

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И НАРУШЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

© Е.Ю. Коновалова, А.Е. Лаврова, М.В. Преснякова

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России,
Нижний Новгород, Россия

Цель. Оценить клиническое значение состояния эндотелия и агрегации тромбоцитов при развитии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом. **Материалы и методы.** Обследовано 35 пациентов (19 девочек, 16 мальчиков) от 3 до 17 лет. 1-ая группа (n=17) – дети со степенью фиброза F 0-2 по Metavir; 2-ая группа (n=18) – F 3-4 (по данным непрямой эластометрии). У детей 2-ой группы был диагностирован цирроз печени. Контрольная группа (n=15) – дети I или II групп здоровья. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции использовали эндотелин-1 и VWF. Концентрацию эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (тест-система «Endothelin 1-21»), VWF – на анализаторе гемокоагуляции ACL-TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием набора фактора Виллебранда. Количество тромбоцитов определяли с помощью гематологического анализатора Cell-Dyn 610 (Abbott Diagnostics, США), агрегационную активность тромбоцитов – на анализаторе агрегации тромбоцитов с использованием в качестве индуктора агрегации аденозинфосфат (1,25 мг/мл) и коллаген (2,0 мк/мл). **Результаты.** В анализируемой выборке детей с аутоиммунным гепатитом признаки формирования фиброза различной степени выявлены у ¾ обследованных. Пациенты 2-ой группы по сравнению с 1-ой имеют более агрессивное течение: в дебюте заболевания чаще выражены жалобы астеноневротического характера (p=0,021), проявления синдрома желтухи (p=0,014), чаще диагностируется печеночно-клеточная недостаточность (p=0,045) и осложнения заболевания: гиперспленизм (p=0,014), варикозное расширение вен пищевода (p=0,003). У всех детей с аутоиммунным гепатитом зарегистрированы признаки дисфункции эндотелия и повышения агрегационной активности тромбоцитов. Со степенью фиброза коррелируют концентрация эндотелина-1 (r=0,4; p=0,004), активность фактора Виллебранда (r=0,5; p<0,001), количество тромбоцитов (r=-0,5; p=0,003). **Выводы.** У детей с аутоиммунным гепатитом выявлены нарушения эндотелиального и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, коррелирующие с тяжестью патологического процесса. Определение концентрации эндотелина-1, активности фактора Виллебранда и количество тромбоцитов может быть использовано для оценки тяжести поражения печени при аутоиммунном гепатите у детей.

Ключевые слова: дети, фиброз, цирроз, эндотелий, тромбоциты, гемостаз.



ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PLATELET FUNCTION DISORDER IN HEMOSTASIS IN DEVELOPMENT OF HEPATIC FIBROSIS IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS

E.Y. Konovalova, A.E. Lavrova, M.V. Presnyakova

Research Medical University of Volga Region, Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To assess the clinical significance of the endothelial condition and platelet aggregation in the development of hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis. **Materials and Methods.** 35 patients aged from 3 to 17 years were studied, including 19 girls (54%) and 16 boys (46%). The 1st group consisted of 17 children with F 0-2 degree of fibrosis acc. to the Metavir score; the 2nd group consisted of 18 children with F 3-4 degree of fibrosis acc. to the Metavir score (based on the indirect elastometry data). In children of the 2nd group hepatic cirrhosis was diagnosed. The control group consisted of 15 children of I or II health group. Concentration of endothelin-1 in blood serum was determined by ELISA method (Endothelin-1 test-systm), and of VWF – on hemocoagulation analyzer ACL-TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, USA) using Willebrand factor kit. Quantity of platelets was determined using hematological analyzer Cell-Dyn 610 (Abbott Diagnostics, USA), aggregation capacity of platelets was assessed on platelet aggregation analyzer with use of adenosine phosphate (1.25 mg/mL) and collagen (2.0 mg/mL) as platelet aggregation inducers. **Results.** In the analyzed sample of children with autoimmune hepatitis ¾ had signs of the various-degree fibrosis formation. Patients of the 2nd group had a more aggressive course as compared to the 1st group: more asthenoneurotic complaints at the onset of disease ($p=0.021$), manifestations of the jaundice syndrome ($p=0.014$), more cases of hepatocellular insufficiency ($p=0.045$), complications of the disease: hypersplenism ($p=0.014$), varicose veins of the esophagus ($p=0.003$). All children with autoimmune hepatitis had signs of endothelial dysfunction and of enhanced platelet aggregation activity. The degree of fibrosis correlated with the concentration of endothelin-1 ($r=0.4$, $p=0.004$) and with activity of von Willebrand factor (VWF) ($r=0.5$, $p<0.001$) and with platelet count ($r=-0.5$, $p=0.003$). **Conclusions.** In children with autoimmune hepatitis the endothelial dysfunction and platelet disorders in the hemostasis system were revealed that correlated with the severity of the pathological process. Determination of endothelin-1 concentration, activity of von Willebrand factor and platelet count may be used to assess severity of liver pathology in children with autoimmune hepatitis.

