

ТРОМБОФИЛИЯ У ДЕТЕЙ: ЧТО И КОГДА НЕОБХОДИМО ТЕСТИРОВАТЬ ?

Мельник А.А., к.б.н.

Тромбофилия - наследственное или приобретенное состояние, характеризующееся чрезмерной склонностью к тромбообразованию в кровеносных сосудах с ранним возрастным началом (1). В классическом понимании тромбофилия не является болезнью и может проявляться в виде тромбозов или длительно протекать бессимптомно. Тромбообразование, по существу, является нормальным процессом, который препятствует избыточному истечению крови в местах повреждения сосуда. Однако, когда тромбоцитический процесс становится избыточным, тогда он представляет уже патологический тромбоз (2). Несмотря на то, что тромбоцитические состояния значительно чаще встречаются у лиц старшего возраста, наличие тромбофилии может иметь место в детском возрасте, начиная с периода новорожденности.

Распространенность.

К настоящему времени выявлено около 20 различных форм тромбофилии, которые могут вносить определенный вклад в развитие тромбозов. Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) объединяет два связанных друг с другом заболевания - тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии и является многофакторным заболеванием в развитии которого участвуют как наследственные, так и приобретенные факторы, в том числе тромбофилия. Венозный тромбоэмболизм все чаще встречается у детей. Так, частота тромбозов у детей в первые 6 месяцев жизни составляет 5:100 000 новорожденных (3). В 1990 - годах зарегистрированная заболеваемость ВТЭ у детей колебалась от 0,07 до 0,14 на 10 000 в год (у взрослых 10-15 на 10 000) и составляла 5,3 на 10 000 госпитализаций (4-6). За последние десятилетия заболеваемость ВТЭ у детей значительно увеличилась (7,8). Это увеличение наблюдается во всех возрастных категориях и приводит к развитию посттромботического синдрома у 12,4 % и частоте рецидивов у 8,1 % пациентов (9).

История.

Впервые ВТЭ был описан ученым Briggs еще в 1905 году. Данные этого исследования обобщены Jordan F. и Nandorff A. в 1956 г (10) (хотя и без понимания патофизиологии самого процесса). Позже в 1965 г. Egeberg O. (11) наблюдал семью из Норвегии с наследственным дефицитом антитромбина III (АТ III) и рекуррентным тромбозом. В этой семье, 45-летняя женщина и ее 12-летний сын были одновременно госпитализированы с тромбозом нижних конечностей. Это был случай, когда впервые увидели связь между сниженной концентрацией природного антикоагулянта и наследственным тромбозом. Почти 20 лет спустя обнаружена связь между дефицитом протеина С и S и семейным тромбозом (12,13). Первого ребенка с гомозиготным протеином С описали Branson H. и др. в 1983 г. (14). В 1990 годах обнаружение резистентности к протеину С положило начало исследованию мутации фактора V (фактор Лейдена), которая представляет собой однократную замену глутаминовой аминокислоты на аспарагиновую в положении 506. Это первый изученный тромбофильный дефект, который вызывал усиление коагуляции или, правильнее сказать, снижение антикоагулянтной активности (15,16). Точечная мутация в 3c нетранслируемой области F2 гена протромбина или F2 G20201A мутация, связанная с повышенными уровнями циркулирующего протромбина обнаружена в 1996 году (17). Идентификация этих и других наследственных дефектов привели к значительному увеличению количества определяемых случаев тромбофилии за последние годы (18). В дальнейшем было открыто множество генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность индивидуумов к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска тромбоза. Роль многих из них продолжает изучаться, так как их истинное значение в тромбообразовании до конца не ясно.

Патогенез тромбозов у детей.

Патогенез тромбозов почти всегда комплексный. Эпизоды тромбозов у детей возникают в следствие сочетанного воздействия наследственных и приобретенных факторов (Табл.1).

