

Состояние здоровья и оценка функции почек у детей с наследственной тромбофилией

О.Л.Чугунова¹, Н.Л.Козловская², М.В.Шумихина^{1,3}

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Ю.Г.Мухина);

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей, Москва (зав. кафедрой – проф. Е.М.Шилов);

³Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова, Москва (главный врач – к.м.н. К.В.Константинов)

В работе изучалось состояние здоровья и функция почек у детей с наследственной тромбофилией. Были обследованы 65 детей с генетически подтвержденной формой тромбофилии, из которых 21 ребенок перенес эпизод тромбоза различной локализации, а 44 ребенка имели семейный тромботический анамнез. Проведено полное лабораторно-инструментальное обследование, включающее клинические анализы крови и мочи, оценку биохимических параметров крови с определением липопротеина (а), гомоцистеина, коагулограммы с уровнем естественных антикоагулянтов, маркеры антифосфолипидного синдрома, а также биохимическое исследование суточной мочи с определением белка и функции ацидоаммиогенеза. Всем детям выполнено ультразвуковое исследование почек с доплерографией сосудов. Установлено, что более 70% детей имели среднее гармоничное физическое развитие. Функция почек у всех детей сохранная. У 7 детей с наследственной тромбофилией и повышением липопротеина (а) в крови по данным УЗИ почек выявлены клиновидные аваскулярные зоны гиперэхогенной паренхимы – инфаркт почки.

Ключевые слова: инфаркт почки, ультразвуковое исследование, наследственная тромбофилия, липопротеин (а), дети

Health status and kidney function in children with inherited thrombophilia

O.L.Chugunova¹, N.L.Kozlovskaya², M.V.Shumikhina^{1,3}

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Hospital Pediatrics of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. Yu.G.Mukhina);

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Nephrology and Hemodialysis, Moscow (Head of the Department – Prof. E.M.Shilov);

³N.F.Filatov Children's Municipal Clinical Hospital №13, Moscow (Chief Doctor – PhD K.V.Konstantinov)

The aim of the present study was to examine the current health status and kidney function in children with inherited thrombophilia. Laboratory investigation was performed in 65 children with identified inherited thrombophilia, 21 of them had arterial or venous thrombosis, 44 – first-degree family history of thromboembolism. The laboratory investigations were performed by clinical analysis of blood and urine, biochemistry blood analysis with detection of serum level of lipoprotein (a) and homocysteine, blood coagulation tests with activity levels of antithrombin, protein C and S and antiphospholipid antibody syndrome, as well as biochemical daily urine study to determine proteins and functions of acidoammoniogenesis. The ultrasound kidney examination with Doppler test was taken in all of the patients. It was determined that more than 70% of patients had normal physical growth and development. In all of them kidney function was normal. In 7 children with inherited thrombophilia and decreased blood level of lipoprotein wedge-shaped avascular zones of hyperechoic parenchyma – a renal infarction was detected using ultrasound examination.

Key words: renal infarction, ultrasound examination, inherited thrombophilia, lipoprotein (a), children

Для корреспонденции:

Шумихина Марина Владимировна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова, врач-педиатр КДЦ ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова

Адрес: 103001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Телефон: (499) 254-6762

E-mail: marina.shumikhina@gmail.com

Статья поступила 28.02.2011 г., принята к печати 08.06.2011 г.

Наследственная тромбофилия (НТ) – распространенная, но мало изученная в детском возрасте проблема, обуславливающая склонность к тромбозам. Случаи ранних тромботических эпизодов уже не являются казуистикой, а их последствия имеют не только медицинское, но и социальное значение в связи с возможной инвалидизацией пациентов с данной патологией [1].

В предыдущие десятилетия беременность у женщин, страдающих НТ, преимущественно заканчивалась самопроизвольным прерыванием. На современном этапе при правильном ведении беременности возможно рождение доношенного ребенка, что требует от врача-педиатра знаний в области гемостазиологии для проведения ранней диагностики протромбогенных нарушений гемостаза и комплекса мероприятий, направленных на профилактику тромбозов.

С нозологической точки зрения, тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении этого понятия и практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования [2, 3].

Наиболее емкое определение в отечественной литературе предложено З.С.Баркаганом и А.П.Момотом: «К тромбофилиям относят нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии» [4].