Keywords: children, fibrosis, cirrhosis, endothelium, platelets, hemostasis.

Проблема аутоиммунного гепатита (АИГ) является актуальной и социально-значимой в педиатрии. Его частота в популяции европейских стран составляет 0,1-0,9 случаев на 100 000 населения в год, распространённость – 2,2-17 больных на 100 000 жителей. В структуре хронических заболеваний гепатобилиарной системы на долю АИГ приходится 10-20%. При этом, в течение последних двух десятилетий наблюдается заметное увеличение числа аутоиммунных заболеваний печени, в т.ч. у детей [1].

АИГ характеризуется агрессивным течением, особенно в детском возрасте. При отсутствии терапии патологический процесс достаточно быстро трансформируется в цирроз печени, который на момент постановки диагноза регистрируется у 36-78% детей [2]. При 5-10-кратном повышении активности трансаминаз и 2-кратном повышении уровня γ -глобулинов смертность у взрослых в течение 10 лет может составлять до 90% [3].

Поражение ткани печени влияет на процессы коагуляции, поскольку данный

орган играет центральную роль в системе гемостаза, являясь местом синтеза множества факторов свертывания и их ингибиторов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоэза. В связи с этим, нарушения данной системы при патологии печени носят комплексный и разнонаправленный характер, часто непредсказуемы и касаются всех звеньев гемостаза, в т.ч. тромбоцитарного [4]. Большая роль в поддержании баланса системы гемостаза принадлежит функциональному состоянию эндотелия. По данным И.А. Куркиной с соавт. (2014), при хронических заболеваниях печени локальная дисфункция эндотелия может вызвать развитие гиперкоагуляции топически, несмотря на лабораторные признаки системной гипокоагуляции [5]. Получены данные гистологических исследований, доказывающие, что нарушение кровообращения в органе приводит к вторичной печеночной деструкции, усилению фиброзированию и прогрессированию патологического процесса [6].

Эндотелий – активный эндокринный орган, представляющий собой однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечнососудистое «дерево». Он выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [7]. Прежде всего, нормальный эндотелий действует как мощная антикоагулянтная поверхность, которая не активирует белки свертывания крови и не привлекает к себе клеточные компоненты крови. Но после стимуляции или травмы эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность. Это происходит за счет синтеза или выделения многих прокоагулянтных веществ, включая фактор Виллебранда (VWF) и эндотелин-1 [8].

Обнажение субэндотелиальных структур в результате повреждение эндотелиальных клеток приводит к изменению морфологии тромбоцитов и увеличению их адгезивной и агрегационной способно-

сти [9]. Тромбоциты выполняют различные функции: 1) запуск немедленного гемостаза за счет адгезии и агрегации, что приводит к формированию тромбоцитарной пробки, 2) местное выделение вазоконстрикторов для уменьшения кровотока в пораженном участке, 3) катализ реакций гуморальной системы свертывания с образованием, в конечном счете, фибринового сгустка, 4) инициирование репарации тканей, 5) регулирование местной воспалительной реакции и иммунитета [8,10]. Таким образом, активация агрегации тромбоцитов с одной стороны поддерживает воспаление, а с другой – влияет на процессы тромбообразования в сосудистом русле, нарушая тем самым трофику органа и его функцию [11].

Исследования по изучению дисфункции эндотелия и агрегации тромбоцитов при патологии печени в большинстве своем посвящены взрослым пациентам с хроническими вирусным гепатитом и циррозом в их исходе. Научный и клинический интерес обусловлен отсутствием научных публикаций по данной теме у детей при АИГ и циррозе печени в исходе, а также роли этих нарушение в прогрессировании фиброза печени.

