозов среди всех случаев окклюзий у детей может быть выше по сравнению со взрослыми. Венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей, — наиболее частое проявление АФС, встречающееся в два раза чаще, чем артериальный [29, 30]. По сравнению со взрослой популяцией артериальный

тромбоз менее характерен для детского возраста. Повышенный уровень аФЛ у детей с тромботическими состояниями является важным фактором в механизме развития у них окклюзий.

Для получения большей информации о частоте и особенностях АФС создан Международный регистр педиатрических больных АФС (Pre-APS Registry) [31]. На 1 января 2007 года зарегистрировано 97 случаев АФС у детей (45 мальчиков, 52 девочки) до 18 лет из 13 стран. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10, 9 лет. Почти половина больных (48%) имели различные аутоиммунные заболевания и у 40 из 97 детей диагностирована СКВ или волчаночно-подобный синдром (при отсутствии более 4 диагностических критериев СКВ Американской Коллегии Ревматологов). Венозные тромбозы перенесли 56% детей, артериальные — 36%, тромбозы мелких сосудов — 7%, артериальные и венозные — тромбозы менее 1%. Среди других клинических проявлений встречались гематологические (40%), нетромботические неврологические нарушения (12%) и поражения кожи (24%). Спектр аФЛ оказался следующим: IgG аКЛ выявлялись у 58 из 81 (72%) обследованных, IgM аКЛ — у 44/76 (58%), IgG анти- $\beta 2$ -ГП I — у 17/39 (44%), Ig M анти- $\beta 2$ -ГП I — у 19/36 (53%), ВА — у 62/84 (74%). Наиболее типичной локализацией тромбозов у детей были глубокие вены нижних конечностей и церебральные артерии. Дети с аутоиммунными заболеваниями чаще имели гематологические нарушения, чем больные с первичным АФС.

Венозные тромбозы, обусловленные циркуляцией аФЛ, могут охватывать сосуды любых локализаций. В некоторых случаях описываются глубокие венозные тромбозы нижних конечностей совместно с эмболиями легочных вен [13, 32, 33]. Легочная гипертензия, обусловленная микротромбоэмболиями, встречается у детей редко, но все же имеет место. Чаще всего она протекает бессимптомно и диагностируется на Эхо-КГ по гипертрофии правых отделов сердца или на скинтиграфии легких. По данным О. В. Шпитонковой, легочная гипертензия у детей с СКВ и АФС встречается в 27% случаев [34]. Причем у 70% детей с тромбоэмболиями в сосуды легких выявляются аФЛ [33]. Таким образом, при наличии у ребенка идиопатической легочной гипертензии необходимо исследовать аФЛ в крови как одну из возможных причин её развития.

Второй по частоте причиной развития синдрома Бадда-Киари являются аФЛ. Данное заболевание обусловлено окклюзией нижней полой вены и печеночных вен. Имеются описания отдельных случаев синдрома Бадда-Киари у детей, ассоциированного с наличием в крови ВА [35, 36]. Н. Pati и соавт. [37] привели случай тромбоза печеночных вен у мальчика 10 лет, у которого в крови был обнаружен ВА, который сохранялся и при повторном обследовании больного через 10 недель.

Артериальные тромбозы, ассоциированные

с аФЛ, менее характерны для детского возраста. В большинстве случаев тромбозы артериальных сосудов описываются при СКВ и чаще они ассоциируются с присутствием ВА и аКЛ [38, 39]. В литературе встречаются единичные описания окклюзий артерий различных органов, ассоциированные с аФЛ в крови у детей без СКВ. Z. Uysal [40] описал случай рецидивирующих окклюзий центральной артерий сетчатки у девочки 8 лет, у которой в последующем присоединились тромбозы поверхностных сосудов кожи в виде сетчатого ливедо и тромбоз церебральных артерий с развитием ишемии мозга. Эти артериальные тромбозы ассоциировались с аКЛ и ВА. Имеются описания и других локализаций окклюзий в педиатрии: тромбоза артерий глаз [41, 42], а также аФЛ-ассоциированных тромбозов почечных артерий с развитием инфаркта почек [43] и почечной тромботической микроангиопатии [44, 45], инфаркта миокарда [46].

