

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.09.47-52>

Гипергомоцистеинемия как фактор риска тромбоза сосудов головного мозга у ребенка с черепно-мозговой травмой. Клиническое наблюдение

Котов С.В., Сидорова О.П., Котов А.С., Проскурина Е.В., Соловова О.А.

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)
129110, г. Москва, Россия, ул. Щепкина, 61/2–10

Приводятся клиническое наблюдение пациента с гипергомоцистеинемией и краткий обзор литературы, посвященный данной проблеме (диагностика и лечение). Тромбоз сосудов головного мозга – одна из наиболее частых причин летального исхода. Выявление этиологии заболевания является актуальным для тактики лечения и профилактики тромбозов. Причинами тромбозов сосудов головного мозга, в том числе у детей, могут быть гипергомоцистеинемия, мутации в генах тромбофилии. Описывается клиническое наблюдение ребенка 15 лет с тромбозом глубоких вен мозга, венозных синусов. Проведены тандемная масс-спектрометрия и таргетное секвенирование. Определено двукратное повышение уровня гомоцистеина и метионина в сыворотке крови. При секвенировании гена *CBS* (ген цистатионин бета-синтазы) выявлена мутация, описанная в международной базе данных HGMD(CM970234) NM_000071:c.785 C>T (p.T262M) в гетерозиготном состоянии. Также выявлена ранее не описанная замена в гене *CBS* NM_000071:c.352 G>A (p.V118M), программами оценки патогенности генетических вариантов расцененная как высоковероятно патогенная.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гены тромбофилии, тромбоз венозных синусов.

Для цитирования: Котов С.В., Сидорова О.П., Котов А.С., Проскурина Е.В., Соловова О.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска тромбоза сосудов головного мозга у ребенка с черепно-мозговой травмой. Клиническое наблюдение. *Медицинская генетика* 2023; 22(9): 47–52.

Автор для корреспонденции: Сидорова Ольга Петровна; **e-mail:** sidorovaop2019@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.09.2023

Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cerebral vascular thrombosis in a child with a traumatic brain injury. Clinical observation

Kotov S.V., Sidorova O.P., Kotov A.S., Proskurina E.V., Solovova O.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»)
61/2 Shchepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

The clinical observation of the patient and a brief review of the literature on this problem (diagnosis and treatment) are given. Cerebral vascular thrombosis is one of the most common causes of death. The identification of the etiology of the disease is relevant for the tactics of treatment and prevention of thrombosis. The causes of cerebral vascular thrombosis, including in children, may be hyperhomocysteinemia, mutations in the genes of thrombophilia. The clinical observation of a 15-year-old child with deep vein thrombosis of the brain, venous sinuses is described. Tandem mass spectrometry and targeted sequencing were performed. A twofold increase in the level of homocysteine and methionine in the blood serum was determined. When sequencing the *CBS* gene (cystathionine beta-synthase gene) a mutation described in the international mutation database HGMD(CM970234) NM_000071 has been identified:c.785 C>T (p.T262M) in a heterozygous state. A replacement in the *CBS* gene NM_000071:c.352 G>A (p.V118M), undescribed in the international database for HGMD mutations and dbSNP polymorphism, was also identified, but according to pathogenicity programs it is highly likely pathogenic. Conclusion: cerebral vascular thrombosis in children is a rare condition, so it is important to search for the genetic cause of the disease.

Keywords: hyperhomocysteinemia, thrombophilia genes, venous sinus thrombosis.

For citation: Kotov S.V., Sidorova O.P., Kotov A.S., Proskurina E.V., Solovova O.A. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cerebral vascular thrombosis in a child with a traumatic brain injury. Clinical observation. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2023; 22(9): 47–52. (In Russian).

Corresponding author: Olga P. Sidorova; **e-mail:** sidorovaop2019@mail.ru

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.09.2023

Введение

Инсульт является наиболее частой причиной летального исхода у взрослых, редко — у детей. Одной из причин инсульта является тромбоз церебральных артерий. Факторы, приводящие к тромбозу, могут явиться причиной не только артериальных, но и венозных тромбозов сосудов головного мозга. У детей причины тромбозов церебральных сосудов чаще являются наследственными. К ним относятся гомоцистеинемия и мутации в генах тромбофилии, являющиеся факторами предрасположенности к тромбообразованию [1-8].