Целью работы явилось исследование клинического значения состояния эндотелия и агрегации тромбоцитов при развитии фиброза печени у детей с АИГ.

Материалы и методы

Функциональное состояние эндотелия и тромбоцитарное звено гемостаза было изучено у 35 пациентов 3-17 лет, из них 16 мальчиков, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ Института педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России и 15 условно здоровых детей. Работа выполнена в соответствии с Государственным заданием ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России на 2017-2019 гг., тема «Разработка методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения у детей в условиях острой и хронической гипоксии».

Все участники исследования были обследованы согласно медицинскому Стандарту специализированной медицинской помощи детям при АИГ. Диагноз АИГ был поставлен после исключения вирусного гепатита, холестатических, аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматоза, дефицита α 1-антитрипсина, токсических форм гепатита.

Забор крови для выполнения лабораторных тестов выполнялся утром, натощак, путем венепункции локтевой вены. В предшествующие исследованию 30 дней больные не получали препараты, влияющие на гемостаз. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции использовали эндотелин-1 и VWF. Определение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа, с использованием тест системы «Endothelin 1-21», активности VWF – на анализаторе гемокоагуляции ACL-TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием набора фактора фон Виллебранда.

Количество тромбоцитов определяли с помощью гематологического анализатора Cell-Dyn 610 (Abbott Diagnostics, США), агрегационную активность кровяных пластинок – на анализаторе агрегации тромбоцитов, с использованием в качестве индуктора агрегации аденозинфосфата (АТФ) в концентрации 1,25 мг/мл и коллагена – 2,0 мк/мл. В процессе исследования оценивали степень и скорость агрегации тромбоцитов.

Участники исследования были разделены на группы в зависимости от степени выраженности фиброза печени, оценка которого проводилась методом непрямо́й эластометрии на аппарате «Fibroscan» (Echosens, Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале Metavir от F0 до F4 методом магнитно-резонансной томографии (Siemens, 1,5 тесла), методом ультразвукового исследования (Prosond F 75). Шести пациентам была выполнена гепатобиопсия.

В 1-ую группу (n=17) вошли дети со степенью фиброза F 0-2 по Metavir по данным непрямо́й эластометрии печени на фоне АИГ. Возраст пациентов – 14,0 (11,0; 16,0) лет.

Во 2-ую группу (n=18) вошли дети со степенью фиброза F 3-4 по Metavir по данным непрямо́й эластометрии печени, у детей этой группы был диагностирован цирроз печени на фоне АИГ. Возраст пациентов – 13,5 (9,0; 15,0) лет.

Контрольную группу (n=15) составили дети, относящиеся к I или II группам здоровья. Возраст детей контрольной группы – 13,0 (10,0; 15,5) лет. Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, протокол №16 от 05.12.2017 г. Все участники исследования подписали Информированное согласие.

Для проверки статистических гипотез использовали: U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмена, критерий Фишера. Критическая величина уровня статистической значимости принята равной 0,05. Количественные данные представлены в виде медианы и первого, третьего квартиля (Me (Q1; Q3)), частоты наблюдения (в %). В скобках указаны абсолютные значения (n). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты и их обсуждение

Среди наблюдаемых детей с АИГ признаки формирования фиброза различной степени (F1-F4 по Metavir) по данным непрямо́й эластометрии печени были выявлены у $\frac{3}{4}$ обследованных: фиброз F1 – у 8 (23%) больных, F2 – у 1 (3%), F3 – у 7 (20%), F4 – у 11 (31%). Отсутствие фиброза (F0) было выявлено у 8 (23%) пациентов.

В 1-ую группу вошли пациенты без фиброза и с его начальными проявлениями (F0-F2 по Metavir). У 18 пациентов с фиброзом F3-F4 был диагностирован цирроз

печени, у 6 пациентов он был подтвержден гистологически. На этом основании они были объединены во 2-ую группу.