Наследственные факторы	Приобретенные факторы	
	(Временные/потенциально обратимые)	Длительные
Дефицит антитромбина III	Наличие центрального венозного катетера	Антифосфолипидные антитела
Дефицит протеина C	Травма	Врожденный порок сердца
Дефицит протеина S	Обширное оперативное вмешательство	Сосудистые/анатомические аномалии
Резистентность к активированному протеину C/ фактор V Лейдена	Иммобилизация (наличие гипсовых повязок, прикованность к постели из-за болезни)	
Мутация гена протромбина G20210A	Инфекции (сепсис и др.)	
Гипергомоцистеинемия	Воспалительное заболевание кишечника	
Дисфибриногенемия	Нефротический синдром	
	Ожирение	
	Дегидратация	
	Парентеральное питание	
	Рак	
	Химиотерапия	

Табл.1. Факторы риска ВТЭ у педиатрических пациентов.

Основными протромботическими предрасполагающими и провоцирующими факторами у детей являются:

- сосудистые катетеры;
- инфекционные заболевания;
- мальформация или повреждение сосудов;
- химиотерапия L-аспарагиназой;
- болезнь сердца;
- протезирование сердечных клапанов;
- системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит;
- болезнь Крона;
- язвенный колит;
- первичный антифосфолипидный синдром;
- полицитемия;
- серповидно-клеточная анемия и другие гемоглобинопатии;
- заболевание почек;
- сахарный диабет;
- воспаление.

Для диагностики тромбофилии у детей используют:

1. Анализ клинической картины и факторов риска. Гемостазиологический анамнез ребенка и семейный анамнез.
2. Инструментальная диагностика (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография);
3. Лабораторные методы исследования.

Лабораторные тесты для диагностики тромбофилии у детей.

Рекомендованные лабораторные тесты для установления диагноза тромбофилии у детей представлены в табл.2.

Уровень	Тромбофилия	Лабораторные тесты
Уровень I Базовая оценка для всех детей	Мутация фактора V Лейден G1691A	Полимеразная цепная реакция
	Мутация протромбина фактора II G20210A	Полимеразная цепная реакция
	Дефицит антитромбина III	Хромогенный или клоттинговый метод
	Резистентность к активированному протеину C	Хромогенный метод
	Дефицит протеина C	Хромогенный или клоттинговый метод
	Дефицит протеина S	Хромогенный или иммунологический метод, определения свободного и общего протеина S
	Гомоцистеин	Хемилюминисцентный иммуноанализ
	Метилентетрагидрофолат-редуктаза, MTHFR T677T	Полимеразная цепная реакция
	Липопротеин (a)	Иммунотурбидиметрия
	Антифосфолипидные антитела	Метод ELISA и фосфолипид-зависимые клоттинговые методы
Уровень II Расширенная оценка для детей с нормальными значениями уровня I и рецидивирующим тромбозом, положительная семейная оценка тромбоза или тяжелый тромбоз	Серповидные клетки	Электрофорез гемоглобина
	Дисфибриногенемия	Концентрация фибриногена, продукты деградации фибрина. Клоттинговый метод по Клауссу, иммунологический метод, тромбиновое время.
	Не 0-группа крови	Определение группы крови
	РАI-1 (ингибитор активатора плазминогена I)	Метод ELISA
Уровень III Не доказанные, но возможные маркеры тромбофилии	TFPI (ингибитор пути тканевого фактора)	Метод ELISA
	Факторы VIII, IX, XI, XII	Клоттинговый метод
	Фактор фон Виллебранда	Метод ELISA
	Полиморфизм рецепторов тромбоцитов	Метод ELISA
	Спонтанная агрегация тромбоцитов	Агрегометрия

Табл.2. Рекомендованные лабораторные тесты для установления диагноза тромбофилии у детей.