К настоящему времени известно множество факторов риска, приводящих к развитию тромбозов. К приобретенным факторам относят: катетеризацию сосудов (иногда даже венопункцию), врожденные пороки сердца, онкологические заболевания, травму, генерализованную инфекцию, дегидратацию, длительную иммобилизацию, диабет у матери или ребенка, прием оральных контрацептивов у женщин, инфузии концентратов факторов коагуляции, нефротический синдром, курение [5, 6]. В дополнение к вышеперечисленным состояниям выделяют лабораторные протромбогенные маркеры: наличие антифосфолипидных антител, увеличение уровня гомоцистеина и липопротеина (Лп (а)) в крови [7, 8]. В последнее время российские ученые все большее внимание в патогенезе тромбозов у детей уделяют мезенхимальным дисплазиям [9].

К наследственным причинам тромбообразования относят дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), мутацию G1691A в гене V фактора свертывания (Лейденская мутация), мутацию G20210A в гене протромбина, мутацию C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), а также некоторые другие полиморфизмы генов, кодирующие компоненты плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, которых к настоящему времени уже выявлено несколько десятков [2, 10].

В литературе приведено достаточно исследований по связи тромбофилии и тромбоза вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, инсульта, тромбоза коронарных сосудов, а также патологии беременности [11–13], но имеются лишь единичные данные, касающиеся связи наследственной тромбофилии и поражения почек, печени, кишечника [14, 15]. Практически нет исследований по оценке состояния здоровья детей, рожденных от матерей с НТ. Малоизученной проблемой является патология почек у детей с НТ, в том числе развившаяся как последствие тромбоза. Данному вопросу и посвящена настоящая работа.

Пациенты и методы

За период 2008–2010 гг. было проведено обследование 65 детей с генетически подтвержденной формой тромбофилии,

представленных в двух группах: 1-ю группу составили дети соматически здоровые и являющиеся носителями протромбогенных генов (всего 44 ребенка), которые были обследованы в связи с отягощенным семейным анамнезом; 2-ю группу – дети с наследственной тромбофилией и перенесшие острый тромбоз различной локализации (21 ребенок).

В первой группе наблюдались дети от матерей с наследственной тромбофилией и сопутствующей патологией в виде артериальной гипертензии и хронического гломерулонефрита, либо перенесших острый тромбоз различной локализации (чаще – вен нижних конечностей), проходивших лечение в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева Первого МГМУ им. Сеченова и ГКБ №1 соответственно.

Во вторую группу включены дети, наблюдающиеся на базе гематологического консультативного отделения Измайловской детской городской клинической больницы врачом-гематологом П.В.Свириным в связи с перенесенным острым тромбозом различной локализации, в основном – с ишемическим инсультом (61,2% перенесли инсульт).

Распределение по полу и возрасту представлено следующим образом: средний возраст детей в 1-й группе составил $8,7 \pm 4,4$ года, из них мальчиков – 63,6%; средний возраст детей 2-й группы – $8,7 \pm 5,5$ года, из них мальчиков – 66,6%.

Дети 1-й группы прошли генетическое исследование на наличие 6 протромбогенных мутаций на базе лаборатории молекулярной генетики человека НИИ Молекулярной медицины ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (заведующий лабораторией – проф. Д.В.Залетаев). Дети 2-й группы были обследованы до включения в наше исследование в лаборатории ЗАО «ПИННИ». Определялись следующие полиморфизмы: в гене протромбина – G20210A, в гене фактора V (Лейденская мутация) – G506A, в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – C677T, в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) – 675: 5G del 1G, в гене фибриногена – G455A, в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (GP IIIa) – T333C.

Оценка состояния здоровья детей проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей». Всем детям, помимо сбора семейного анамнеза и оценки соматического статуса с антропометрией, измерением артериального давления и определением наличия мезенхимальной дисплазии, осуществлено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включающее развернутый клинический и биохимический анализы крови и мочи, исследование активности ферментов мочи, определение микроальбуминурии полуколичественным методом с помощью тест-полосок «Микраль-Тест», Roche. Тест считался положительным, если концентрация альбумина превышала 20 мг/л, что определялось изменением цвета тест-полоски.