Средний показатель эластичности печени по данным эластометрии в 1-ой группе (F0-F2 по Metavir) составил 6,05 кПа (4,6;7,0), во 2-ой группе (F3-F4 по Metavir) – 14,4 кПа (13,1;21,8 кПа, $p<0,001$). По данным анамнеза, длительность периода с момента первых клинических проявлений (астеноневротический синдром, синдром желтухи, субфебрилитет, боли в животе) и до постановки диагноза была сопоставимой между 1-ой и 2-ой группами: в 1-ой группе данный период составил 7 (3;15) месяцев, во 2-ой группе – 8 (4;15) месяцев. Важно отметить, что в дебюте заболевания у 16 из 18 (88,9%) детей 2-ой группы жалобы астеноневротического характера были наиболее выражены и характеризовались слабостью, повышенной утомляемостью, лабильностью настроения, беспокойным сном, в то время как в 1-ой группе большинство детей (14 из 17; 82,4%) беспокоила лишь слабость и повышенная утомляемость ($p=0,021$). Фактически у каждого второго пациента (41,2%) 2-ой группы в дебюте заболевания был выраженный синдром желтухи (сочетание иктеричности кожи, склер, слизистой полости рта, потемнение мочи, светлый стул), в то время как в 1-ой группе данное сочетание симптомов не было отмечено ($p=0,014$).

При клиническом осмотре «малые печеночные» знаки преобладали во 2-ой группе: пальмарная эритема зафиксирована у всех детей данной группы (100%), «сосудистые» звездочки и выраженная венозная сеть передней брюшной стенки – у 18 из 22 (81,8%) детей, в то время как в 1-ой группе эти изменения были зарегистрированы у 4 из 17 (23,5%) и у 3 из 17 (17,6%) пациентов соответственно ($p=0,029$ и $p=0,025$).

По данным лабораторно-инструментального обследования, в 1-ой группе у большинства (11 из 17; 64,7%) детей преобладала минимальная степень биохимической активности (значения трансаминаз не превышали более чем в 3 раза верхнюю

границу нормы), в то время как во 2-ой группе у 8 из 18 (44,4%) детей отмечалась умеренная степень активности (значения трансаминаз превышали верхнюю границу нормы в 4-5 раз), а у 4 из 18 (22,2%) пациентов регистрировалась высокая степень биохимической активности (трансаминазы были повышены более чем в 10 раз). Существенно реже в 1-ой группе по сравнению со 2-ой была диагностирована печеночно-клеточная недостаточность – у 4 из 17 (23,5%) и 17 из 18 (94,4%) обследованных соответственно ($p=0,045$).

Осложнения: гиперспленизм (снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов) и также варикозное расширение вен пищевода, – в 1-ой группе не были диагностированы ни в одном случае. Во 2-ой группе проявления гиперспленизма выявлены у 8 из 18 (44,4%) детей ($p=0,014$), а варикозное расширение вен пищевода от 1-2 до 3-4 степени – у 11 из 18 (61,1%, $p=0,003$).

У обследованных 1-ой и 2-ой групп наблюдалось возрастание концентрации маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 – по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$ и $p<0,001$, соответственно), при этом во 2-ой группе его содержание было достоверно выше, чем в 1-ой ($p=0,03$, табл. 1). Подобные изменения зафиксированы в отношении еще одного показателя функционального состояния эндотелиальных клеток – VWF: в обеих группах отмечалось возрастание его активности, превышающее значения физиологической нормы ($p=0,01$ и $p<0,001$, соответственно), но при этом у пациентов 2-ой группы по сравнению с 1-ой его активность также была значительно выше ($p=0,005$, табл. 1).

Таким образом, у детей с АИГ дисфункция эндотелия максимально выражена при развитии цирроза печени. Полученные данные были подтверждены положительной корреляционной связью средней степени выраженности между степенью фиброза печени и маркерами дисфункции эндотелия – эндотелином-1 ($R=0,356$, $p=0,004$) и VWF ($R=0,605$, $p<0,001$).

Таблица 1

Показатели функционального состояния эндотелия и агрегации тромбоцитов у обследованных детей с аутоиммунным гепатитом

Показатель	Контроль, условно здоровые дети, n=15	Дети с АИГ	
		Группа 1, F 0-2 по Metavir, n=17	Группа 2, F 3-4 по Metavir, n=18
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,55 (0,22; 0,63)	0,87 (0,49; 1,74)*	1,67 (0,81; 5,08)*: **
VWF, %	76,6 (58,85; 105,4)	134,0 (111,0; 154,5)*	167,5 (148,0; 240,0)*: **
Тромбоциты, тыс./мкл	311,0 (266,0; 349,5)	246,3 (230,7; 254,75)*	215,0 (199,8; 237,1)*: **
Индуктор агрегации АДФ, степень, %	22,3 (14,8; 24,2)	51,95 (24,55; 61,95)*	53,1 (26,2; 69,1)*
Индуктор агрегации АДФ, скорость, %/мин	29,95 (17,8; 36,5)	36,9 (35,2; 48,2)*	39,6 (29,6; 55,0)*
Индуктор агрегации коллаген, степень, %	61,85 (55,4; 70,3)	77,6 (75,15; 86,85)*	71,6 (66,9; 85,7)*
Индуктор агрегации коллаген, скорость, %/мин	33,05 (18,5; 58,4)	61,4 (50,0; 67,4)	59,6 (52,4; 75,0)

Примечания: n – количество наблюдений, * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля; **: различия статистически значимы между группами 1 и 2

У всех пациентов с АИГ выявлено снижение количества тромбоцитов по сравнению с контролем (группа 1 – $p=0,002$, группа 2 – $p<0,001$). При этом, содержание мелких кровяных пластинок во 2-ой группе достоверно ниже, чем 1-ой ($p=0,003$, табл.1). Важно отметить, что снижение содержания тромбоцитов сопровождается увеличением плотности печени по данным непрямо́й фиброэластометрии ($R=-0,5$, $p=0,003$) и повышением маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 ($R=-0,528$, $p<0,001$) VWF ($R=-0,501$, $p<0,001$).

Определены положительные корреляционные взаимосвязи умеренной степени между маркерами эндотелиальной дисфункции, тромбоцитами и клиническими особенностями заболевания. Так, значения эндотелина-1 прямо взаимосвязаны с выраженностью в дебюте заболевания астено-невротического синдрома ($R=0,362$, $p=0,03$), желтушности кожи ($R=0,437$, $p=0,008$) и склер ($R=0,385$, $p=0,02$). VWF

прямо, а количество тромбоцитов обратно коррелируют с выраженностью сосудистых изменений, возникающих при хронических заболеваниях печени – «сосудистых звездочек» на лице в сочетании с расширением венозной сети на передней брюшной стенке ($R=0,486$, $p=0,004$ и $R=-0,576$, $p=0,031$ соответственно). Помимо этого, количество тромбоцитов обратно коррелирует с выраженностью таких осложнений патологического процесса, как гиперспленизм ($R=-0,567$, $p=0,001$) и варикозное расширение вен пищевода ($R=0,363$, $p=0,048$).

Исследование данных агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном показало, что у детей с АИГ отмечалось увеличение как степени, так и скорости агрегации не зависимо от стадии фиброза печени. Степень агрегации тромбоцитов при индукции АДФ у больных 1-ой и 2-ой групп значимо превышала аналогичный показатель у здоровых детей ($p=0,003$ и $p=0,004$ соответственно). Наряду с этим при индук-

ции АДФ была увеличена и скорость агрегации кровяных пластинок в обеих группах по сравнению с контрольными значениями ($p=0,008$ и $p=0,016$ соответственно). При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов коллагена у пациентов 1-ой и 2-ой групп по сравнению с контро-

лем зарегистрировано аналогичное возрастание и степени ($p<0,001$ и $p=0,021$ соответственно), и скорости агрегации ($p=0,021$ и $p=0,04$ соответственно, табл. 1). Выраженность агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном напрямую зависит от активности VWF (табл. 2).

Таблица 2

Анализ сопряженности между активностью фактора Виллебранда (VWF) и показателями агрегации тромбоцитов у обследованных детей (коэффициент Спирмена)

Показатели корреляции	Сила и статистическая значимость корреляционной связи
VWF/степень агрегации тромбоцитов с АДФ	$r=0,467$, $p=0,001$
VWF/скорость агрегации тромбоцитов с АДФ	$r=0,312$, $p=0,039$
VWF/степень агрегации тромбоцитов с коллагеном	$r=0,302$, $p=0,046$
VWF/скорость агрегации тромбоцитов с коллагеном	$r=0,366$, $p=0,016$

Примечания: r – сила корреляционной связи, p – статистическая значимость корреляционной связи

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, АИГ у детей характеризуется агрессивным течением. Первые жалобы и клинические проявления зачастую появляются уже на фоне глубокого поражения печени. Достаточно быстро, в среднем за 7-8 месяцев с момента первых клинических проявлений, формируются выраженные нарушения структуры печени, обусловленные разрастанием большого количества соединительной ткани. Лишь у 23% детей отсутствовали признаки фиброза печени, у остальной части пациентов – 77% зафиксированы различные степени фиброза от 1 до 4 по шкале Metavir.