Распространенность центрального венозного тромбоза при вскрытии составляет 4 случая на 1 млн у взрослых и 7 — у детей, однако при клинических обследованиях эта цифра намного больше. В Иране данная патология ежегодно выявляется у 12,3% населения. В 3% случаев центральный венозный тромбоз являлся этиологической причиной развития инсульта [9]. Приобретенные состояния включают прием андрогенов, пероральных контрацептивов, препаратов заместительной гормональной терапии. У детей венозные тромбозы головного мозга развиваются при гнойных процессах в области лица, внутреннего уха, остеомиелите костей черепа или септикопиемии, при врожденных пороках сердца «синего типа», при заболеваниях крови (полицитемия, тромбоцитоз, серповидно-клеточная анемия). Опухоли, расположенные на основании черепа, костные выросты (краниометафизарные дисплазии) также могут приводить к тромбозам из-за сдавления сосудов и замедления кровотока.

У 20—30% пациентов причиной тромбозов являются генетические факторы. В 15-20% случаев мутация фактора V Лейден является причиной центрального венозного тромбоза. Также играют роль варианты генов антитромбина III, протромбина (20210 G>A), протеинов C и S, недостаточность ингибиторных белков свертываемости, антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемия. Гипергомоцистеинемия диагностируется у 27-43% пациентов с центральным венозным тромбозом и только у 8-10% в группе контроля [9].

Гомоцистеин представляет собой биологически активное вещество, которое образуется из метионина в организме человека. При повышении уровня гомоцистеина в крови (гомоцистеинемия) возникают такие патологические состояния, как потеря эластичности артерий (атеросклероз), приводящая к ишемической болезни сердца и инсульту, а также к тромбозу артерий и вен.

При нарушении обмена и повышенном образовании гомоцистеина из него образуется гомоцистин, который выделяется с мочой (гомоцистинурия). Распространенность гипергомоцистеинемии составляет 5-7% в общей популяции и 25% среди лиц с сосудистой патологией [10].

Существуют различные причины гомоцистинурии, в том числе наследственные: мутации в гене *CBS*, ответственном за функцию фермента цистатион бета-синтазы; полиморфизмы в генах, ответственных за синтез метилентетрагидрофолатредуктазы и ферментов, метаболизирующих фолиевую кислоту, необходимую для переработки гомоцистеина в метионин (фолатный цикл).

Полиморфизмы в генах, участвующих в регуляции тромбообразования, также могут приводить к тромбозам артериальных и венозных сосудов. К ним относятся FV Leiden (вариант в гене фактора V), полиморфизмы в генах протромбина, гамма-фибриногена и др. Наличие полиморфизмов в этих генах определяет предрасположенность к тромбозам. При их выявлении необходимо лабораторное обследование пациента: проведение коагулограммы для оценки свертывающей системы крови.

Согласно российским рекомендациям по лечению тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией, необходимо назначение фолиевой кислоты, витаминов B12 и B6. Если через 4-6 недель уровень гомоцистеина не снижается, то используют более высокие дозировки этих витаминов [11]. В клинических рекомендациях МЗ РФ Союза педиатров России (2016 г) рекомендуется перед назначением лечения гомоцистинурии у детей проводить пробу на чувствительность к витамину B6 с определением уровня гомоцистеина в крови до и через 24 часа после приема 100 мг витамина B6. При положительном тесте проводится терапия витамином B6 [12]. При B6-резистентной форме заболевания назначаются специализированные продукты питания на основе синтетических аминокислот без метионина. Больным рекомендуется соблюдать диету с исключением из рациона продуктов, богатых метионином (творог, сыр, говядина, яйца, соя, кролик, куры, рыба, мука пшеничная). При недостаточной эффективности следует добавлять в лечение бетаин [12]. Аналогичное лечение проводится данной категории больных за рубежом [13-15].

Таким образом, выявление генетических факторов предрасположенности к тромбозам сосудов головного мозга является актуальным в детском возрасте. Необходимо более широкое применение лабораторных методов диагностики этих состояний.

Цель исследования: проанализировать причины тромбообразования у ребенка с тромбозом глубоких вен мозга, венозных синусов.

Материал и методы

Обследован больной с наследственной формой гипергомоцистеинемии. Клинический метод включал исследование неврологического статуса, оценку нарушения сознания по шкале Глазго. Лабораторные методы включали исследование протромбинового времени, АЧТВ, МНО, анти-Ха-активности, определение уровня метионина в крови методом тандемной масс-спектрометрии и гомоцистеина в крови методом хемилюминисцентного ферментного анализа. Рентгенологический метод включал РКТ и МРТ головного мозга.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» методом тандемной масс-спектрометрии анализировали спектр органических кислот и аминокислот в крови. Там же было проведено таргетное секвенирование на приборе Ion Torrent S5.