Наследственные и приобретенные факторы участвуют в развитии картины тромбоза. Риск тромбоза может увеличиться у лиц, которые несут один или несколько наследственных факторов тромбофилии, однако они на протяжении жизни могут не иметь никаких тромбозов. Присутствие длинных бессимптомных периодов между эпизодами тромбоза у индивидуумов и рекуррентным тромбозом является очень важным с точки зрения доказательства того факта, что только наследственные факторы недостаточны для развития этого процесса, так как при этом играют определенную роль также приобретенные факторы (19-24). Было показано, что у детей приобретенные факторы вызывают тромбоз более часто по сравнению с наследственными. Как правило, приобретенные факторы включают использование катетера, злокачественные заболевания, инфекцию, заболевания сердца, нефротический синдром (25). Наследственные факторы важны только в возрастной группе подросткового возраста и у детей, у которых развилась ВТЭ при отсутствии триггерных факторов (частота 60%) (26).

Наследственные факторы тромбофилии у детей.

Наследственный дефицит естественных антикоагулянтов, таких как АТ III, протеины С и S является доказанным фактором риска как первичных, так и повторных венозных тромбозов у детей.

1. Наследственный дефицит антитромбина III.

Распространенность дефицита АТIII колеблется от 2 до 20 на 10 000 населения (27), а частота обнаружения у детей с тромбозами – от 1,4 до 12,5 % (28).

2. Наследственный дефицит протеина С.

Дефицит протеина С у детей с тромбозами встречается в 5,4 – 13,9% случаев (29) при средней распространенности 1: 16 000 – 32 000 населения.

3. Наследственный дефицит протеина S.

Ожидаемая распространенность дефицита протеина S в популяции не менее 5:100 000 человек. У детей с тромбозами дефицит этого естественного антикоагулянта 1,0 – 14,3% больных (30).

К наследственным факторам тромбофилии у детей также относятся: полиморфизм тромбоцитарных факторов, дисфибриногенемии, гиперлипопротеинемия (а), митохондриальная патология.

Какова ценность тестов при наследственной тромбофилии у детей с тромбозом?

При исследовании наследственной тромбофилии наиболее распространенными тестами являются АТIII, протеин С, протеин S, фактор V Лейдена и мутация фактора II протромбина. Дефицит АТ III, протеина С, протеина S или присутствие всех этих тестов вместе характеризуется как «тромбофилия высокого риска», а носительство фактора V Лейдена или мутации фактора II протромбина как «тромбофилия низкого риска». Было показано, что дети с дефицитом АТ III и мутацией протромбина имеют повышенный риск ВТЭ (соответственно в 8,73 и 2,63 раза).

Рекомендации

Проведение исследования наследственной тромбофилии выполняется в том случае, если тромбоз обнаружен, повторяется и встречается в абнормальных областях у педиатрических пациентов, а также у индивидуумов с положительной семейной историей тромбозов.

Тем не менее, выполнение тестов наследственной тромбофилии является спорным в некоторых клинических ситуациях. Принимая во внимание большое влияние приобретенных факторов на развитие тромбоза у детей, решение о тестировании наследственной тромбофилии должно быть сделано с учетом клинического состояния пациента.

Приобретенные факторы тромбофилии у детей.

1. Катетеризация сосудов.

В обзоре литературы, проведенного Park C. и др. (31) за период 1948 – 2012 гг. обнаружен риск возникновения тромбоза в неонатальный период в 9,2% случаев. При неонатальном тромбозе приобретенные факторы встречаются значительно чаще по сравнению с наследственными факторами (32,33). У новорожденных, тромбоз, связанный с катетером является редким, но представляет собой серьезную проблему. Хотя в более ранних исследованиях подчеркивалось, что 89% случаев неонатального тромбоза связаны с катетерами, однако в современных исследованиях показано, что связь с катетерами обнаружена у 54% с венозным тромбозом и 27% с артериальным тромбозом (34). Причина снижения катетер-связанного тромбоза у новорожденных объясняется введением профилактических доз гепарина и использованием более подходящих катетеров (риск тем выше, чем дольше катетер находится в вене) (35). Этиология развития тромбоза при катетеризации может заключаться в повреждении эндотелия, присутствие инородного тела, нарушение ламинарного кровотока, воспалении и инфузии гипертонических растворов. Тромбозы у новорожденных, возникающие в пупочном и периферических катетерах составляют 80% всех случаев тромбоза. Чаще всего встречаются в венах печени, правого предсердия и нижней полой вены. При лечении эффективно могут использоваться низкомолекулярные гепарины вместе с тромболитическими препаратами. Хотя использование профилактических доз гепарина не препятствует развитию тромбоза, тем не менее его действие продлевает время использования катетера и уменьшает возможность окклюзии (36).