У пациентов с АИГ были установлены лабораторные признаки поражения эндотелия – выявлено повышение в крови высокоспецифичных маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 и VWF.

Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделе-

нии регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. При «нормальной» функции эндотелия баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилатации, ингибиции ангиогенеза, антитромботического, противовоспалительного и антиоксидантного эффекта. При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ в виде избыточного синтеза прокоагулянтов: эндотелина-1 и VWF [7,8]. Высокие концентрации эндотелина-1 способствуют развитию стойкой вазоконстрикции, приводя к развитию ишемии, некрозу тканей, поддержанию воспалительного процесса в органе. В эксперименте доказано, что эндотелин-1 участвует в активации звездчатых клеток, способствуя тем самым повышенному отложению основных компонентов внеклеточного матрикса [12-14]. Согласно литературным данным у взрослых людей

с хроническим вирусным гепатитом и декомпенсированным циррозом вирусной этиологии отмечаются повышение значений эндотелина-1 и VWF [15]. Показано, что плазменный уровень VWF может быть повышен более чем в 10 раз при тяжелой циррозе печени у взрослых [16,17]. Полученные нами данные не противостоят литературным: у детей со сформированным циррозом печени в исходе АИГ, сопровождающегося умеренной и высокой степенью биохимической активности, печеночно-клеточной недостаточностью, гиперспленизмом, варикозным расширением вен пищевода значения маркеров нарушения функции эндотелия были повышены максимально.

Увеличение активности VWF способствует усилению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. Он относится к группе ранних тромборегуляторов, т.к. влияет на процесс тромбообразования еще до образования тромбина [18]. Полученные нами положительные корреляционные связи между активностью VWF и показателями агрегации тромбоцитов это подтверждают. У всех обследованных имеет место повышение степени и скорости агрегации при индукции АДФ и коллагеном. Однако, достоверно значимых различий между исследуемыми группами не получено. По-видимому, это связано с тенденцией к снижению количества тромбоцитов в обеих группах. Известно, что образование малых агрегатов при тромбоцитопении может не сказываться на светопропускании суспензии тромбоцитов при исследовании их агрегации, то есть приводит к занижению результатов исследования [19]. Как на начальных стадиях фиброза, так и при сформированном циррозе у детей с аутоиммунным поражением печени количество тромбоцитов имеет тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой. Однако содержание тромбоцитов в нашем исследовании в обеих группах остается в коридоре физиологической нормы. В исследованиях, участниками которых являлись взрослые паци-

енты с гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии, получены аналогичные данные в нарушении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в виде увеличения агрегации и активации тромбоцитов [20].

Важно отметить, что концентрация эндотелина-1, уровень тромбоцитов, активность VWF имеют важное клиническое значение при АИГ у детей. Согласно результатам нашего исследования, дети, у которых в дебюте заболевания имел место более выраженный астеноневротический синдром и синдром желтухи, в дальнейшем имеют более выраженную дисфункцию эндотелия и более тяжелую форму заболевания, характеризующуюся формированием цирроза печени, гиперспленизмом и варикозным расширением вен пищевода.

Выводы

1. Тяжелая форма аутоиммунного гепатита характеризуется в дебюте заболевания выраженным синдромом желтухи, комплексом жалоб астеноневротического характера, умеренно высокой степенью биохимической активности, печеночно-клеточной недостаточностью, быстрым формированием цирроза печени и осложнений (варикозное расширение вен пищевода, гиперспленизм) на фоне выраженной дисфункции эндотелия.

2. Дисфункция эндотелия (повышение концентрации эндотелина-1 и активности фактора фон Виллебранда) регистрируется у всех детей с аутоиммунным гепатитом и зависит от степени фиброза печени.

3. Изменение функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов) регистрируется у всех детей с аутоиммунным гепатитом и не зависит от степени фиброза печени.

4. Определение показателей функционального состояния эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда) и количество тромбоцитов могут быть рекомендованы для оценки тяжести поражения печени при аутоиммунном гепатите у детей.