В сыворотке крови исследованы уровни гомоцистеина (иммуноферментным методом) и липопротеина (а) (методом иммунотурбидиметрии).

Для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовалась формула Шварца:

$СКФ = k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \times 88,4$,
где k для детей старше года = 0,55, для мальчиков-подростков $k = 0,7$; 88,4 – коэффициент перевода креатини-

на из мг/дл в мкмоль/л. Оценивалась коагулограмма с определением активности естественных антикоагулянтов (протеины S и C, антитромбин III). Для исключения антифосфолипидного синдрома как приобретенного тромбофилического состояния исследовался уровень волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител.

Ультразвуковое исследование с доплерографией сосудов почек осуществляла заведующая отделением ультразвуковой диагностики КДЦ ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова д.м.н. А.И.Гуревич на аппарате Logiq-3 Expert (США) с использованием конвексного датчика 5,0 МГц и линейного датчика 8,6–11,0 МГц. Проводился осмотр почек в В-режиме, исследовался кровоток при цветном доплеровском картировании (ЦДК) и дуплексном доплеровском сканировании с оценкой индекса резистентности.

Для проведения статистического анализа использовалась программа Statistica 7,0. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы (критерий Фишера). Статистическая значимость показателей была определена как $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценку семейного анамнеза родственников I и II степени родства осуществляли с целью выявления заболеваний, ассоциированных с артериальными/венозными тромбозами различных органов и систем, патологией беременности у женщин, наличием заболеваний почек в семье, в частности, хронических гломерулонефритов, и артериальной гипертензии. Установлено, что отягощенный акушерский анамнез (случаи замершей беременности на ранних сроках, самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов), а также тромботические эпизоды встречаются одинаково часто в обеих группах (78,6% vs 74,6%, $p \geq 0,05$). Среди всех родственников I и II степени родства указанная патология встречалась значительно чаще у матерей наблюдаемых детей и реже – у бабушек по материнской линии, что подчеркивает особую значимость выяснения тромбофилического семейного анамнеза, в первую очередь, по линии матери. Также отмечено преобладание семей с наличием патологии беременности и тромбозов различных локализаций у двух родственников не только первой, но и второй степени родства. Таким образом, наличие у женщины патологии беременности (особенно повторные случаи замершей беременности на ранних сроках, самопроизвольных выкидышей), тромбозов различных органов и систем, в первую очередь, вен нижних конечностей и тромбоза легочной артерии, следует рассматривать как возможный маркер тромбофилии у ребенка.

Всем детям, впервые поступившим под наблюдение в КДЦ ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова, измеряли рост, вес, окружность грудной клетки. Для трактовки полученных результатов применяли центильные таблицы. Оценка физического развития с использованием центильных таблиц (Мазурин А.В., Воронцов И.М., 2000) показала, что 35 (79,5%) детей из 1-й группы и 15 (71,4%) из 2-й группы имели среднее физическое развитие. Показатели физического развития ниже среднего выявлены у 3 (6,8%) и 4 (19,0%), а выше среднего у 5 (11,3%) и 1 (4,8%) ребенка в соответствующих группах. Низкий уровень физического

развития зафиксирован лишь у одного ребенка 2-й группы, а высокий уровень развития – у одного ребенка 1-й группы. Физическое развитие было гармоничным у 37 (84%) детей 1-й группы и у 18 (85,7%) детей 2-й группы; негармоничным за счет дефицита массы тела у 3 (6,8%) и 1 (4,8%), а негармоничным за счет избытка массы тела у 4 (9,1%) и 2 (9,5%) детей соответственно.

При клиническом осмотре у детей обеих групп выявлялись признаки мезенхимальной дисплазии: у 1-й группы – в 23% случаев, у детей 2-й группы – в 27%. Таким образом, частота мезенхимальной дисплазии была практически одинаковой в обеих группах ($p \geq 0,05$). Артериальной гипертензии ни у одного ребенка основной группы не зафиксировано.