Рекомендации

Не рекомендуется проведение исследования наследственной тромбофилии у новорожденных с тромбозами, которые связаны с катетеризацией.

2. Онкологические заболевания.

Некоторые типы онкологических заболеваний у детей (например лейкемия) связаны с более высокими показателями ВТЭ по сравнению с другими видами рака. Локализация опухоли также играют определенную роль при риске ВТЭ. Так, при интраторакальной локализации (37) и метастатической болезни (38) отмечается более высокий риск ВТЭ. Возраст пациента (подростки, молодые люди) является очень важным фактором риска ВТЭ. В целом, возраст старше 10 лет связан со значительным увеличением риска тромбоза по сравнению с детьми младшего возраста (39). Множество факторов способствуют повышенному риску ВТЭ у подростков с раком включая протромботические изменения системы гемостаза (снижение активности АТIII, плазминогена, повышение активности фактора VIII, фактора Виллебранда, PAI-1). Необходимо отметить, что некоторые подростки в этом возрасте начинают принимать гормональные контрацептивы. В обзоре Cochrane обнаружено, что все формы комбинированных оральных контрацептивов (эстроген + прогестерон) были связаны с повышенным риском ВТЭ (40). Ожирение является еще одним фактором, которое способствует риску ВТЭ у больных раком молочной железы (41). Ожирение часто обнаруживается как сопутствующий фактор ВТЭ у девушек-подростков, которые используют гормональные контрацептивы (42). Некоторые химиотерапевтические агенты такие как L-аспарагиназа и кортикостероиды связаны с увеличением тромботического риска (43). До начала 2000-х годов было рекомендовано выполнять тестирование наследственной тромбофилии у пациентов с лейкемией, однако дальнейшие исследования показали, что тромбоз развивался в первый месяц у лейкемических пациентов с катетерами, а наследственные факторы не были обнаружены (44).

Рекомендации

Нет необходимости выполнять исследования наследственной тромбофилии у детей с лейкемией или малигнизацией за исключением тех случаев, когда ребенок является симптоматическим или имеет положительную семейную историю тромбоза.

3. Дети с нефротический синдром.

Частота тромбозов (артериальные и венозные тромбозы различной локализации) при нефротическом синдроме составляет до 28%. У детей с нефротическим синдромом может развиваться вторичный тромбоз из-за дефицита АТIII и протеина S в 9-36% случаев. Однако гипоальбуминемия (83%) и инфекции (31%) являются основными причинами развития нефротического синдрома, чем наследственная тромбофилия (45).

Рекомендации

Выполнение исследования наследственной тромбофилии у детей с нефротическим синдромом не имеет каких-либо преимуществ.

4. Инсульт и транзиторная ишемическая атака.

Частота инсультов у детей в возрасте от 1 до 18 лет колеблется в пределах 1,29–13,0 на 100 000 детского населения в год, а у новорожденных достигает 25,0 на 100 000 в год, при этом в половине случаев инсульт имеет ишемическую природу. Исследования показали, что инсульт и транзиторная ишемическая атака у новорожденных и детей увеличивается в 7,06 раза при дефиците АТII, 8,76 раза при дефиците протеина C, в 3, 20 раза при дефиците протеина S, в 3,26 раза при мутации фактора V Лейдена, в 1,58 раза при мутации MTHFR, в 6,96 раза в присутствии антифосфолипидных антител, в 6,27 раза при увеличении липопротеина(a) и в 11,86 раза в присутствии комбинации наследственных факторов тромбофилии (46,47).

Рекомендации

Является целесообразным выполнение исследования наследственной тромбофилии у детей с инсультом и транзиторной ишемической атакой.

5. Дети с заболеванием сердца.

У детей с заболеванием сердца может наблюдаться венозный (52,5%), артериальный (35,6%), венозный и артериальный (11,9%) тромбоз. Важнейшими факторами сердечного риска являются врожденная болезнь сердца и кардиомиопатия. Другие важные факторы риска включают хирургическое вмешательство, проведение ангиографии, присутствие катетера, инфекции и гипоксия. Вклад наследственной тромбофилии в развитие тромбоза у детей с заболеваниями сердца довольно низкий (48).

Рекомендации

Наследственное тестирование тромбофилии не имеет преимуществ у детей с врожденным заболеванием сердца.

6. Сепсис и другие инфекции.

Сепсис является одной из основных причин диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови и представляет собой большие проблемы у детей с менингококковым сепсисом и фульминантной пурпурой. При ДВС синдроме активируются пути свертывания, дисфункция природных ингибиторов и фибринолитической системы. При сепсисе бактерии и бактериальные продукты изменяют взаимодействие между эндотелием и циркулирующей кровью, что приводит к прокоагулянтному состоянию (49,50). В этом процессе происходит активация свертывания через фактор XI (51), увеличение уровня tPA (тканевой активатор плазминогена), комплекса плазмин/ α 2-антиплазмин (52), снижение содержания тромбомодулина в эндотелии и его повышение в плазме, снижение концентрации протеинов C и S, антитромбина (53,54), увеличение содержания тканевого фактора и PAI-1 (55).

При фульминантной пурпуре (острый, быстро прогрессирующий, потенциально летальный ДВС-синдром), вызванный выработкой ингибирующих антител к природным антикоагулянтам связан с дефицитом протеина C и S (почти 100% летальность при отсутствии патогенетической терапии). В начале заболевания кожные элементы характеризуются как мелкие экхимозы, которые в дальнейшем увеличиваются в диаметре, приобретают пур-

пурно-черную окраску и в их центре формируется булла, после чего наблюдаются некротические и гангренозные явления. Такие элементы, как правило, формируются на конечностях, однако могут наблюдаться на ягодицах, животе, в паху, а также на коже головы. Кроме того, пурпурозные элементы возникают в местах пункций, давления или травматизации.

Рекомендации

Детям с клинической картиной фульминантной пурпуры показано незамедлительное определение активности протеинов С и S.

Общие положения для тестирования детей на генетические факторы риска.

Прежде чем проводить тестирование детей на наследственную тромбофилию врачам следует рассмотреть вопрос о том, может ли тестирование улучшить клинические результаты, связанные с терапией или профилактикой (56). В обзоре Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в разделе «Этические вопросы в медицине» имеется рекомендация «Все тестирования должны быть добровольными, которым предшествует адекватная информация и информированное согласие». «Тестирование детей или подростков должны выполняться только в том случае, если имеется потенциальная выгода» (57). Выявление маркеров тромбофилии у ребенка оказывает значимое психологическое воздействие на пациентов подросткового возраста и его родителей/родственников и может нарушать нормальное развитие ребенка. Несмотря на многочисленные публикации, до сих пор нет единого мнения, какое место занимает тромбофилия в формировании риска тромбозов у детей. Зачастую необоснованное ожидание тромбоза у ребенка приводит к повышенной настороженности и необоснованному назначению антикоагулянтной профилактики или модуляции образа жизни. Врачи, которые заказывают такое тестирование должны основываться на индивидуальной оценке риска и выгоды.

Заключение

К настоящему времени проведено немало исследований, определяющих влияние тех или иных факторов тромбофилии на риск развития тромбозов у детей. Опубликованные мета-анализы демонстрируют, что некоторые факторы тромбофилии значимо и статистически достоверно повышают риск повторных тромбозов у детей, однако до сих пор имеются лишь единичные исследования, характеризующие роль тромбофилии в формировании риска первого эпизода тромбоза у детей, причем большинство из них носят ретроспективный характер. Венозная тромбоземболия является многофакторным заболеванием и приобретенные факторы риска (центральные венозные катетеры – единственный наиболее важный фактор риска) у детей играют более важную роль по сравнению с наследственными. Тестирование на тромбофилию не рекомендуется проводить у детей в возрасте младше 15 лет, так как тромбоз, связанный с тромбофилией является очень редким. При отсутствии катетеризации сосудов и активного рака возникновение ВТЭ у детей и подростков остается очень низким (меньше 1 на 100 000 человек в популяции в возрасте до 13 лет). Консультирование и ведение пациентов с ВТЭ и выявленными маркерами тромбофилии должен осуществлять опытный гематолог или специалист в области гемостаза.

Литература

1. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, 2006.: 1827 p.
2. Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism // J.Thromb. Haem. 2005. Vol. 3. P. 1554–1560.
3. Nowak-Gottl U, von Krie R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 76(3):163-167.
4. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-1257.
5. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. Thromb Res. 2006;118(1):3-12.
6. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. J Pediatr. 2001;139(5):676-681.
7. Raffini L, Huang YS, 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):1001-1008.
8. Boulet SL, Grosse SD, Thornburg CD, Yusuf H, Tsai J, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994-2009. Pediatrics. 2012;130(4):e812-e820.
9. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. Blood 2002; 100: 2403–5.
10. Jordan, F.L. & Nandorff, A. (1956) The familial tendency in thromboembolic disease. Acta Medica Scandinavica, 156, 267–275.
11. Egeberg, O. (1965) Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 13, 516–530.
12. Griffin, J.H., Evatt, B., Zimmerman, T.S., Kleiss, A.J. & Wideman, C. (1981) Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. Journal of Clinical Investigation, 68, 1370–1373.
13. Comp, P.C. & Esmon, C.T. (1984) Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. New England Journal of Medicine, 311, 1525–1528.
14. Branson, H.E., Katz, J., Marble, R. & Griffin, J.H. (1983) Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. Lancet, 2, 1165–1168.
15. Bertina, R.M., Koeleman, B.P., Koster, T., Rosendaal, F.R., Dirven, R.J., de Ronde, H., van der Velden, P.A. & Reitsma, P.H. (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature, 369, 64–67.
16. Voorberg, J., Roelse, J., Koopman, R., Buller, H., Berends, F., ten Cate, J.W., Mertens, K. & van Mourik, J.A. (1994) Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. Lancet, 343, 1535–1536.
17. Poort, S.R., Rosendaal, F.R., Reitsma, P.H. & Bertina, R.M. (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood, 88, 3698–3703.
18. Moll, S. (2006) Thrombophilias – practical implications and testing caveats. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 21, 7–15.
19. Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. Pediatr Clin North Am 2013; 60: 1443-62. 4. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008: 228-35.
20. Van Ommen CH, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test? Semin Thromb Hemost 2011; 37: 794-801.
21. Tormene D, Gavossos S, Rosette V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children. Semin Thromb Hemost 2006; 32: 724-87. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994; 83: 1251-7.

22. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost* 2013; 110: 697-705.
23. Klaassen ILM, van Ommen H, Middeltorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015; 125: 1073-7
24. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 100: 2403-5.
25. Tormene D, Pagnan A, Prandoni P, Simioni P. Screening for thrombophilia in children: a puzzling decision with unclear implications. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1193-4.
26. Revel-Vilk, A.Chan, M.Bauman, P.Massicotte. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003;1: 915-21.
27. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008 Nov;14(6):1229-39.
28. Tourovskaya K, Dulicek P, Vanicek H, Slavik Z. Thrombosis in childhood – etiologic role of congenital thrombotic conditions. *Cas Lek Cesk* 2000 Mar 15; 139(5):137-42.
29. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol*. 1999 Aug;56(8):967-71.
30. Srur E, Vargas C, Salas S, Parra JA, Bianchi V, Mezzano D. Et al. Primary thrombophilia. Report of 93 cases and 12 asymptomatic relatives. *Rev Med Chil*. 2004 Dec;132(12):1466-73.
31. Park CK, Paes BA, Nagel K, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management, and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Jul 29.
32. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. Neonatal hemostatic disorders: issues and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 741-51.
33. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, et al. Neonatal Working Group of Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI). Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr* 2016; 171: 60-6.e1.
34. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer* 2003; 97: 508-16.
35. Casado-Flores J, Barja J, Martino R, Serrano A, Valdielso A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2001 Jan;2(1):57-62.
36. Michot C, Garnier A, Neve M, Naudin J, Tsapis M, Dauger S. Neonatal renal venous thrombosis: the recent experience of Robert-Debré Hospital. *Arch Pediatr* 2011; 18: 1055-61.
37. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, Khan A, Armstrong A, Chan AK. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 792-7.
38. Paz-Priel I, Long L, Helman LJ, Mackall CL, Wayne AS. Thromboembolic events in children and young adults with pediatric sarcoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1519-24.
39. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberger D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, Deangelo DJ, Silverman LB. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011; 152: 452-9.
40. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: 3.
41. Tuckuviene R, Christensen AL, Chan AK, Athale U. Body mass index and thromboembolism in children with hematologic malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 320-2.

42. Pillai P, Bonny AE, O'Brien SH. Contraception-related venous thromboembolism in a pediatric institution. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26: 186–8.
43. Athale U, Chan KC. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 416–26.
44. Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, et al. Port-acath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr* 2013; 163: 1340-6.
45. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE; Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome–associated thromboembolic disease. *clin j am soc nephrol* 2012; 7: 513-20.
46. Eltayeb AA, Askar GA, Abu Faddan NH, Kamal TM. Prothrombotic risk factors and antithrombotic therapy in children with ischemic stroke. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 71-81.
47. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphism of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94: 3678-82.
48. Alioglu B, Avci Z, Tokel K, Atac FB, Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 294-304.
49. Faust S, Heyderman R, Levin M. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13(2):179–97.
50. Cathie K, Levin M. and Faust S.N. Drug use in acute meningococcal disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008 93: 151-158.
51. Minnema M.C., Pajkrt, D. Wuillemin W.A. et al. Activation of Clotting Factor XI Without Detectable Contact Activation in Experimental Human Endotoxemia. *Blood*, Vol 92, No 9 (November 1), 1998: pp 3294-3301.
52. van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*. 1990 Dec 15;76(12):2520-6.
53. Faust SN, Heyderman RS, Levin. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29 (7Supl):S62-7.
54. Faust SN, Levin M, Harrison OB. et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med*. 2001 Aug 9;345(6):408-16.
55. Green J, Doughtly L, Kaplan SS. et al. The tissue factor and plasminogen activator inhibitor type-1 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Throm Haemost*. 2002; 87:218-223.
56. Nelson, R.M., Botkjin, J.R., Kodish, E.D., Levetown, M., Truman, J.T., Wilfond, B.S., Harrison, C.E., Kazura, A., Krug, 3rd, E., Schwartz, P.A., Donovan, G.K., Fallat, M., Porter, I.H. & Steinberg, D. (2001) Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics*, 107, 1451–1455.
57. Wertz, D.C. (2003) Ethical, social and legal issues in pharmacogenomics. *The Pharmacogenomics Journal*, 3, 194–196.