Результаты

Больной 15 лет. Поступил с диагнозом ушиб головного мозга. Через 2 дня после травмы появились головная боль, многократная рвота. В неврологическом статусе по шкале Глазго сознание ясное, нистагм, сухожильные и периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей справа выше. Патологический рефлекс Бабинского справа. Пальце-носовую пробу справа выполнял с легким промахиванием. В соматическом статусе — состояние средней тяжести, АД 110/70 мм р.ст., число сердечных сокращений 70 в 1 минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные. Дыхание в легких везикулярное. Живот мягкий безболезненный. Периферические лимфатические узлы мелкие единичные, мягко-эластической консистенции. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание свободное, моча светлая. На РКТ головного мозга выявлен ушиб височной и теменной долей, субарахноидальное кровоизлияние.

На 4-й день от начала заболевания в анализе крови эритроциты — $4,66 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $3,3 \times 10^9/л$, тромбоциты — $233 \times 10^9/л$, СОЭ — 3 мм/ч. Общий белок — 68 г/л. Протромбиновое время — 11,5 сек (при нормальном значении 11-16 сек), тромбиновое время — 51,2 сек (в норме 15-20 сек). АЧТВ — 4,2 сек (при нормальном значении 24-35 сек), МНО 1,05 (при нормаль-

ном значении 0,8-1,2), анти-Ха-активность — 0,41 Е/мл (при нормальном значении 1-1,5 Е/мл), фибриноген плазмы — 2,45 г/л (в норме 1,8-3,5 г/л).

На 8-е сутки от начала заболевания развился генерализованный судорожный приступ, который повторился через 2 часа. Проведен осмотр нейрохирургом и офтальмологом (выявлено расширение вен на глазном дне). Больной был переведен в реанимационное отделение и интубирован в связи с продолжающимся судорожным приступом. В связи с ухудшением состояния на 9-е сутки от начала заболевания повторно была проведена РКТ головного мозга, появились признаки тромбоза венозных синусов, глубоких вен мозга во всех отделах с двух сторон, ишемические изменения, множественные венозные инфаркты в обоих полушариях головного мозга. Диагноз был подтвержден при проведении МРТ головного мозга. Развился флебит после установки периферических катетеров. С 3-го дня заболевания пациент получал нефракционированный гепарин (7500 Ед 2 раза в сутки подкожно до целевых значений анти-Ха-активности 0,7-0,9 Е/мл) в течение 10 дней, титрованные дозы варфарина до МНО 2,5-3,5, свежезамороженную плазму.

Через 6 дней от начала лечения отмечена положительная динамика в виде регресса неврологической симптоматики. На МРТ головного мозга кровотоков по синусам прослеживался без прерывания просвета.

Учитывая развитие центрального венозного тромбоза у ребенка, пациент был обследован на наличие у него гипергомоцистеинемии. При обследовании выявлено повышение уровня гомоцистеина в крови до 20,66% (в норме 4,3-11,1%), метионина до 275,838 мМ/л (в норме 6-110 мМ/л). В моче гомоцистеин и метионин не выявлены. В последующем при секвенировании гена *CBS* (ген цистатионин бета-синтазы) выявлена мутация, описанная в базе данных HGMD (CM970234), NM_000071:c.785 C>T (p.T262M) в гетерозиготном состоянии. Также выявлена замена в гене *CBS* NM_000071:c. 352 G>A (p.V118M), не описанная в базах данных HGMD и dbSNP, но программами оценки патогенности генетических вариантов расцененная как высоковероятно патогенная. Кроме того, были выявлены гомозиготные полиморфизмы в генах метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора активатора плазминогена-1, ангиотензинконвертирующего фермента, гетерозиготные полиморфизмы в генах гамма-фибриногена, цитохрома P450/2C9*. В семье информации о тромбозах не было.

В результате обследования у больного диагностированы тромбоз глубоких вен мозга, венозных синусов. Состояние после закрытой черепно-мозговой травмы, ушиб

ба головного мозга. Множественные инфаркты головного мозга в обоих полушариях. Гематогенная тромбофилия, гипергомоцистеинемия, носительство генетических полиморфизмов системы гемостаза (гомозиготные полиморфизмы в генах метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора активатора плазминогена-1, ангиотензинконвертирующего фермента, гетерозиготные полиморфизмы в генах гамма-фибриногена, цитохрома P450/2C9*/). Назначены витамин В6 по 100 мг в сутки, фолиевая кислота по 10 мг в сутки, витамин В12 по 100 мг в сутки. В последующем отмечалась положительная динамика. При контрольной МРТ прослеживался кровоток по синусам. Был выписан с рекомендацией приема витаминов В6, В12, бетаина. В последующем уровень гомоцистеина в крови снизился до 14,46%.