Генетические исследования проведены всем детям. В таблице представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов изученных полиморфизмов ДНК у соматически здоровых детей и у перенесших тромбоз различных локализаций. Сочетание протромбогенных мутаций отмечалось в обеих группах: у 97% – в 1-й группе, у 94% детей во 2-й группе. Уровни естественных антикоагулянтов (протеин C, S, антитромбин III) были исследованы у всех детей: в 1-й группе лишь у одного мальчика отмечено одновременное снижение уровней протеина C до 67% (норма 70–130%) и протеина S до 37% (норма 60–140%), в последующем у него диагностирован инфаркт почки; а во 2-й группе четверо детей имели низкий уровень этого антикоагулянта (25–53,4% при норме 70–130%), у 3 из них также диагностирован инфаркт почки. Уровень протеина S был сниженным у одного ребенка из 2-й группы и не сочетался с инфарктом почки.

У всех детей показатели клинических и биохимических анализов крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, холестерин, триглицериды, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, электролитный состав), коагулограммы (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, тромбиновое время) соответствовали норме. Скорость клубочковой фильтрации рассчиты-

Таблица. Распределение полиморфизмов ДНК у пациентов основной группы

Полиморфизм	Генотип	1-я группа		2-я группа	
		n	%	n	%
Фактор I (фибриноген) –455 G/A	–455 (G/G)	21	47,7	13	61,9
	–455 (G/A)*	20	45,5	7	33,3
	–455 (A/A)*	3	6,8	1	4,8
Фактор II (протромбин) 20210 G/A	20210 (G/G)	42	95,5	21	100
	20210 (G/A)*	2	4,5	–	–
	20210 (A/A)*	–	–	–	–
Фактор V 1691 G/A	1691 (G/G)	39	88,6	18	85,7
	1691 (G/A)*	5	11,4	3	14,3
	1691 (A/A)*	–	–	–	–
PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) –675 4G/5G	–675 5G/5G	8	18,2	4	19,0
	–675 4G/5G	20	45,5	8	38,1
	–675 4G/4G*	16	36,3	9	42,9
GpIIa (Гликопротеин IIIa) 1565 T/C	1565 (T/T)	32	72,7	16	76,2
	1565 (T/C)*	12	27,3	4	19,0
	1565 (C/C)*	–	–	1	4,8
MTHFR (метилентетрагидрофолат-редуктаза) 677 C/T	677 (C/C)	15	34,1	5	23,8
	677 (C/T)	21	47,7	13	61,9
	677 (T/T)*	8	18,2	3	14,3

*генотипы, являющиеся потенциальными факторами риска тромбоза.

ввалась по формуле Шварца. У детей обеих групп СКФ составляла: в 1-й группе – $93 \pm 3,9$ мл/мин, во 2-й группе – $97 \pm 5,4$ мл/мин (т.е. соответствовала возрастной норме).

При оценке клинического анализа мочи у детей 1-й группы изменений не зафиксировано, а у 6 детей 2-й группы отмечалась микроэритроцитурия до 4–5 в п/з в повторных анализах. Микроальбуминурия в утренней порции мочи определялась у трех пациентов 1-й группы и у пятерых детей из 2-й группы. Суточная потеря белка не превышала 0,2 г, лишь у одной девочки с илеофemorальным тромбозом и антифосфолипидным синдромом суточная потеря белка составляла от 0,2 до 0,4 г/сут, что можно расценивать как синдром протеинурии при АФС-ассоциированной нефропатии. По данным биохимического анализа мочи оксалурия выявлялась у 5,5% детей 1-й группы и 5,8% детей 2-й группы, кальциурия – у 4,8 и 7,2% соответственно. Снижение титруемой кислотности и уменьшение выделения аммиака, т.е. нарушение ацидоаммионогенеза, встречалось у 5 детей 1-й группы и у 7 детей 2-й группы, причем у 4 детей с нарушением ацидоаммионогенеза выявлены УЗ-признаки инфаркта почки.

Уровни ферментов мочи (арилсульфатаза-а, β -глюкононидаза, γ -глутамилтрансфераза, холинэстераза) не выходили за пределы референсных значений у всех детей за исключением 4 пациентов с диагностированным инфарктом почки. У данной группы детей отмечали незначительное повышение лизосомальных ферментов (β -глюкононидазы и арилсульфатазы-а): в среднем до $0,45 \pm 0,19$ и $0,88 \pm 0,12$ при норме до 0,45 и 0,76 Е/мг/мл креатинина соответственно.