Неврологические нарушения являются частым и неблагоприятным проявлением АФС. Их спектр разнообразен: нарушения мозгового кровообращения (НМК), сосудистые головные боли по типу мигрени с или без ауры, эпилептический синдром, хореоформные гиперкинезы, энцефалопатия [47]. Ведущей причиной поражения ЦНС при АФС является тромбоз мозговых артерий, приводящий к ишемии мозга. В механизме возникновения эпилептического синдрома, хореоформных гиперкинезов также обсуждается «нетромботическое» иммуноопосредованное повреждение нейронов с последующей активацией системы комплемента. Характерными особенностями НМК при АФС являются связь с поражением интрацеребральных и интракраниальных, а не магистральных сосудов, быстрая регрессия неврологических нарушений, средние и небольшие размеры инсультов, склонность к рецидивированию. НМК обычно имеют ишемический генез, поскольку выработка аФЛ индуцирует протромботическое состояние, и развиваются чаще в каротидной, чем в вертебробазилярной системе. Возраст больных с НМК колеблется от 10 до 86 лет. НМК, ассоциирующиеся с аФЛ, протекают как со стойкой неврологической симптоматикой (инфаркт мозга), так и в виде преходящих НМК. НМК могут сочетаться с расстройством кровообращения в артериях глаз [47, 48].

Церебральная ишемия у детей, ассоциируемая с аФЛ, была представлена в нескольких исследованиях, при этом отмечался широкий разброс частоты выявления аФЛ у этих детей — от 16% до 76% [48, 49, 50]. В проспективном исследовании [48] было выявлено 13 детей с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками, причем в 76% случаев НМК ассоциировались с ВА и/или высокими уровнями аКЛ классов IgG и IgM. Авторами отмечено, что практически половина этих детей имели множественные ишемические атаки. В канадский регистр [51] ишемических

инсультов были включены 160 детей с тромбозами венозного синуса из разных центров Канады. У 39% обследованных обнаруживались в крови IgG аКЛ, уровень которых колебался от 15 до 60 GPL. Авторы не приводят данные о том, у скольких детей уровни аКЛ были выше 40 GPL, а также не сообщают о повторном исследовании аФЛ. Необходимо подчеркнуть, что для достоверного диагноза АФС уровень аКЛ (IgG или IgM) должен быть выше 40 GPL не менее чем в двух исследованиях, выполненных с интервалом в 12 недель.

В литературе имеются сообщения о связи аФЛ с неврологическими проявлениями, не ассоциированными с тромбозом сосудов головного мозга. Так, сосудистая головная боль по типу мигрени с и без ауры у взрослых в 23-57% сочетается с наличием в крови аФЛ [52]. И хотя этот признак не является диагностическим критерием АФС, в ряде исследований [53, 54, 55] высказана мысль о связи головной боли с аФЛ. Так, Е. Pilarska и соавт., обследовав 30 детей с сосудистыми головными болями с и без ауры, выявили позитивные уровни IgG аКЛ в 37%, а IgM аКЛ — в 20% случаев [56].

Описаны также аФЛ-ассоциированные эпилептиформные припадки. Согласно данным Л. А. Калашниковой [57], они встречаются у 24% больных с аФЛ, и в 83% случаев возникали на фоне цереброваскулярных заболеваний. Возникновение эпизиндрома при АФС обусловлено первичным иммунным повреждением аФЛ вещества головного мозга, которые кроме того угнетают ток хлора в нейронах, действуя на рецепторы гамма-аминобутириловой кислоты, тем самым повышая порог судорожной готовности [57]. Эпизиндром в детской популяции с аФЛ ассоциирован в 13% случаев. Причем наиболее часто аФЛ обнаруживаются у детей с ранним началом эпилепсии, протекающей с частым судорожным синдромом [58]. Эти данные подтверждают патогенетическую роль аФЛ в механизме возникновения судорог при АФС.

Еще одним аФЛ-ассоциированным неврологическим синдромом являются хореоформные гиперкинезы. У 80% обследованных взрослых больных с хореей отмечено повышение уровня аКЛ [52]. Кроме того, хорея наблюдается у 5-14% больных с цереброваскулярными заболеваниями и аФЛ [52]. Патогенез хорей при АФС окончательно не ясен. Предполагается, что она может быть связана с ухудшением кровоснабжения в определенных структурах головного мозга, нарушением обмена дофамина в полосатом теле, либо с аутоиммунно-опосредованной дисфункцией мозга [58, 59]. Частота аФЛ-ассоциированной хорей у детей сопоставима с данными у взрослых, она встречается у них как изолировано, так и в сочетании с СКВ или с другими ревматическими заболеваниями, описана в нескольких исследованиях на малом числе наблюдений [60, 61, 62, 63].

Гематологические проявления, ассоциирован-

ные с аФЛ, достаточно часто описываются у взрослых. В первоначальных диагностических критериях тромбоцитопения (ТЦП) (ниже 100 тыс.) являлась одним из основных признаков АФС [64]. Ряд исследователей показали, что более чем в 70% случаев ТЦП сочетается с тромбозами или акушерской патологией. Имеется незначительное число пациентов с изолированной ТЦП и положительными аФЛ, которые требуют динамического наблюдения для верификации диагноза. ТЦП, ассоциируемая с аФЛ, обычно носит хронический характер и редко осложняется геморрагиями. ТЦП менее 50 тыс. не характерна для АФС, хотя количество тромбоцитов в периферической крови может со временем снижаться. ТЦП, ассоциированная с аФЛ, встречается у 2/3 детей с СКВ и АФС. В большинстве случаев выявляются аКЛ [38, 65]. S. Dash при обследовании 40 детей с идиопатической ТЦП на наличие ВА выявил его у 11 больных (27%), причем при повторном исследовании через 6 месяцев персистенция ВА сохранилась лишь в 5 случаях [66]. Стойкое повышение ВА является дополнительным фактором риска развития тромбозов у больных с ТЦП [67]. Нередко аФЛ обнаруживают у детей с острой тромбоцитопенической пурпурой, хотя не исключается продукция антител и снижение числа тромбоцитов в периферической крови на фоне любого инфекционного заболевания [68, 69].

Из других гематологических нарушений у детей с аФЛ выявляется Кумбс-положительная гемолитическая анемия. Она чаще всего обнаруживается при СКВ и АФС. Аутоиммунная гемолитическая анемия встречается у 6, 6% детей с СКВ и АФС. От 48% до 76% этих детей имеют аФЛ [38]. По данным О. В. Шпитонковой [34], у детей с СКВ и аФЛ гемолитическая анемия встречалась в 38, 8%, кроме того в 16, 6% — в сочетании с ТЦП или так называемым синдромом Эванса-Фишера. В одном исследовании [70] у 8 из 57 детей с СКВ и гемолитической анемией был диагностирован АФС. У 6 из них наряду с основными критериями АФС имелась гемолитическая анемия в сочетании с ТЦП и лишь у одного больного — изолированная ТЦП. Синдром Эванса-Фишера в 10% случаев встречается при отсутствии ревматических болезней. В некоторых случаях он предшествует развитию СКВ или волчаночно-подобного синдрома и в 5% случаев обнаруживается у больных с СКВ, ассоциируясь с высокими уровнями аКЛ. М. Delese и соавт. [71] наблюдали 12 детей с СКВ и синдромом Эванса-Фишера, у 7 из них были обнаружены высокие уровни аКЛ классов IgG и IgM, а у 3 — ВА. В другом исследовании у 11 из 30 детей с СКВ выявлялся синдром Эванса-Фишера, причем аКЛ присутствовали у 4 из 11 детей. Кумбс-положительная гемолитическая анемия с наличием аФЛ в детской практике, при отсутствии СКВ, встречается в 14% [20, 34]. Нередко у подростков, страдающих аутоиммунной гемолитической анемией с наличием ВА и аКЛ, в

дальнейшем развивались тромбозы [20].

Наследственные тромбофилии являются еще одним фактором риска развития тромбозов у детей. Наиболее часто встречающиеся из них — это мутация V фактора свертывания крови — Лейден мутация, мутация в гене протромбина и мутация 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР).

Врожденная резистентность к активированному белку C, связанная с единичной мутацией фактора V (Лейденский фактор V), — самый частый врожденный дефект, ведущий к гиперкоагуляции. Распространенность этого дефекта в популяции колеблется от 3% до 8% [72], а среди взрослых пациентов с тромбозом глубоких вен от — 15% до 20%. У детей с венозными тромбозами частота носительства мутации Лейден фактора V сопоставима со взрослой популяцией и варьирует, по данным одних авторов от 5% до 28% [73, 74, 75, 76, 77, 78], по другим авторам — от 17% до 35 % (у детей с тромбозами сосудов головного мозга [51, 79, 80, 81]. Мутация фактора V Лейден, как самостоятельная так и сочетающиеся с другими наследственными тромбофилиями, сопряжена с высоким риском развития повторных тромбозов у детей [82]. Она, по мнению многих авторов, увеличивает риск тромбозов сосудов головного мозга у детей в 3 раза [83, 84]. G. Kenet и соавт. [77] обнаружили мутацию Лейден фактора V у 17% из 58 детей с ишемическим инсультом, что значительно выше по сравнению со здоровой популяцией (118 детей), где данная мутация выявлялась у 3, 4% детей. Авторы отметили, что только в одном случае мутация Лейден фактора V сочеталась с наличием аФЛ. Однако они не считали, что сочетание данной мутации с аФЛ увеличивало частоту развития тромбозов, то есть каждый из них являлся самостоятельным фактором риска тромбоза. Судя по результатам этого исследования, мутация Лейден фактора V в 5 раз, а аФЛ в 6 раз увеличивает риск развития тромбоза сосудов головного мозга у детей [79]. Противоположное мнение относительно увеличения риска развития тромбоза у детей при сочетании мутации Лейден фактора V и аФЛ высказано в другом исследовании, где из 56 детей с тромбозами глубоких вен голени в 39 % случаев была обнаружена мутация Лейден фактора V и в 5 % из них она сочеталась с аКЛ [85]. Также предполагается, что мутация Лейден фактора V увеличивает риск развития тромбозов у детей с СКВ. В одном исследовании [86] из 7 больных, в анамнезе которых имелись тромбозы различных локализаций, у 4 (57%) была обнаружена мутация Лейден фактора V. Авторы считают, что тромбозы при СКВ имеют мультифакторную природу, но наличие гомозиготной мутации Лейден фактора V не менее чем в 3 раза увеличивает риск тромбозов у этих больных.

Описаны случаи выявления мутации Лейден V фактора у детей с эпилептическими судорогами [87, 88], при этом не исключается, что причиной раз-

вития судорог является тромбоз сосудов головного мозга.

Мутация гена протромбина, обусловленная заменой гуанина (G) аденином (A) в положении 20210 (G20210A) его 3'-концевой некодирующей части, также рассматривается как независимый фактор риска венозных тромбозов, приблизительно в 3 раза повышающий вероятность их развития [72]. Гетерозиготными носителями данной мутации являются 2-3% европейцев из общей популяции и 6, 2% больных с венозными тромбозами, а гомозиготный вариант G20210A встречается крайне редко. Данная мутация сопряжена с высоким риском развития тромбоза артерий головного мозга у молодых людей [89, 90]. В детской популяции больных с тромбозами мутация G20210A в гене фактора II встречается от 2% до 9% по данным различных исследований [73, 74, 75, 76, 77, 78], что, конечно, значительно реже, чем мутация Лейден фактора V. Однако, по данным этих же исследователей, ее носительство увеличивает риск возникновения тромбоза у детей практически в 3 раза. Мутация протромбина G20210A в детском возрасте значительно чаще, чем другие наследственные тромбофилии, ассоциируется с артериальными тромбозами и в большинстве случаев при этой мутации выявляется инфаркт мозга. G. Young и соавт. [91] выявили, что 14 из 38 детей с мутацией фактора II протромбина G20210A имели тромбоз церебральных сосудов, и в 67% случаев это были артериальные тромбозы. Подобные результаты были получены в другом исследовании [92], где у 24 (6, 3 %) из 387 детей с тромбозами была обнаружена мутация протромбина G20210A, среди них 15 детей (62, 5%) имели артериальные тромбозы и у 13 (93, 3%) это был тромбоз сосудов головного мозга. Однако однозначное мнение о повышении риска развития инсультов у детей – носителей мутации протромбина G20210A отсутствует. M. Bonduel [93] при обследовании 44 детей с артериальным ишемическим инсультом ни у одного из них не обнаружил мутацию гена протромбина G20210A. Некоторые исследователи [79, 94, 95] также не обнаружили достоверной связи между ишемическими инсультами и мутацией протромбина G20210A. Имеется предположение, что мутация протромбина G20210A – наиболее важный фактор риска развития тромбоза у подростков, поскольку данная мутация чаще обнаруживается у детей с тромбозами, средний возраст которых составляет 16 лет, в отличие от мутации Лейден фактора V, которая выявляется чаще у больных новорожденных и детей раннего возраста [73, 96].

Гипергомоцистеинемия тоже является независимым фактором риска развития тромбозов. Данное состояние возникает в результате нарушения обмена гомоцистеина. Из известных полиморфизмов в гене МТГФР лучше всего изучен вариант С677Т, ведущий к замене аминокислотного остатка аланина на валин.

У детей с тромбоэмболическими заболеваниями частота выявления мутации С677Т в 5, 10-МТГФР, по данным различных исследователей, колеблется от 4, 8% до 28, 6% [79, 97, 98, 99, 100].

Данные литературы, касающиеся взаимосвязи мутации С677Т в 5, 10-МТГФР и тромбоэмболических состояний у детей, весьма противоречивы. Многие авторы указывают на отсутствие риска развития тромбоэмболий у детей – носителей данной мутации [74, 101, 102]. Тем не менее некоторые исследователи отметили взаимосвязь между увеличением в крови уровня гомоцистеина выше возрастной нормы, обусловленным мутацией С677Т в 5, 10-МТГФР, и риском развития тромбозов в детском возрасте. Н. Koch и соавт. [103] обнаружили, что более 10% из 141 детей с венозными тромбозами являлись носителями мутации С677Т в 5, 10- МТГФР. Средняя концентрация гомоцистеина в крови у этих больных составляла 7 мкм/л, что было статистически выше по сравнению с контрольной группой здоровых детей. По данным этих авторов, концентрация гомоцистеина в крови более 8, 3 мкм/л ассоциировалась с тромбозом у 40% больных. Наиболее выражена взаимосвязь между мутацией С677Т в 5, 10-МТГФР у детей и ишемическим инсультом. Гомозиготная мутация МТГФР в 2 раза чаще встречается у детей с инсультами, чем у здоровых [99], и нередко является прогностическим признаком развития повторных ишемических атак [104, 105, 106]. Е. Ozyurek и соавт. [83] при обследовании 113 детей с тромбозами церебральных сосудов выявили мутацию С677Т в 5, 10-МТГФР у 11, 3% больных, а в контрольной группе здоровых детей – у 4, 3%. Данная мутация ассоциировалась с увеличением риска тромбоза церебральных сосудов в 2, 8 раза. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может выявляться на фоне приема лекарственных препаратов. Так, М. А Vilasesca и соавт. [106] обнаружили гомозиготную мутацию С677Т в 5, 10-МТГФР у детей с эпилепсией, у которых развилась гипергомоцистеинемия на фоне приема карбамазепина. Выявление подобных факторов важно не только для понимания механизма тромбоза детей, но также и для улучшения курации подобных пациентов. Так, наличие ГГЦ легко нивелируется назначением витаминов группы В и фолиевой кислоты. Другие врожденные тромбофилии при лечении антикоагулянтами требуют мониторинга не только МНО, но и некоторых показателей свертывания крови, таких как резистентность активированного протеина С, уровень антитромбина III, необходимых для выбора группы антикоагулянтов.

Таким образом, тромбоэмболические состояния у детей являются многофакторным заболеванием, основные звенья этиологии и патогенеза которого продолжают изучаться. Особое внимание в настоящее время уделяется АФС как мультидисциплинарной проблеме. В то же время наличие аФЛ у детей может ассоциироваться с текущей инфекцией и

активностью других сопутствующих заболеваний, что требует более тщательного анализа при верификации АФС у детей. В отечественной педиатрии имеются отдельные работы по изучению данного синдрома при ревматических заболеваниях, таких как СКВ, ювенильный дерматомиозит. Но проблема антифосфолипидного синдрома и антифосфо-

липидных антител у детей вне рамок ревматических заболеваний и связь его с таким грозным осложнением, как тромбоз, нарушение мозгового кровообращения, и аутоиммунными гематологическими заболеваниями остается до настоящего времени не изученной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monagle P., Adams M., Mahoney M. et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr. Res.*, 2000, 47, 763–766
2. Nowak-Gottl U., Duering C., Kempf-Bielack B., Strater R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2004, 33, 269–274
3. Mc Neil H. P., Chesterman C. N., Kliris S. A. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant comprise separate antibody subgroups with different phospholipids binding characteristics. *Brit. J. Haemat.*, 1989, 73, 506–513
4. Robey R. A. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996. 38, 1444–1454
5. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М., Литтера, 2004, 379
6. Miyakis M., Lockshin D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 295–306
7. Manousakis M. N., Tzioufas A. G., Silis M. P. et al. High prevalence of anticardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin. Exp. Immunol.*, 1987, 69, 557–565
8. Caporali R., Ravelli A., De Gennaro F. et al. Prevalence of anticardiolipin antibodies in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991, 50, 599–601
9. Snergy W. J., Kredich D. W., Pisetsky D. S. The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1988, 15, 1389–1394
10. Singer H. S., Krumholz A., Giuliano J., Kiessling L. S. Antiphospholipid antibodies: An epiphenomenon in Tourette syndrome. *Movement Disorders*, 1997, 12, 325–332
11. Kratz C., Mauz-Korholz C., Kruck H. et al. Detection of antiphospholipid antibodies in children and adolescents. *Pediatr. Haematol. Oncol.*, 1998, 15, 325–332.
12. Решетняк Т. М., Алекберова З. С., Александрова Е. Н. и др. Клинические аспекты антифосфолипидного синдрома. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 31–34
13. Manco-Johnson M. J., Nuss R. Lupus anticoagulant in children with thrombosis. *Am. J. Haematol.*, 1995, 48, 240–243
14. Avcin T., Silverman E. D. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2007, 16, 627–633
15. Berube C., Mitchell L., Silverman E. et al. The relationship antiphospholipid antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Pediatr. Res.*, 1998, 44, 351–356
16. Manco-Johnson M. J., Nuss R., Key N. et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J. Pediatr.*, 1996, 128, 319–323
17. Goldenberg N. A., Knapp-Clevendger R., Hays T., Manco-Johnson M. J. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in children: survival and thromboembolic outcomes. *Pediatrics.*, 2005, 116, 543–548.
18. Blank M., Krause I., Fridkin M. et al. Bacterial induction of autoantibodies to β 2-glycoprotein I accounts for the infection etiology of antiphospholipid syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2002, 109, 797–804
19. Toren P., Toren A., Weizman A. et al. Tourette's disorder: is there an association with the antiphospholipid syndrome? *Biol. Psychiatry*, 1994, 35, 495–498
20. Gattorno M., Buoncompagni A., Molinari A. C. et al. Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis, and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34, 873–881
21. Leak A. M., Colaco C. B., Isenberg D. A. Anticardiolipin and anti-ss DNA antibodies in antinuclear positive juvenile chronic arthritis and other childhood onset rheumatic diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1987, 5, 18
22. Caporali R., Ravelli A., Ramenghi B. Antiphospholipid antibody associated with thrombosis in juvenile chronic arthritis. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 1384–1386
23. Andrews A., Hickling P. Thrombosis associated with antiphospholipid antibody in juvenile chronic arthritis. *Lupus* 1997, 6, 556–557
24. Avcin T., Cimaz R., Meroni P. L. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric population. *Lupus* 2002, 11, 4–10
25. Eberhard A., Sparling C., Sudbury S. et al. Hypoprothrombinemia in childhood systemic lupus

- erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1994, 24, 12-18
26. Vivaldi P., Rossetti G., Galli M., Finazzi G. Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of literature. *Haematologica*, 1997, 82, 345-347
27. Yacobovich J. R., Uziel Y., Friedman Z. et al. Diffuse muscular haemorrhage as presenting sign of juvenile systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome. *Rheumatology*, 2001, 40, 585-567
28. Ravelli A., Martini A. Antiphospholipid syndrome. *Pediatr. Clin. N. Am.*, 2005, 52, 469-491
29. З. А. Алекберова, Т. М. Решетняк, Н. М. Кошелева и др. Антифосфолипидный синдром при системной красной волчанке: оценка диагностических и классификационных критериев. *Клин. мед.* 1996, 6, 39-42
30. *Thrombosis and Haemostasis Issues in Cancer. International Conference, Bergamo, November 2-4, 2001. Haemostasis*, 2001, 31 (suppl. 1), 1-110
31. Avcin T., Cimaz R., Silvermann E. D. Register for pediatric patients with antiphospholipid syndrome: clinical and immunological features of 97 children. *Clin. Exper. Rheum.*, 2007, 25 (2), 41
32. Montes de Oca M. A., Babron M. C., Bletry O. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a French collaborative study. *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, 713-717
33. Nuss R., Hays T., Chudgar U., Manco-Johnson M. Antiphospholipid antibodies and coagulation regulatory protein abnormalities in children with pulmonary emboli. *J. Pediatr. Haematol. Oncol.*, 1997, 19, 202-207
34. О. В. Шнитонкова, Н. С. Подчерняева, Т. В. Рябова. Антифосфолипидный синдром у детей. *Мед. помощь*, 2000, 6, 20-23
35. Yasutomi M., Egawa H., Kobayashi Y. et al. Living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava obstruction and associated antiphospholipid antibody syndrome. *J. Pediatr. Surg.*, 2001, 36, 659-626
36. Berhstein M. L., Salusinsky-Sternbach M., Bellefleni M., Essltine D. W. Thrombotic and hemorrhagic complications in children with the lupus anticoagulant. *Am. J. Dis. Child.*, 1989, 138, 1132-1135
37. Pati H. P., Srivastava A., Sahni P. Extra hepatic portal vein thrombosis in child associated with lupus anticoagulant. *J. Trop. Pediatr.*, 2003, 49, 191-192
38. Seamon D. E., Londino A. V., Kwoh C. K. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics.*, 1995, 96, 1040-1045
39. Levy D. M., Massicotte M. P., Harvey E. Thromboembolism in pediatric lupus patients. *Lupus*, 2003, 12, 741-746
40. Uysal Z., Dogu F., Kurekci A. E., Culha V. K. et al. Recurrent arterial thrombosis in a child: primary antiphospholipid antibody syndrome. *J. Pediatr. Haematol. Oncol.*, 2002, 19, 59-66
41. Besbas N., Anlar B., Apak A., Kasu T. Optic neuropathy in primary antiphospholipid syndrome in childhood. *J. Child. Neurol.*, 2001, 16, 690-693
42. Saxonhouse M. A., Bhatti M. T., Driebe W.T. Jr. Primary antiphospholipid syndrome presenting a branch retinal artery occlusion in a 15-year-old boy. *J. Child. Neurol.*, 2002, 17, 392-394
43. Kuzmanovska D. V., Sahpazova E. M. Grujovska S. J., Trajkovski Z. Renal infarction in a child with systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Nephrol.*, 2004, 19, 685-687
44. Amigo M. C., Garcia-Torres R., Robles M. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 1992, 19, 1181-1185
45. Ohtomo Y., Matsubara T., Nishizawa K. Nephropathy and hypertension as manifestations in a 13-year-old girl with primary antiphospholipid syndrome. *Acta Pediatr.* 1998, 87, 903-907
46. Falcini F., Taccetti G., Trapani S. Primary antiphospholipid syndrome: a report of two cases. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 1085-1087
47. Л. А. Калашикова. Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. *Жур. неврол. психиатр.* 1997, 10, 65-73
48. Angelini L., Rowelli A., Caporali R. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics*, 1994, 94, 500-503
49. Schoning M., Klein R., Krageloh-Mann I. et al. Antiphospholipid antibodies in cerebrovascular ischemia and stroke in childhood. *Neuropediatrics*, 1994, 25, 8-14
50. Takanashi J., Sugita K., Miyarato S. et al. Antiphospholipid antibody in childhood strokes. *Pediatr. Neurol.*, 1995, 13, 323-326
51. de Veber G., Andrews U., Adams C. et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 417-423
52. Калашикова Л. А. Первичный антифосфолипидный синдром и цереброваскулярные нарушения. *Жур. неврол. психиатр.* 2005, 105, 11-16
53. Angelini L., Zibordi F., Zorzi G. et al. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics*, 1996, 27, 149-153
54. Avcin T., Markelj G., Niksic V. et al. Estimation of antiphospholipid antibodies in prospective longitudinal study of children with migraine. *Cephalalgia*, 2004, 24 (10), 831-837
55. Verrotti A., Cieri F., Pelliccia P. et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 2000, 30, 109-111
56. Pilarska E., Lemka M., Bakowcka A. Antiphospholipid antibodies in children with migraine. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2006, 40, 291-296
57. Liou H. H., Wang C. R., Chou H. C. et al. Anticardiolipin antisera from lupus patients with seizures reduce a GABA receptor-mediated chloride current in snail neurons. *Life Sci.*, 1994, 54, 1119-25

58. Eriksson K., Peltola J., Keranen T. et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. *Epilepsy Res.*, 2001, 46, 129-137
59. Furie R., Ishikawa T., Dhawan V., Eidelberg D. Alternating hemichorea in primary antiphospholipid syndrome: evidence for contralateral striatal metabolism. *Neurology*, 1994, 44, 2197-2199
60. Besbas N., Damarguc I., Ozen S. et al. Association of antiphospholipid antibodies with systemic lupus erythematosus in a child presenting with chorea: a case report. *Eur. J. Pediatr.*, 1994, 153, 891-893
61. Watanabe T., Onda H. Hemichorea with antiphospholipid antibodies in a patients with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.*, 2004, 19, 451-453
62. Al- Matar M., Jaime J., Malleson P. Chorea as the presenting clinical feature of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Neuropediatrics*, 2000, 31, 107-108
63. Kiechl-Kohlndorfer U., Ellemunter H., Kiechl S. Chorea as the presenting clinical feature of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Neuropediatrics*, 1999, 31, 96-98
64. Wilson W. A., Gharavi A. E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1309-1311
65. Ravelli A., Caporali R., Di Fuccia G. Anticardiolipin antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1994, 148, 398-402
66. Dash S., Marwala R. K., Mohanty S. Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura. *Indian J. Pediatr.*, 2004, 71 (6), 506-507
67. Diz-Kucukkaya R., Hacıhanafioğlu A., Yenerel M. et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood*, 2001, 98, 1760-1764
68. Sakai M., Shirahata A., Akatsuka J. Antiphospholipid antibodies in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rinsho-Ketsueki*, 2002, 43 (9), 821-827
69. Voss A., Jacobsen S., Heegaard N. H. Association of beta2-glycoprotein Ig G b Ig M antibodies with thrombosis and thrombocytopenia. *Lupus*, 2001, 10 (8), 533-538
70. Campos L. M., Kiss M. W., D'Amico E. A., Silva C. A. Antiphospholipid antibodies in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. San Paulo*, 2003, 58, 157-162
71. Delese M., Oria C. V., Alarcon-Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenia purpura (Evan's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J. Rheum.*, 1998, 15, 613-615
72. De Stefano, Chiusolo P., Paciaroni K., Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin. Thromb. Haemost.*, 1998, 24, 367-379
73. Shobess R., Junker R., Auberger K. et al. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis-evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers of factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation. *Eur. J. Pediatr.*, 1999, 158, 105-108
74. Albisetti M., Moeller A., Waldvödl K. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. *Acta Haematol.*, 2007, 117, 149-155
75. Gurgey A., Ashan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J. Pediatr. Haematol. Oncol.*, 2001, 23 (3), 159-164
76. El-Karakasy H., El-Kooty N., El-Hawary M. et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: result of single-center case – control study. *Ann. Haematol.*, 2004, 83, 712-715
77. Kenet G., Kirkham F., Niederstadt T. et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol.*, 2007, 6, 595-603
78. Bonduel M., Hepner M., Sciuccati D. et al. Prothrombotic Abnormalities in children with venous thromboembolism. *J. Ped. Haematol. Oncol.*, 2000, 22, 66-72
79. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke*, 2000, 31 (6), 1283-1288
80. Duran R., Biner B., Demir M. et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin. Appl. Thromb. Haemost.*, 2005, 11, 83-88
81. Nowak-Gottl U., Sträter R., Dubbers A. et al. Ischaemic stroke in infancy and childhood: role of the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Blood, Coagul. Fibrinolysis*, 1996, 7, 684-688
82. Nowak-Gottl U., Junker R., Kreuz W. et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*, 2001, 97, 858-862
83. Nowak-Gottl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*, 1999, 11, 3678-3682
84. Özyürek E., Balta G., Degerliyurt A. et al. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PA-I genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Haemost.*, 2007, 13, 154-160
85. Saxena K., Mohanty S., Srivastava A. et al. Pathogenetic factors underlying juvenile deep vein thrombosis (DVT) in Indians. *Eur. J. Haemost.*, 1999, 63, 268
86. Topaloglu R., Akierli C., Bakkaloglu A. et al. Survey of factor V Leiden and prothrombin gene mutation in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2001, 20, 259-261

87. Mondal K., Chakravorty D., Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency. *Indian J. Pediatr.*, 2006, 73 (2), 157-159
88. Scantlebury M. H., David M., Carmant L. Association between factor V Leiden mutation and the hemiconvulsion, hemiplegia and epilepsy syndrome: report of two cases. *J. Child. Neurol.* 2002, 17 (9), 713-717
89. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood.*, 1998, 91, 3562-3565
90. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91, 1031-1034
91. Young G., Manco-Johnson M., Gill J. et al. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. *Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. J. Thromb. Haemost.*, 2003, 2, 370-371
92. Gurgey A., Unal S., Okur H. et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin G20209T. *Pediatr. Haematol. Oncol.*, 2005, 22, 309-314
93. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am. J. Haematol.*, 2003, 73, 81-86
94. Ganesan V., Mc Shane M. A., Liesner R. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatr.*, 1999, 66 (6), 806
95. Bonduel M., Hepner M., Sciuccati G. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.*, 2002, 87, 972-977
96. Munchow N., Kosch A., Schobess R. et al. Role of genetic prothrombotic risk factors in childhood caval vein thrombosis. *Eur. J. Pediatr.*, 1999, 158, 109-112
97. Akar N., Akar E., Deda G. et al. Factor V 1691 G – A, prothrombin 20210G – A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C – T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J. Child. Neurol.*, 1999, 14, 749-751
98. Barreirinho S., Ferro A., Santos M. et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr. Neurol.*, 2003, 28, 134-138
99. Cardo E., Monros E., Cobome C. et al. Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J. Child. Neurol.*, 2000, 15, 295-298
100. Kynch J., Han C., Nee L. et al. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics*, 2005, 447-453.
101. Torres J. D., Cardona H., Alvares L. Inherited thrombophilia is associated with deep vein thrombosis in a Colombian population. *Am. J. Haematol.*, 2006, 81 (12), 933-937
102. Bhattacharyya M., Makharia G., Kannan M. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004, 121 (6), 844-847
103. Koch H. G., Nabel P., Junker R. et al. The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. *Eur. J. Pediatr.*, 1999, 158 (suppl. 3), 113-116
104. Prengler M., Sturt N., Krywawych S. et al. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinemia, CVD, and stroke in childhood. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2001, 43 (4), 220-225
105. Rook J., Nuquent D., Young G. et al. Pediatric stroke and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *J. Pediatr. Haematol. Oncol.*, 2006, 28, 632-633
106. Strater R., Becker S., von Eckardstein A. et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet*, 2002, 360, 1540-1545
107. Vilaseca M. A., Monros E., Artuch R. Anti-epileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinemia, B-vitamins and the 677C→T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur. J. Pediatr. Neurol.*, 2000, 4 (6), 269-277

Поступила 10.03.08