Обсуждение

Ввиду отсутствия скрининга новорожденных на гомоцистеинемию точные данные о частоте этой патологии не известны. С 2023 г. начат неонатальный скрининг в Российской Федерации методом tandem-масс-спектрометрии, включающий определение уровня метионина в крови. При изменении уровня этого показателя можно косвенно судить о повышении уровня гомоцистеина, проводить обследование для подтверждения диагноза гомоцистеинемии и начинать лечение этой патологии еще до развития клинических симптомов (тромбозов).

Для стандартной диагностики тромбозов определяют тромбиновое, протромбиновое время, АЧТВ, протромбин, количество тромбоцитов в периферической крови. К специфическим анализам относятся количественное исследование D-димера, определение уровня гомоцистеина в крови, диагностика анти-фосфолипидного синдрома, исследование генов тромбофилии, К расширенным методам относятся МРТ и РКТ для диагностики тромбозов сосудов головного мозга.

В представленном наблюдении гипергомоцистеинемия явилась причиной развития тромбозов сосудов головного мозга у больного. Гипергомоцистеинемия у пациента возникла вследствие мутаций в гене CBS (OMIM 236200). Травма головы спровоцировала тромбообразование. В начале заболевания выявлен ушиб головного мозга и субарахноидальное кровоизлияние. Геморрагические паренхиматозные очаги развиваются у 35–39% пациентов с центральным венозным тромбозом. Из них у 24% отмечается субарахноидальное кровоизлияние [16]. Синус тромбозы развиваются после травм головы в 0,9% [17].

У описываемого пациента отмечено изменение показателей свертывающей системы крови – снижение анти-Ха-активности и некоторое повышение АЧТВ. Были проведены специфические генетические исследования, учитывая то, что тромбоз сосудов головного мозга возник у ребенка.

Стандартная терапия церебрального венозного тромбоза включает назначение антикоагулянтов, в первую очередь нефракционированного гепарина, что и было проведено представленному пациенту с первых дней заболевания. Возможно, проведение тромболитической терапии [18, 19]. Геморрагические проявления являются противопоказаниями к этому методу лечения. Описываемому пациенту также вводили свежемороженную плазму, содержащую факторы свертывающей системы крови, учитывая наличие у него геморрагического синдрома наряду с церебральным венозным тромбозом. Дополнительно был назначен антикоагулянт непрямого действия. После уточнения специфической причины заболевания было рекомендовано начать прием витаминов В6, В12, фолиевой кислоты и бетаина, что привело к снижению уровня гомоцистеина в крови.

У пациента первоначально был выявлен геморрагический ушиб и тромбирование сосудов головного мозга. В этом случае, вероятно, обосновано назначение свежемороженной донорской плазмы, коррегирующей процесс свертывания у пациента. Также следует ориентироваться на лабораторные показатели свертывающей системы крови больного.

На фоне лечения продолжительность заболевания в приведенном клиническом случае не отличалась от литературных данных, согласно которым венозная реканализация начинается в первые 8 дней терапевтической антикоагуляции у большинства пациентов с центральным венозным тромбозом [6, 16].

Таким образом, представленное наблюдение показывает актуальность обследования детей для выявления предрасположенности к тромбофилии. Эти исследования включают определение уровня гомоцистеина в крови с последующим определением мутаций в гене CBS. В таблице представлен алгоритм диагностики и лечения гипергомоцистеинемии.

Заключение

Склонность к тромбообразованию у детей преимущественно связана с генетическими факторами. Для предупреждения тромбообразования, обусловленного гипергомоцистеинемией большое значение имеет расширенный массовый скрининг новорожденных ме-

Таблица. Алгоритм диагностики и лечения гипергомоцистеинемии.**Table.** Algorithm for diagnosis and treatment of hyperhomocysteinemia

Исследование гомоцистеина в крови			
При повышении уровня гомоцистеина в крови			
↓			
↓	↓	↓	
Определение уровня В12 в крови	Определение уровня фолиевой кислоты в крови	Определение уровня метионина в крови методом tandemной масс-спектрометрии	
↓	↓	↓	
При дефиците витамина В12 назначается препарат В12	При дефиците фолиевой кислоты назначают фолиевую кислоту по 1–3 мг в сутки до нормализации показателя	При повышении уровня метионина	При нормальном или низком уровне метионина назначают Бетаин детям в дозе 100 мг на кг массы тела в сутки с витамином В6 и фолиевой кислотой
		↓	
		Анализ гена CBS	
		↓	
		При выявлении мутации в гене CBS назначают витамин В6 в высоких дозах (100 мг в сутки)	
		При неэффективности витамина В6 (В6-резистентная форма) назначают специальное лечебное питание (белковые смеси без метионина)	

тодом tandemной масс-спектрометрии с определением уровня метионина как предшественника гомоцистеина.

Литература

- Жданова Л.В. Генетически детерминированные тромбофилии в детском возрасте. Вестник бурятского государственного университета. 2015; 12:114–122.
- van Ommen C.H., Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. Front Pediatr. 2017; 5(50): 1–8. doi: 10.3389/fped.2017.00050
- Celkan T., Dikme G. Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary? Turk Pediatri Ars. 2018; 53(1): 1–9. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.2586
- Arnaez J., Arca G., Martín-Ancel A., Agut T., Garcia-Alix A. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia. Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24(1): 79–84. doi: 10.1177/1076029617736383
- Obaid M., El-Menyar A., Asim M., Al-Thani H. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Vasc Health Risk Manag. 2020; 16: 75–85. doi: 10.2147/VHRM.S241649
- Бучинская Н.В., Исупова Е.А., Костик М.М. Гомоцистинурия: литературный обзор писание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(3):187–195. Doi:10.15690/vsp.v18i3.2036
- Андреева М.Ю., Ройтман Е.В., Исаева А.Н., Колесникова И.М., Нуреев М.В. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии. Архив внутренней медицины. 2014; 4(18): 32–38. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-4-32-38
- Suchon P., Resseguier N., Ibrahim M. et al Factors Add to Inherited Thrombophilia to Predict Venous Thromboembolism Risk in Families. TH Open. 2019; 3(1): 28–35. doi: 10.1055/s-0039-1677807
- Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Церебральные венозные тромбозы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016; 116(10): 4–10. DOI: 10.17116/jnevro20161161014-10
- Ye Z., Zhang Q., Li Y., et al. High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2016; 8(10): 645. doi: 10.3390/nu8100645.
- Шмелева В.М., Папаян Л.П., Салтыкова Н.Б., Каргин В.Д. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией. Медицинская технология. СПб: РосНИИГТ ФМБА, 2015. 34 с.
- Клинические рекомендации «Нарушения обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)». 2022 г. Доступно на сайте https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/483_2

13. Martí-Carvajal A.J., Solà I., Lathyrus D., Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 8(8): CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
14. Watson K.E. Lowering levels of lipids and homocysteine. Rev Cardiovasc Med Fall. 2006; 7(4): 248–50.
15. Maclean K. Betaine treatment of cystathionine β -synthase-deficient homocystinuria; Does it work and can it be improved? Orphan Drugs Research and Reviews. 2012; 2(1):23 DOI: 10.2147/ODRR.S27597.
16. Кулеш А.А. Церебральный венозный тромбоз и его геморрагические осложнения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):10–18 DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-10-18
17. Трейер О.В. Патологические изменения твердой мозговой оболочки при черепно-мозговой травме у лиц с дисплазией соединительной ткани. Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. Новосибирск, 2009 Вып. 15. <http://journal.forens-lit.ru/node/160>
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М. 2015. 113 с.
19. Аксенов Д.В., Чусов К.П., Рябкова М.Г. и др. Тромболитическая терапия у новорожденного с массивным артериовенозным тромбозом. Опыт Морозовской детской городской клинической больницы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019;7(2):59–67. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-12005.
8. Suchon P., Resseguier N., Ibrahim M. et al Factors Add to Inherited Thrombophilia to Predict Venous Thromboembolism Risk in Families. TH Open. 2019;3(1): P. 28–35. doi: 10.1055/s-0039-1677807
9. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamayeva KhI. Chukanova Ye.I., Chukanova A.S., Mamayeva KH.I. Tserebral'nyye venoznyye trombozy [Cerebral venous thrombosis]. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]. 2016;116(10):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161161014-10>
10. Ye Z., Zhang Q., Li Y., et al. High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2016;8(10):645. doi: 10.3390/nu8100645.
11. Shmeleva V.M., Papayan L.P., Saltykova N.B., Kargin V.D. Kliniko-laboratornaya diagnostika i lecheniye trombofilii, obuslovlennoy gipergomotsisteinemiye: Meditsinskaya tekhnologiya [Clinical and laboratory diagnosis and treatment of thrombophilia caused by hyperhomocysteinemia: Medical technology] SPB : RosNIIGT FMBA [St. Petersburg: RosNIIGT FMBA], 2015. - 34 p. (In Russ.)
12. Klinicheskiye rekomendatsii «Naruseniya obmena serosoderzhashchikh aminokislot (gomotsistinuriya)» [Clinical recommendations «Metabolic disorders of sulfur-containing aminoacids (homocystinuria).»], 2022. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/483_2 (in Russ.)
13. Martí-Carvajal A.J., Solà I., Lathyrus D., Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
14. Watson K.E. Lowering levels of lipids and homocysteine // Rev Cardiovasc Med . Fall. 2006;7(4):248–50.
15. Maclean K. Betaine treatment of cystathionine β -synthase-deficient homocystinuria; Does it work and can it be improved? Orphan Drugs Research and Reviews. 2012; 2(1):23 DOI: 10.2147/ODRR.S27597.
16. Kulesh A.A. Tserebral'nyy venoznyy tromboz i yego gemorragicheskiye oslozhneniya [Cerebral venous thrombosis and its hemorrhagic complications]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]. 2021;13(2):10–18. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-10-18> (In Russ.)
17. Treyer O.V. Patologicheskiye izmeneniya tvordoy mozgovoy obolochki pri cherepno-mozgovoy travme u lits s displaziyei soyedinitel'noy tkani. [Pathological changes in the dura mater during traumatic brain injury in individuals with connective tissue dysplasia]. Aktual'nyye voprosy sudebnoy meditsiny i ekspertnoy praktiki. Novosibirsk [Current issues of forensic medicine and expert practice. Novosibirsk, 2009 Issue. 15.] <http://journal.forens-lit.ru/node/160> (In Russ.)
18. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, profilaktike i lecheniyu trombozov u detey i podrostkov [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents]. М. 2015. 113 p. (In Russ.)
19. Aksenov D.V., Chusov K.P., Ryabkova M.G., et al. Tromboliticheskaya terapiya u novorozhdenno s massivnym arteriovenoznym trombozom. Opyt Morozovskoy detskoy gorodskoy klinicheskoy bol'nitsy [Thrombolytic therapy in the newborn with massive arteriovenous thrombosis. Experience of the Morozov Children's City Clinical Hospital]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 59–67. doi: 10.24411/2308-2402-2019-12005. (In Russ.)
1. Zhdanova L.V. Geneticheski determinirovannyye trombofilii v detskom vozraste [Genetically determined thrombophilias in childhood]. Vestnik buryatskogo gosudarstvennogo universiteta [The Buryat State University Bulletin]. 2015; 12:114–122. (In Russ.)
2. van Ommen C.H., Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. Front Pediatr. 2017; 5(50): 1–8. doi: 10.3389/fped.2017.00050
3. Celkan T., Dikme G. Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary? Turk Pediatri Ars. 2018; 53(1): 1–9. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.2586
4. Arnaez J., Arca G., Martín-Ancel A., Agut T., Garcia-Alix A. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia. Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24(1): 79–84. doi: 10.1177/1076029617736383
5. Obaid M., El-Menyar A., Asim M., Al-Thani H. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Vasc Health Risk Manag. 2020; 16: 75–85. doi: 10.2147/VHRM.S241649
6. Buchinskaya N.V., Isupova E.A., Kostik M.M. Gomotsistinuriya: literaturnyy obzor pisaniye klinicheskogo sluchaya [Homocystinuria: Literature Review and Clinical Case Description]. Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatric]. 2019;18(3):187–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2036>
7. Andrianova M.Yu., Roitman E.V., Isaeva A.N., Kolesnikova I.M., Nureyev M.V. Andrianova M.YU., Roitman Ye.V., Isayeva A.N., Kolesnikova I.M., Nureyev M.V. Patogeneticheskoye i klinicheskoye obosnovaniye kompleksnoy profilaktiki gipergomotsisteinemii [Pathogenetic and clinical rationale for complex prevention of hyperhomocysteinemia]. Arkhiv vnutrenney meditsiny [The Russian Archives of Internal Medicine]. 2014; 4(18): 32–38. (In Russ.) DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-4-32-38

References