К специальным биохимическим маркерам, исследованным в ходе данной работы, относилось определение уровня липопротеина (а) (референсные значения 0–30 мг/дл) и гомоцистеина (референсные значения 3,7–13,9 мкмоль/л), при повышении которых увеличивается риск возникновения тромботических эпизодов. Умеренная гипергомоцистеинемия в сочетании с полиморфизмом в гене MTHFR выявлена у 7 детей: у 3 детей из 1-й группы и у 4 – из 2-й группы. Необходимо отметить, что у 10 детей с гомозиготной мутацией в гене MTHFR уровень гомоцистеина оставался нормальным, причем отчетливо прослеживается связь с возрастом ребенка: при наличии одинаковых изменений в гене у

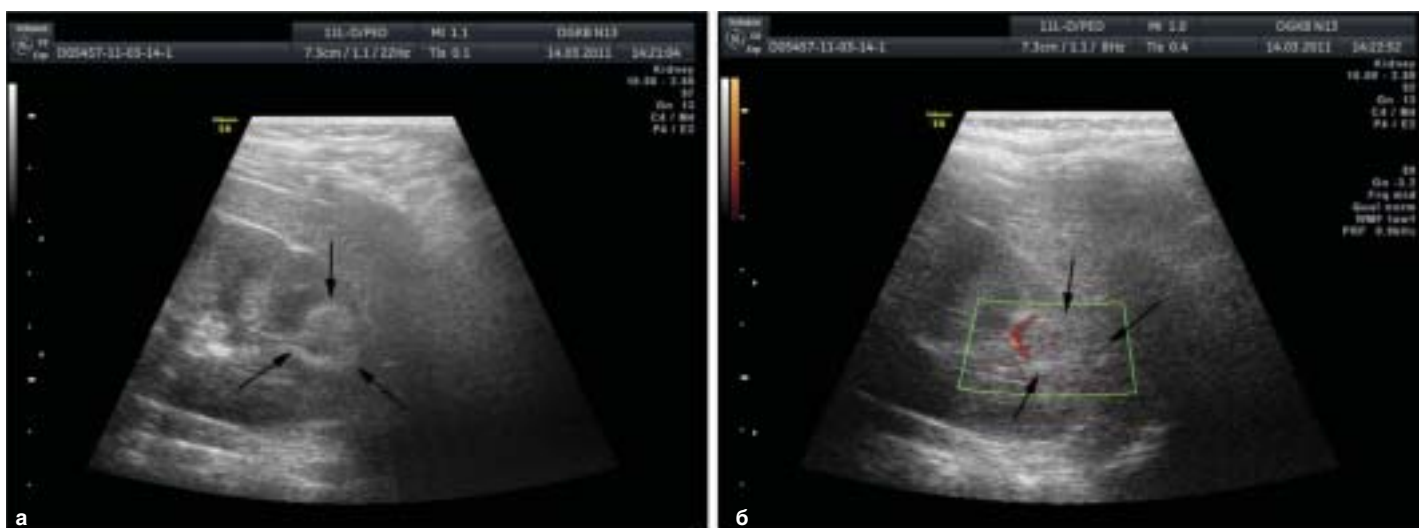


Рис. 1. Ультразвуковое исследование почек мальчика С., 1 г. 7 мес. а – В-режим, стрелкой показана гиперэхогенная зона в верхнем полюсе правой почки (инфаркт почки); б – режим ЦДК (стрелкой показано отсутствие кровотока в этой области).



Рис. 2. Ультразвуковое исследование почек мальчика А., 2 лет. а – В-режим, стрелкой показана клиновидная гиперэхогенная зона в верхнем полюсе правой почки (инфаркт почки); б – режим ЦДК (стрелкой показано отсутствие кровотока в этой области).

детей старшего возраста по сравнению с младшими уровень гомоцистеина был выше. Однако у детей с гипергомоцистеинемией не выявлено связи с изменениями функционального состояния почек.