Литература

1. Костырко Е.В., Шумилов П.В. Современные методы лечения детей с аутоиммунными заболеваниями печени // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12, №6. С. 679-685. doi:10.15690/pf.v12i6.1492
2. Кляритская И.Л., Шелихова Е.О., Семенихина Е.В. Диагностика аутоиммунного гепатита согласно рекомендациям EASL 2015 // Крымский терапевтический журнал. 2015. Т. 27, №4. С. 9-17.
3. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит // Клиническая медицина. 2013. Т. 91, №9. С. 57-61.
4. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? // *Clinical and molecular hepatology*. 2017. Vol. 23, №1. P. 13-21. doi:10.3350/cmh.2016.0110
5. Куркина И.А., Маевская М.В., Силаев Б.В., и др. Гиперкоагуляционный синдром у больных циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, №6. С. 36-44.
6. Mancuso A. The ischemic liver cirrhosis theory and its clinical implications // *Medical Hypotheses*. 2016. Vol. 94. P. 4-6. doi:10.1016/j.mehy.2016.06.008
7. Eelen G., De Zeeuw P., Treps L., et al. Endothelial Cell Metabolism // *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98, №1. P. 3-58. doi:10.1152/physrev.00001.2017
8. Шиффман Ф.Дж. Патология крови. М.: БИНОМ; 2017.
9. Malerba M., Nardin M., Radaeli A., et al. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients // *Expert Review of Hematology*. 2017. Vol. 10, №9 P. 821-832. doi:10.1080/17474086.2017.1353416
10. Holinstat M. Normal platelet function // *Cancer and Metastasis Reviews*. 2017. Vol. 36, №2. P. 195-198. doi:10.1007/s10555-017-9677-x
11. Козловский В.И., Ковтун О.М., Серпухова О.П., и др. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию // Вестник ВГМУ. 2013. Т. 12, №4. С. 79-91.
12. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
13. Poisson J., Lemoine S., Boulanger C., et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases // *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 66, №1. P. 212-227. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.009
14. Wereszczynka-Siemiakowska U., Swidnicka-Siergiejko A., Siemiakowski A., et al. Endothelin 1 and transforming growth factor- β 1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients // *Cytokine*. 2015. Vol. 76, №2. P. 144-151. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.025
15. Щёктова А.П., Котельникова Л.П., Мугатаров И.Н., и др. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии // *Фундаментальные исследования*. 2013. №5-2. С. 451-455.
16. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени // *Поликлиника*. 2015. №4-2. С. 20-26.
17. Wu H., Yan Sh., Wang G., et al. von Willebrand factor as a novel noninvasive predictor of portal hypertension and esophageal varices in hepatitis B patients with cirrhosis // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 50, №9. P. 1160-1169. doi:10.3109/00365521.2015.1037346
18. Папаян Л.П. Болезнь Виллебранда: структура и функция фактора Виллебранда, классификация, клиническая картина и основные принципы диагностики. Лекция // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2012. Т. 11, №4. С. 5-10.
19. Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilov I.Yu., et al. Platelet aggregation: the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension // *Thrombosis Research*. 1989. Vol. 54, №3. P. 215-223. doi:10.1016/0049-3848(89)90229-6
20. González-Reimers E., Quintero-Platt G., Martín-González C., et al. Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, №18. P. 4427-4437. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4427

References

1. Kostyrko EV, Shumilov PV. Contemporary Methods of Treating Children with Autoimmune Nephric Diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 12(6):679-85. (In Russ). doi:10.15690/pf.v12i6.1492
2. Klyaritskaia IL, Shelihova EO, Semehihina EV. Diagnosis of autoimmune hepatitis according to EASL Clinical Practice Guidelines 2015. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2015; 27(4):9-17. (In Russ).
3. Shvarts VYa, Nogaller AM. Autoimmune hepatitis. *Clinical Medicine*. 2013;91(9):57-61. (In Russ).
4. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clinical and Molecular Hepatology*. 2017;23(1):13-21. doi:10.3350/cmh.2016.0110
5. Kurkina IA, Mayevskaya MV, Silayev BV, et al. Hypercoagulation syndrome at liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;6:36-44. (In Russ).
6. Mancuso A. The ischemic liver cirrhosis theory and its clinical implications. *Medical Hypotheses*. 2016;94:4-6. doi:10.1016/j.mehy.2016.06.008
7. Eelen G, De Zeeuw P, Treps L, et al. Endothelial Cell Metabolism. *Physiological Reviews*. 2018; 98(1):3-58. doi:10.1152/physrev.00001.2017
8. Shiffman FDzh. *Patofiziologiya krovi*. Moscow: BINOM; 2017. (In Russ).

9. Malerba M, Nardin M, Radaeli A, et al. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients. *Expert Review of Hematology*. 2017;10(9):821-32. doi:10.1080/17474086.2017.1353416
10. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2017;36(2):195-8. doi:10.1007/s10555-017-9677-x
11. Kozlovsky VI, Kovtun OM, Seroukhova OP, et al. Methods of investigation and clinical significance of thrombocytes aggregation with emphasis on spontaneous aggregation of platelets. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2013;12(4):79-91. (In Russ).
12. Schiff ER, Sorrell MF, Mjeddrej WC. *Shiff's diseases of the liver*. 10th ed. Moscow: GJEOTAR-Media; 2012. (In Russ).
13. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(1):212-27. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.009
14. Wereszczynka-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, et al. Endothelin 1 and transforming growth factor- β 1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients. *Cytokine*. 2015;76(2):144-51. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.025
15. Schekotova AP, Kotelnikova LP, Mugatarov IN et al. Endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis in the presence of hepatobiliary pathology. *Fundamental Research*. 2013;5-2:451-5. (In Russ).
16. Kurkina IA, Maevskaya MV, Ivashkin VT. Hypercoagulation and thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Polyclinic*. 2015;4(2):20-6. (In Russ).
17. Wu H, Yan Sh, Wang G, et al. von Willebrand factor as a novel noninvasive predictor of portal hypertension and esophageal varices in hepatitis B patients with cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015;50(9):1160-9. doi:10.3109/00365521.2015.1037346
18. Papayan LP. Von Willebrand disease: Structure and function of von Willebrand factor, classification, clinical manifestations, and diagnosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2012; 11(4):5-10. (In Russ)
19. Gabbasov ZA, Popov EG, Gavrillov IYu, et al. Platelet aggregation: the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension. *Thrombosis Research*. 1989;54(3): 215-23. doi:10.1016/0049-3848(89)90229-6
20. González-Reimers E, Quintero-Platt G, Martín-González C, et al. Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World Journal Gastroenterology*. 2016;22(18): 4427-37. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4427

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России. [Financing of study. Budget of Research Medical University of Volga Region.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Коновалова Е.Ю. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, Лаврова А.Е. – концепция и дизайн исследования, редактирование, Преснякова М.В. – сбор и обработка материала, написание текста. [Participation of authors. E.Y. Konovalova – design of the study, acquisition and processing of the material, statistical processing, writing the text, A.E. Lavrova – concept and design of the study, editing, M.V. Presnyakova – acquisition and processing of the material, writing the text.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Коновалова Екатерина Юрьевна** – м.н.с. отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. [Ekaterina Yu. Konovalova – Junior Researcher of Department «Clinic of Gastroenterology and Metabolic disorders», Research Medical University of Volga Region, Nizhny Novgorod, Russia.]
SPIN: 4437-3176, ORCID ID: 0000-0003-1059-6293, Researcher ID: H-1099-2018. E-mail: ekaterinapashkina@yandex.ru

Лаврова Алла Евгеньевна – д.м.н., г.н.с. отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. [Alla E. Lavrova – MD, PhD, Leading Researcher of Department «Clinic of Gastroenterology and Metabolic disorders», Research Medical University of Volga Region, Nizhny Novgorod, Russia.]
SPIN: 1040-2836, ORCID ID: 0000-0002-0447-214X, Researcher ID: H-5209-2018.

Преснякова Марина Владимировна – к.б.н., с.н.с. лаборатории биохимии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. [**Marina V. Presnyakova** – PhD in Biological sciences, Senior Researcher of Department «Clinic of Gastroenterology and Metabolic disorders», Research Medical University of Volga Region, Nizhny Novgorod, Russia.] SPIN: 2188-3549, ORCID ID: 0000-0002-3951-9403, Researcher ID: H-4567-2018.

Цитировать: Коновалова Е.Ю., Лаврова А.Е., Преснякова М.В. Дисфункция эндотелия и нарушение тромбоцитарного звена гемостаза при развитии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №4. С. 500-510. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264500-510

To cite this article: Konovalova EY, Lavrova AE, Presnyakova MV. Endothelial dysfunction and platelet function disorder in hemostasis in development of hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2018;26(4):500-10. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264500-510

Поступила/Received: 13.04.2018

Принята в печать/Accepted: 12.12.2018