По данным УЗИ, размеры почек соответствовали возрастным и расчетным показателям (в зависимости от массы тела ребенка), у одного ребенка раннего возраста из 1-й группы выявлена умеренная пиелозктазия слева до 7 мм. При оценке паренхимы почек и данных доплерографии сосудов почек у детей обеих групп (3 случая в 1-й группе и 5 – во 2-й) выявлены гиперэхогенные зоны треугольной формы в паренхиме почек с отсутствием кровотока в них, сочетавшиеся с выраженной гиперлиппротеинемией (а) (превышение значений более, чем в 3–4 раза), что было расценено как инфаркт почки (рис. 1 и 2). При доплерографии сосудов почек изменений скоростных параметров кровотока и индекса резистентности (IR) не отмечалось. Среднее значение IR на уровне дуговых артерий составило $0,65 \pm 0,03$. У всех остальных детей основной группы уровень липопротеина (а) в крови соответствовал норме и значимых изменений при УЗИ почек выявлено не было.

Заключение

По результатам обследования детей с наследственной тромбофилией можно сделать вывод, что большинство из них (более 70%) имеют среднее гармоничное физическое развитие, признаки мезенхимальной дисплазии встречаются у 25% пациентов. На момент обследования 21 ребенок перенес тромбозы различной локализации.

Инфаркт почки вследствие тромбоза ветвей почечной артерии выявлен у 7 детей, однако клинических проявлений у этих пациентов не отмечено, что связано, по-видимому, с относительно небольшим объемом поражения почечной ткани. При УЗИ с доплерографией сосудов почек в паренхиме обнаружены клиновидные аваскулярные зоны с гиперэхогенной структурой. При лабораторном обследовании у этих пациентов отмечено повышение липопротеина (а) в крови в 2 и более раз, по данным анализов мочи чаще отмечается микроэритроцитурия, снижение ацидоаммониогенеза, повышение активности лизосомальных ферментов.

Мы рекомендуем детям с наследственной тромбофилией при повышении липопротеина (а) в крови проводить УЗИ почек с доплерографией сосудов для исключения инфаркта почки. При выявлении указанного осложнения необходимо диспансерное наблюдение у нефролога с включением в терапию мембраностабилизаторов и энерготропных препаратов по общепринятым схемам.

Литература

1. Ройтман Е.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. и др. Протокол ведения всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофи-

лактика тромбозомболических осложнений в онтогенезе» // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – Т.3. – С.30–78.

2. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2007. – P.127–135.
3. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МГНОТ 12 ноября 2008 г. // Московский доктор. Вестник Московского городского научного общества терапевтов. – 2009. – Т.3(92). – С.1, 4–5.
4. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. / Под ред. Баркаган З.С., Момот А.П. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
5. Trenor C.C. Thrombosis and thrombophilia: principles for pediatric patients. 3rd edition. // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2010. – V.21. – Suppl.1. – P.11–15.
6. Свириной П.В., Вдовин В.В., Суханова Г.А. и др. Факторы патологического тромбообразования у детей и подростков с тромбозами, не связанными с катетеризацией сосудов // Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. – 2009. – Т.87. – №4. – С.73–79.
7. de Lau L.M., Leebeek F.W., de Maat M.P. et al. A review of hereditary and acquired coagulation disorders in the aetiology of ischaemic stroke // Int. J. Stroke. – 2010. – V.5. – №5. – P.385–394.
8. 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. – V.118. – №13. – P.1373–1382.
9. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях // Автореф. ... дис. к. м. н. – 2004. – 45 с.
10. Djordjevic V., Rakicevic L., Radojkovic D. An overview of genetic risk factors in thrombophilia // Srп. Arh. Celok. Lek. – 2010. – V.138. – Suppl. 1. – P.79–81.
11. Lund M., Nielsen H.S., Hviid T.V. et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. // Hum. Reprod. – 2010. – V.25. – №12. – P.2978–2984.
12. Stella C.L., How H.Y., Sibai B.M. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management // Am. J. Perinatol. – 2006. – V.23. – №8. – P.499–506.
13. Тромбозы и тромбозомболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозомболических осложнений: Рук. для врачей. / Под ред. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 1064 с.
14. Shetty S., Ghosh K. Thrombophilic dimension of Budd-Chiari syndrome and portal venous thrombosis – A concise review // Thromb. Res. – 2010 (e-published).
15. Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Шкарупо В.В. и др. Клинико-морфологические особенности поражения почек у больных с генетической формой тромбофилии // Тер. архив. – 2009. – №8. – С.30–36.

Информация об авторах:

Чугунова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 254-6762
E-mail: ol_chugunova@mail.ru

Козловская Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ФПФОВ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (499) 248-5311
E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru