

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

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

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

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических данных и состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при хронических заболеваниях печени у детей и выявить дополнительные информативные диагностические критерии, отражающие тяжесть течения аутоиммунного гепатита (АИГ) и хронического вирусного гепатита С (ХВГС) у детей.

Материалы и методы. Обследован 91 пациент от 3 до 17 лет, из них: 60 детей с АИГ и 31 ребенок с ХВГС. Контрольная группа – 15 детей I и II групп здоровья. У всех пациентов была проведена оценка клинико-anamnestических данных, оценено состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Определяли концентрации эндотелина-1 и гомоцистеина, активность фактора Виллебранда, количество тромбоцитов и их агрегационную активность.

Результаты. АИГ характеризуется более агрессивным течением по сравнению с ХВГС, что проявляется клиническими признаками тяжелого поражения печени, значительными биохимическими изменениями и высокой частотой формирования фиброза в первые два года. У всех детей были выявлены нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, взаимосвязанные с основными клинико-лабораторными синдромами, отражающими тяжесть заболеваний печени. Для АИГ характерна более высокая концентрация гомоцистеина ($p=0,007$) и активность фактора Виллебранда ($p=0,037$) по сравнению с ХВГС.

Выводы. У детей с ХВГС в первые 10 лет заболевания не характерны признаки тяжелого поражения печени, однако имеются нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся гиперагрегацией тромбоцитов и дисфункцией эндотелия. АИГ у детей характеризуется агрессивным течением и более выраженными отклонениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза по сравнению с ХВГС. Патология сосудисто-тромбоцитарного гемостаза тесно взаимосвязана с рядом клинико-лабораторных синдромов при АИГ и ХВГС, отражающих тяжесть заболевания.

Ключевые слова: вирусный гепатит С; аутоиммунный гепатит; фиброз печени; дисфункция эндотелия; педиатрия.

CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND ANAMNESTIC DATA AND OF CONDITION OF PRIMARY HEMOSTASIS IN CHRONIC DISEASES OF LIVER IN CHILDREN

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

Privolzhsk Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To perform a comparative analysis of clinical and anamnesic data and of the condition of primary hemostasis in chronic liver diseases in children and to identify additional informative



diagnostic criteria that reflect severity of the course of autoimmune hepatitis (AIH) and chronic viral hepatitis C (CVHC) in children.

Materials and Methods. 91 Patients from 3 to 7 years old were examined, of them: 60 children with AIH and 31 children with CVHC. The control group included 15 children of I and II health groups. In all the patients the clinic-anamnestic data and the condition of the primary hemostasis were evaluated. Concentrations of endothelin-1 and homocysteine, activity of Willebrand factor, amount of platelets and their aggregation activity were determined.

Results. AIH is characterized by a more aggressive course as compared to CVHC manifested by clinical signs of a severe liver damage, significant biochemical changes and a high rate of fibrosis within the first two years. In all the children there were found disorders in the primary hemostasis interrelated with the main clinical and laboratory syndromes reflecting the severity of the liver damage. AIH is characterized by a higher concentration of homocysteine ($p=0.007$) and of the activity of Willebrand factor ($p=0.037$) in comparison with CVHC.

Conclusions. Signs of a severe liver damage are not characteristic of children with CVHC in the first 10 years of the disease, however, disorders of the primary hemostasis are present characterized by hyperaggregation of platelets and by endothelial dysfunction. AIH in children is characterized by aggressive course and more pronounced deviations of the primary hemostasis in comparison with CVHC. In AIH and CVHC, the pathology of the primary hemostasis is closely related to some clinical-laboratory symptoms that reflect severity of the disease.

Keywords: *viral hepatitis C; autoimmune hepatitis; liver fibrosis; endothelial dysfunction; pediatrics.*

Хронические заболевания печени (ХЗП) у детей являются одной из актуальных проблем современной педиатрии, их частота в последние годы нарастает, а клинические проявления характеризуются тяжелым течением, неблагоприятным прогнозом и ранней инвалидизацией пациентов [1].

Одной из наиболее распространенных патологий среди ХЗП как у взрослых, так и у детей является хронический вирусный гепатит С (ХВГС). В педиатрической популяции насчитывается более 11 миллионов пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Более высокая распространенность ХВГС в детской популяции зарегистрирована в странах с низким социально-экономическим статусом (1,8-5%), в развитых странах этот показатель составляет 0,05-0,36% [2].

Опасным и тяжелым хроническим заболеванием печени является аутоиммунный гепатит (АИГ), который относится к редким заболеваниям, распространенность его варьирует от 2,2 до 17 случаев на 100000 населения, однако среди всех ХЗП на долю АИГ приходится 10-23% [3,4].

В патогенезе ХЗП и прогрессировании фиброза печени вплоть до цирроза большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных синусоидов и эндотелиальной дисфункцией [5]. Помимо этого, имеются данные о том, что в основе прогрессирования хронической патологии печени лежит нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – ишемия и тромботические окклюзии мелких и крупных сосудов гепатобилиарной системы [6,7].

Наиболее частым проявлением патологии тромбоцитарного звена гемостаза при хронических заболеваниях печени является снижение количества тромбоцитов в периферической крови. Среди всех причин тромбоцитопении выделяют основную – повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке в результате спленомегалии. По данным литературы, при циррозе печени в селезенке может находиться до 90% кровяных пластинок [8,9]. Альтернативные механизмы, объясняющие снижение количества тромбоцитов, включают эндо-

генную интоксикацию тромбоцитарного роста костного мозга, влияние вирусов на тромбоцитопоз, сниженную выработку тромбопоэтина в печени, нарушение кроветворения, вызванное недостатком витаминов и питательных веществ, а также потребление клеток при развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [10,11]. Дополнительным механизмом тромбоцитопении при гепатопатиях является повышенный распад тромбоцитов, связанный с выработкой антитромбоцитарных антител, что способствует сокращению времени жизни клеток [12]. Однако, помимо снижения количества тромбоцитов при заболеваниях печени встречается также нарушение их агрегационной активности. Процесс агрегации кровяных пластинок сопровождается высвобождением из гранул биологически активных веществ (аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, ионы кальция, тромбоцитарный фактор IV, β -тромбоглобулин, фибриноген, фибронектин, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста гепатоцитов), которые, как доказано в эксперименте, играют решающую роль в регенерации печени после частичной ее резекции, вызывая пролиферацию гепатоцитов [13] и способствуют снижению прогрессирования фиброза печени за счет инактивации звездчатых клеток [14]. Активация агрегации тромбоцитов, с одной стороны, поддерживает воспаление, а с другой стороны, влияет на процессы тромбообразования в сосудистом русле, нарушая тем самым трофику органа и его функции [14].

Эндотелий – активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный вместе с сосудами по всем тканям. Он выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. При нарушении его функции или структуры резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ, что является предиктором различных заболеваний [15].

Наиболее информативными марке-

рами дисфункции эндотелия и протромбогенными факторами являются эндотелин-1, фактор Виллебранда (VWF) и гомоцистеин. По данным литературы, при заболеваниях печени их синтез изменяется, максимально усиливаясь при циррозе печени и коррелируя с тяжестью заболевания и портальной гипертензией. Это способствует повышению тромбогенности сосудистой стенки путем повышения агрегации тромбоцитов, содействуя тем самым поддержанию ишемии, некроза печеночной ткани и прогрессированию патологического процесса в печени [16-18].

Исследования по изучению состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при ХЗП в большинстве своем посвящены взрослым пациентам. Научный и клинический интерес обусловлен отсутствием научных публикаций по данной теме у детей, а также клиническом значении этих нарушений в прогрессировании заболевания.

Цель – провести сравнительный анализ клиничко-anamнестических данных и состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при хронических заболеваниях печени у детей с аутоиммунным гепатитом и хроническим вирусным гепатитом С, выявить дополнительные информативные диагностические критерии, отражающие тяжесть течения заболеваний.

Материалы и методы

Данное исследование является открытым, неконтролируемым, нерандомизированным, ретроспективным, одноцентровым. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, протокол №16 от 05.12.2017 г. Все процедуры соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации 1964 г. Законные представители всех участников исследования подписывали информированное согласие.

В основу работы положены клинические наблюдения за 91 ребенком в возрасте от 3 до 17 лет, из них: 60 детей с АИГ и 31 ребенок с ХВГС.

При клиническом обследовании детей осуществлялся тщательный сбор жалоб, физикальное обследование, биохимический анализ крови с определением концентрации: трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминостансферазы (АсАт)), отражающих цитолиз гепатоцитов, лабораторных показателей характерных для синдрома холестаза (билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза), мезенхимально-воспалительного синдрома (тимоловая проба, γ -глобулин), синдрома печеночно-клеточной недостаточности (холинэстераза, альбумин), определяли концентрацию эндогенного нейротоксина – аммиака.

Диагноз АИГ был поставлен пациентам после исключения вирусного гепатита, холестатических аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматоза, дефицита α 1-антитрипсина, токсических форм гепатита. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе TECAN SURISE-BASIC (Австралия) определяли концентрации аутоантител, играющих патогенетическую роль в развитии АИГ: антитела к микросомам (1-типа) печени и почек (LKM-1), к цитозольному антигену (1 типа) печени (LC-1), к растворимому антигену печени (SLA/LP) (реактивы AESKU.INC, Германия), к двуспиральной ДНК (анти-DsDNA), антинуклеарные антитела (ANA screen), а также антимитохондриальные антитела подтип M2 (AMA-M2) (реактивы ORGENITEC, Германия). Была проведена бальная оценка АИГ по шкале, одобренной в 2018 г. Европейским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) [19]. У всех пациентов было более 7 баллов.

Для верификации диагноза ХВГС определяли серологические маркеры вируса гепатита С (HCV). В сыворотке крови оценивали суммарные а/HCV и антитела к структурным и неструктурным белкам HCV (a/cor IgG, a/cor IgM, a/NS3 IgG, a/NS3 IgM, a/NS4 IgG, a/NS4 IgM, a/NS5 IgG, a/NS5 IgG) методом иммунофермент-

ного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-HCV», «ДС-ИФА-АНТИ-HCVc-M», «ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-G», «ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-M» (НПО Диагностические системы, Россия). Выявление РНК HCV в сыворотке крови проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы (Ампли Сенс-200 HCV-240/440-ВКО, Россия) и генотипирования HCV (Ампли Сенс-50-R, Россия).

Инструментальную оценку степени фиброза печени изменений проводили на аппарате «Fibroscan» (Echosens, Франция) с разграничением стадии по шкале Metavir от F0 до F4. При проведении непрямой эластометрии печени оценивается скорость распространения импульсных низкочастотных ультразвуковых колебаний в ткани печени, эластичность которой зависит от выраженности фиброза. Полученную величину выражали в килопаскалях (кПа). Дополнительно фиброзно-цирротические изменения в печени оценивали методом магнитно-резонансной томографии (Siemens, 1,5 тесла), методом ультразвукового исследования (Prosond F 75). У 20% детей с АИГ (12 из 60) была выполнена гепатобиопсия с последующим морфологическим исследованием.

С целью определения функционального состояния эндотелия оценивали содержание эндотелина-1, гомоцистеина и активность VWF. Определение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови осуществлялось методом ИФА, с использованием тест системы «Endothelin 1-21». Концентрация гомоцистеина и активность VWF определяли на анализаторе гемостаза ACL-TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием стандартных наборов. Количество тромбоцитов определяли с помощью гематологического анализатора Cell-Dyn 610 (Abbott Diagnostics, США). Изучение агрегационной активности кровяных пластинок проводили на анализаторе агрегации тромбоцитов с использованием в качестве индуктора агрегации АДФ в концентрации 1,25 мкг/мл и коллагена – 2,0 мг/мл. В

процессе исследования оценивали степень и скорость агрегации тромбоцитов.

Кровь для выполнения лабораторных тестов бралась утром, натощак, путем венепункции локтевой вены. В предшествующие исследованию 30 дней больные не получали препараты, влияющие на систему гемостаза.

На основании проведенного комплексного клиничко-диагностического исследования пациенты были разделены на 2 основные группы:

1-ая группа (n=60) – дети с АИГ. Возраст пациентов 13 (9; 15) лет, 32 девочки (53%) и 28 мальчиков (47%).

2-ая группа (n=35) – дети ХВГС. Возраст пациентов 10 (6; 14) лет, 17 девочек – (55%) и 14 мальчиков – (45%).

Также была набрана *контрольная группа (n=15)* – дети, относящиеся к I и II группам здоровым (возраст 13 (10; 15) лет).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Оценка характера распределения массивов данных на нормальность выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что распределение значений изучаемых показателей во всех анализируемых группах отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Для проверки статистических гипотез использовали: U-критерий Манна-Уитни, χ^2 -квадрат, коэффициент корреляции Спирмена. Частота наблюдений представлена в %, далее указаны абсолютные значения. Количественные данные представлены в виде: медианы, первого и третьего квартиля Me (Q1; Q3). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно данным первичной документации, медиана возраста дебюта АИГ у детей 1-й группы составляла – 10 (5; 12) лет, а длительность заболевания на момент включения в исследование – 2 (1; 4) года, тогда как медиана длительности заболевания во 2-й груп-

пе составляла – 10 (6; 14) лет ($p < 0,001$).

При изучении клинических данных установлено, что все дети обеих основных групп предъявляли жалобы астено-невротического характера: слабость, повышенная утомляемость, лабильность настроения, беспокойный сон, сниженный аппетит ($p=1,0$). Боли в животе беспокоили в 1-й группе 92% (55 из 60) детей, во 2-й группе – 89% (27 из 31, $p=0,489$). Проявления диспепсии (изжога, тошнота, отрыжка) были зарегистрированы у 31% (19 из 60) и 30% (9 из 31) детей 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,797$). Частые носовые кровотечения достоверно чаще беспокоили детей в 1-й группе (27%, 16 из 60 детей) по сравнению со 2-й группой (6%, 2 из 31 ребенка, $p=0,030$).

При объективном осмотре у всех участников исследования был выражен синдром интоксикации: бледно-серый цвет кожи и периорбиткулярные тени ($p=1,000$). Экхимозы достоверно чаще отмечались у детей 1-й группы (42%, 25 из 60 детей) по сравнению со 2-й (10%, 3 из 31 ребенка, $p=0,002$). При клиническом осмотре «малые печеночные» знаки преобладали в 1-й группе: пальмарная эритема зафиксирована у 60% (36 из 60) детей данной группы, «сосудистые» звездочки и выраженная венозная сеть передней брюшной стенки у 48% (29 из 60), в то время как в 1-й группе эти изменения не были зарегистрированы ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Гепатомегалия регистрировалась чаще у детей в 1-й группе (95%, 57 из 60 детей) по сравнению со 2-й (70%, 22 из 31 пациента, $p=0,002$). Спленомегалия была выявлена у 45% (27 из 60 детей) в 1-й группе, тогда как во 2-й не была зафиксирована ни у одного пациента ($p < 0,001$).

Данные биохимического профиля детей 1-й и 2-й групп представлены в таблице 1. Согласно представленным изучаемые биохимические показатели у детей 2-й группы оставались в коридоре физиологической нормы, в то время как в 1-й группе отмечался синдром цитолиза минимальной степени, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, мезинхимально-воспалительный синдром, нарушение детоксицирующей функции печени.

Таблица 1

**Биохимические показатели функционального состояния печени
у обследованных детей (Me (Q1; Q3))**

Показатели	Здоровые дети	Группа 1 (АИГ)	Группа 2 (ХВГС)	Р
п	15	60	31	-
АлАт, ед./л	20,0 (14,6; 25,4)	66,1 (16,1; 432,1)	33,9 (17,7; 56,9)	p₁<0,001 p₂<0,001 p₁₋₂=0,002
АсАт, ед./л	9,9 (6,0; 14,0)	56,8 (22,3; 324,4)	32,2 (21,1; 55,8)	p₁<0,001 p₂<0,001 p₁₋₂=0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	9,9 (4,6; 12,4)	13,7 (6,1; 35,4)	10,7 (5,7; 21,7)	p₁=0,014 p₂=0,194 p₁₋₂=0,239
Билирубин прямой, мкмоль/л	1,8 (1,2; 2,9)	3,705 (1,6; 14,9)	2,3 (1,3; 6,6)	p₁<0,001 p₂=0,152 p₁₋₂=0,003
Щелочная фосфатаза, ед./л	198 (124; 256)	215 (87; 520)	214 (113; 302)	p₁=0,642 p₂=0,616 p₁₋₂=0,892
γ-глутамилтрансфераза, ед./л	9,4 (5,6; 12,3)	38,3 (12,1; 146,2)	14,1 (8,7; 43,2)	p₁<0,001 p₂=0,007 p<0,001
Тимоловая проба, ед.	2,0 (2,0; 3,0)	9,6 (2,2; 26,4)	2,4 (1,1; 10,3)	p₁<0,001 p₂=0,792 p₁₋₂<0,001
γ-глобулины, %	15,6 (12,3; 18,5)	19,6 (14,4; 30,5)	17,7 (13,9; 20,6)	p₁=0,001 p₂=0,014 p₁₋₂=0,069
Альбумин, %	56,6 (55,1; 62,1)	53,2 (40,2; 59,4)	57,8 (52,9; 60,3)	p₁=0,004 p₂=0,364 p₁₋₂=0,029
Холинэстераза, ед./л	7641 (5992; 9999)	7207 (3961; 10392)	10177 (8277; 12913)	p₁=0,333 p₂=0,064 p₁₋₂<0,001
Аммиак, мкмоль/л	14 (10; 25)	46 (21; 67)	26 (19; 33)	p₁<0,001 p₂=0,232 p₁₋₂<0,001

Примечание: п – число наблюдений, p₁ и p₂ – уровень статистической значимости между здоровыми детьми и группами 1 и 2 соответственно, p₁₋₂ – уровень статистической значимости между группами 1 и 2

Среди обследованных детей 2-й группы генотип вируса гепатита С 1b был выявлен у большинства детей (22 из 31 ребенка, 71%), генотип 3a – у 9 из 31 пациентов (29%). Эти результаты не противоречат литературным данным – известно, что генотип 1 является наиболее распространенным во всем мире, вторым по частоте является генотип 3 [2]. Степень виремии у всех участников исследования расценивалась как высокая и медиана составляла – 2,8x10⁵ (9,8x10⁴; 9,8x10⁵) МЕ/мл.

По данным непрямо́й фиброэластометрии печени, у 20% (12 из 60) детей 1-й группы фиброза выявлено не было, у оставшихся 80% (48 из 60) были диагностированы фиброзно-цирротические изменения печени, а именно: у 23% (14 из 60) детей – фиброз F1 по Metavir, у 5% (3 из 60) – F2, у 8% (5 из 60) – F3, у 43% (26 из 60) больных – F4. По данным гепатобиопсии, у 81% (9 из 12) детей 1-ой группы степень фиброза соответствовала F3-F4, у 19% (3 из 12) пациентов – F1-F2. Во 2-й группе фиб-

роз печени, соответствующий F1 по данным непрямо́й эластометрии были зафиксированы лишь у 3% (1 из 31) детей, что значительно реже, чем в 1-й группе ($p < 0,001$).

При изучении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у всех участников исследования были выявлены нарушения (табл. 2). В обеих группах содержание тромбоцитов оставалось в коридоре физиологической нормы, но при этом значения были достоверно ниже контроля. У всех детей при изучении агрегационной активности тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) и коллагеном было выявлено ее нарушение. Степень и скорость

агрегации тромбоцитов при индукции АДФ в обеих группах превышала аналогичный показатель у здоровых детей. При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов коллагена в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем также было зарегистрировано возрастание и степени, и скорости агрегации. Увеличение концентрации эндотелина-1, гомоцистеина и активности VWF по сравнению с контрольными значениями отмечалось в обеих группах. При этом, у детей в 1-й группе концентрация гомоцистеина и активность VWF достоверно превышала аналогичные показатели во 2-й группе (табл. 2).

Таблица 2

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у обследованных детей (Me (Q1; Q3))

Показатели	Здоровые дети	Группа 1 (АИГ)	Группа 2 (ХВГС)	Р
n	15	60	31	-
Тромбоциты, $10^9/л$	311,0 (266,0; 349,0)	234,3 (212,4; 247,4)	239,9 (222,3; 542,6)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} = 0,211$
Степень агрегации тромбоцитов (индуктор АДФ), %	22,3 (14,8; 24,2)	54,8 (26,2; 66,0)	33,9 (17,5; 61,1)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,017$ $p_{1-2} = 0,175$
Скорость агрегации тромбоцитов (индуктор АДФ), %/мин	29,95 (17,8; 36,5)	38,8 (34,8; 55,0)	45,2 (33,6; 52,2)	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,017$ $p_{1-2} = 0,935$
Степень агрегации тромбоцитов (индуктор коллаген), %	61,85 (55,4; 70,3)	75,2 (67,1; 85,7)	80,8 (73,5; 92,4)	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,063$ $p_{1-2} = 0,302$
Скорость агрегации тромбоцитов (индуктор коллаген), %/мин	33,05 (18,5; 58,4)	59,6 (34,8; 70,2)	54,0 (32,4; 85,0)	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,761$ $p_{1-2} = 0,825$
Гомоцистеин, мкмоль/л	4,5 (3,5; 5,9)	10,8 (8,9; 14,9)	7,5 (6,2; 9,7)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} = 0,007$
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,55 (0,22; 0,63)	1,44 (0,60; 2,40)	1,03 (0,90; 1,40)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} = 0,725$
VWF, %	76,6 (58,85; 105,4)	153,3 (125,0; 140,0)	126,6 (130,0; 161,0)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_{1-2} = 0,037$

Примечание: n – число наблюдений, p_1 и p_2 – уровень статистической значимости между здоровыми детьми и группами 1 и 2 соответственно, p_{1-2} – уровень статистической значимости между группами 1 и 2

Анализ сопряженности между показателями, отражающими состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, и ос-

новными клинико-лабораторными синдромами при хронических заболеваниях печени показал ряд взаимосвязей (табл. 3).

Так, в 1-й группе увеличение концентраций АлАт и АсАт напрямую связано с ростом активности VWF, степенью агрегации тромбоцитов при индукции АДФ и обратно взаимосвязано с содержанием тромбоцитов. Рост концентрации γ -глутамилтрансферазы находился в прямой, а холинэстеразы – в обратной корреляционной связи с активностью VWF. Увеличение плотности печени, выраженное в кПа (по данным непрямо́й фиброэластометрии печени) было напрямую связано с активностью VWF, концентрацией эндотелина-1 и

обратно – с содержанием тромбоцитов. Степень фиброза по шкале Metavir по данным гепатобиопсии была тесно взаимосвязана с активностью VWF.

При ХВГС увеличение степени вирусемии сопровождалось снижением содержания тромбоцитов и увеличением степени их агрегации при использовании в качестве индуктора АДФ и коллагена. Взаимосвязи между показателями биохимического профиля, маркерами фиброза печени и маркерами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей 2-й группы выявлены не были.

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и основными клинико-лабораторными синдромами при хронических заболеваниях печени (метод Спирмена)

Показатели в рамках клинико-лабораторных синдромов основного заболевания	Показатели системы гемостаза	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Аутоиммунный гепатит			
АлАт	VWF	0,576	p<0,001
	Степень агрегации тромбоцитов (индуктор АДФ)	0,355	p=0,031
	Тромбоциты	-0,380	p=0,035
АсАт	VWF	0,475	p=0,007
	Степень агрегации тромбоцитов (индуктор АДФ)	0,362	p=0,023
	Тромбоциты	0,359	p=0,047
γ -глутамилтрансфераза	VWF	0,509	p=0,002
Холинэстераза	VWF	-0,412	p=0,022
Плотность печени по данным непрямо́й эластометрии, кПа	VWF	0,556	p=0,001
	Эндотелин-1	0,364	p=0,020
	Тромбоциты	-0,466	p=0,004
Степень фиброза по шкале Metavir по данным гепатобиопсии	VWF	0,730	p=0,025
Хронический вирусный гепатит С			
Степень вирусемии	Тромбоциты	-0,522	p=0,011
	Степень агрегации тромбоцитов (индуктор АДФ)	0,473	p=0,023
	Степень агрегации тромбоцитов (индуктор коллаген)	0,423	p=0,044

Согласно литературным данным, для преобладающего большинства детей с ХВГС характерно бессимптомное течение или редкие неспецифические клинические симптомы (астения, диспепсия) с нормальной или субнормальной активностью сывороточных аминотрансфераз [2], в то время

как АИГ в большинстве случаев характеризуется агрессивным развитием патологии, с высокой частотой формирования цирроза печени [4]. Полученные нами данные не противоречат литературным. Так, согласно результатам проведенного исследования, в клинической картине АИГ и ХВГС отсут-

ствуется патогномичная симптоматика: независимо от длительности хронического поражения печени у детей отмечались проявления астено-невротического синдрома (слабость, повышенная утомляемость, лабильность настроения, беспокойный сон, сниженный аппетит). С одинаковой частотой в обеих группах регистрировались абдоминально-болевогой и диспептический синдромы, синдром интоксикации. При этом, несмотря на сравнительно меньшую продолжительность АИГ, именно в этой группе чаще регистрировались признаки геморрагического синдрома в виде частых носовых кровотечений и экхимозов, а также признаки тяжелого поражения печени: печеночные ладони, «сосудистые звездочки», гепато- и спленомегалия.

В биохимическом профиле при ХВГС в первые 10 лет заболевания не смотря на высокую степень виремии не возникало значимых отклонений. Также за этот период при ХВГС не сформировался фиброз печени, что подтверждает литературные данные о медленном развитии патологического процесса при данном заболевании [2], в то время как при АИГ были выявлены отклонения по всем биохимическим синдромам, отражающих тяжесть течения гепатита (синдром цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимально-воспалительный синдром, нарушение детоксицирующей функции печени), а также был определен высокий процент (80% (48 из 60) детей) формирования фиброзно-цирротических изменений печени.

Полученные данные свидетельствуют о существенных нарушениях сосудистотромбоцитарного звена системы гемостаза и их взаимосвязи с основными клинико-лабораторными синдромами у детей с АИГ и ХВГС. В обеих группах были выявлены изменения протромбогенной направленности, а именно отмечалась значительная дисфункция эндотелия и гиперагрегация тромбоцитов. Также в обеих группах были повышены концентрации эндотелина-1, гомоцистеина, активность VWF, скорость и степень агрегации кровяных пластинок с такими индукто-

рами как АДФ и коллаген. При этом важно отметить, что *при АИГ дисфункция эндотелия была более выраженной, чем при ХВГС*. Содержание тромбоцитов в обеих группах оставалось в коридоре физиологической нормы, но было ниже контрольных значений. Можно предположить, что по мере прогрессирования заболевания будет отмечаться их дальнейшее снижение. Данные литературы подтверждают тот факт, что при ХЗП регистрируется дисфункция эндотелия, а при длительном течении патологии (как правило, у взрослых пациентов) развивается тромбоцитопения, не характерная для детей [5,6]. Исследования, посвященные изучению функциональной активности тромбоцитов при заболеваниях печени противоречивы. В одних работах продемонстрировано угнетение агрегации кровяных пластинок [20], в других (в т.ч. и в нашей) – повышение агрегационной активности тромбоцитов на фоне дисфункции эндотелия [16-17].

Корреляционный анализ между основными клинико-лабораторными синдромами при АИГ и ХВГС и показателями сосудистотромбоцитарного гемостаза позволил выявить дополнительные информативные диагностические критерии, отражающие тяжесть заболевания. При АИГ рост синдрома цитолиза напрямую связан с увеличением активности VWF, степени агрегации тромбоцитов при индукции АДФ и обратно – с содержанием кровяных пластинок. Увеличение выраженности синдромов холестаза, печеночно-клеточной недостаточности связано с активностью маркера дисфункции эндотелия – VWF, увеличение активности которого, в свою очередь, наряду с ростом концентрации эндотелина-1 и тромбоцитопенией, связано с увеличением плотности печени. При ХВГС по мере увеличения вирусной нагрузки отмечается снижение содержания тромбоцитов на фоне увеличения степени их агрегации (индуктор – АДФ и коллаген).

Выводы

1. Аутоиммунный гепатит и хронический вирусный гепатит С у детей не имеют специфической симптоматики. Для детей с хроническим вирусным гепатитом С в пер-

вые 10 лет заболевания не характерны признаки тяжелого поражения печени, тогда как аутоиммунный гепатит характеризуется агрессивным течением, проявляющимся клиническими симптомами тяжелого поражения печени, значительными изменениями в биохимическом профиле и высоким процентом формирования фиброза печени в первые 2 года заболевания.

2. У детей при аутоиммунном гепатите и хроническом вирусном гепатите С отмечается нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся выраженной дисфункцией эндотелия, гиперагрегацией тромбоцитов. При этом, при аутоиммунном гепатите дисфункция эндотелия носит более выраженный характер, чем при хроническом вирусном гепатите С в первые 10 лет заболевания.

3. Патология сосудисто-тромбоцитарного гемостаза тесно взаимосвязана с основными клинико-лабораторными синдромами аутоиммунного гепатита (синдром цитолиза, холестиаза, печеночно-клеточной недостаточности, степень фиброза) и хронического вирусного гепатита С (степень виремии), что косвенно позволяет оценить тяжесть течения заболевания.

4. Наиболее информативными лабораторными тестами, свидетельствующими о тяжести течения патологического процесса при аутоиммунном гепатите, являются: активность VWF, концентрация эндотелина-1, содержание тромбоцитов и степень их агрегации с индуктором АДФ, – а при хроническом вирусном гепатите С: содержание тромбоцитов и степень их агрегации с индукторами АДФ и коллагеном.

Литература

1. Della Corte C., Mosca A., Vania A., et al. Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016. Vol. 10, №2. P. 255-265. doi:10.1586/17474124.2016.1129274
2. Вольнец Г.В., Потапов А.С., Скворцова Т.А. Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2014. №11-12. С. 46-53. doi:10.15690/vramn.v69i11-12.1182
3. Enomoto H., Nishiguchi Sh. Similarities and Differences in Autoimmune Hepatitis Epidemiology between East and West: Autoimmune Hepatitis in East Asia, Southeast Asia, and South Asia // *Inflammatory Intestinal Diseases*. 2017. Vol. 1, №4. P. 150-158. doi:10.1159/000454879
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // *Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 63, №4. P. 971-1004. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.030
5. Sun L.J., Yu J.W., Shi Y.G., et al. Hepatitis C virus core protein induces dysfunction of liver sinusoidal endothelial cell by down-regulation of silent information regulator 1 // *Journal of Medical Virology*. 2018. Vol. 90, №5. P. 926-935. doi:10.1002/jmv.25034
6. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. Т. 60, №8. С. 40-44.
7. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени // *Поликлиника. Гастроэнтерология*. 2015. №4-2. С. 20-26.
8. Boyer T.D., Habib Sh. Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? // *Liver International*. 2015. Vol. 35, №5. P. 1492-1498. doi:10.1111/liv.12702
9. Tana M.M., Zhao X., Bradshaw A., et al. Factors associated with the platelet count in patients with chronic hepatitis C // *Thrombosis Research*. 2015. Vol. 135, №5. P. 823-828. doi:10.1016/j.thromres.2015.02.010
10. Massoud O.I., Zein N.N. The Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Platelet Counts in Patients With Liver Cirrhosis // *Gastroenterology & Hepatology*. 2017. Vol. 13, №5. P. 286-291.
11. Jiang A., Zhang S., Li Z., et al. miR-615-3p promotes the phagocytic capacity of splenic macrophages by targeting ligand-dependent nuclear receptor corepressor in cirrhosis-related portal hypertension // *Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 236, №6. P. 672-680. doi:10.1258/ebm.2011.010349
12. Ito A., Yoshizawa K., Fujimori K., et al. Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura // *Internal Medicine*. 2017. Vol. 56, №2. P. 143-147. doi:10.2169/internalmedicine.56.7506
13. Matsuo R., Nakano Y., Ohkohchi N. Platelet Administration Via the Portal Vein Promotes Liver Regeneration in Rats After 70% Hepatectomy // *Annals of Surgery*. 2011. Vol. 253, №4. P. 759-763. doi:10.1097/SLA.0b013e318211caf8
14. Kurokawa T., Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration // *World Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 23, №18. P. 3228-3239. doi:10.3748/wjg.v23.i18.3228
15. Wojtala M., Pirola L., Balcerczyk A. Modulation of the vascular endothelium functioning by dietary

- components, the role of epigenetics // *BioFactors*. 2017. Vol. 43, №1. P. 5-16. doi:10.1002/biof.1306
16. Wereszczynka-Siemiatkowska U., Swidnicka-Siergiejko A.K., Siemiatkowski 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
17. Bocca C., Novo E., Miglietta A., et al. Angiogenesis and Fibrogenesis in Chronic Liver Diseases // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2015. Vol. 1, №5. P. 477-488. doi:10.1016/j.jcmgh.2015.06.011
18. Hollestelle M.J., Poyck P.P.C., Hollestelle J.M., et al. Extrahepatic factor VIII expression in porcine fulminant hepatic failure // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005. Vol. 3, №10. P. 2274-2280. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01543.x
19. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. Vol. 66, №2. P. 345-360. doi:10.1097/MPG.0000000000001801
20. Nielsen N.S., Jespersen S., Gaardbo J.C., et al. Impaired Platelet Aggregation and Rebalanced Hemostasis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, №5. P. 1016. doi:10.3390/ijms18051016
- References**
1. Della Corte C, Mosca A, Vania A, et al. Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;10(2):255-65. doi:10.1586/17474124.2016.1129274
2. Volynets GV, Potapov AS, Skvortsova TA. Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation Chronic Hepatitis C in Children: Problems and Prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;(11-12):46-53. (In Russ). doi:10.15690/vramn.v69i11-12.1182
3. Enomoto H, Nishiguchi Sh. Similarities and Differences in Autoimmune Hepatitis Epidemiology between East and West: Autoimmune Hepatitis in East Asia, Southeast Asia, and South Asia. *Inflammatory Intestinal Diseases*. 2017;1(4):150-8. doi:10.1159/000454879
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(4):971-1004. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.030
5. Sun LJ, Yu JW, Shi YG, et al. Hepatitis C virus core protein induces dysfunction of liver sinusoidal endothelial cell by down-regulation of silent information regulator 1. *Journal of Medical Virology*. 2018;90(5):926-35. doi:10.1002/jmv.25034
6. Batyrova AS, Bakanov MI, Surkov AN. The modern concepts of hemostasis system under chronic diseases of liver: the publications review. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(8):40-4. (In Russ).
7. Kurkina IA, Maevskaia MV, Ivashkin VT. Hypercoagulation and thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Poliklinika. Gastroenterologiya*. 2015;(4-2):20-6. (In Russ).
8. Boyer TD, Habib Sh. Big spleens and hyper-splenism: fix it or forget it? *Liver International*. 2015;35(5):1492-8. doi:10.1111/liv.12702
9. Tana MM, Zhao X, Bradshaw A, et al. Factors associated with the platelet count in patients with chronic hepatitis C. *Thrombosis Research*. 2015;135(5):823-8. doi:10.1016/j.thromres.2015.02.010
10. Massoud OI, Zein NN. The Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Platelet Counts in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017;13(5):286-91.
11. Jiang A, Zhang S, Li Z, et al. miR-615-3p promotes the phagocytic capacity of splenic macrophages by targeting ligand-dependent nuclear receptor corepressor in cirrhosis-related portal hypertension. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(6):672-80. doi:10.1258/ebm.2011.010349
12. Ito A, Yoshizawa K, Fujimori K, et al. Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Internal Medicine*. 2017;56(2):143-7. doi:10.2169/internalmedicine.56.7506
13. Matsuo R, Nakano Y, Ohkohchi N. Platelet Administration Via the Portal Vein Promotes Liver Regeneration in Rats After 70% Hepatectomy. *Annals of Surgery*. 2011;253(4):759-63. doi:10.1097/SLA.0b013e318211caf8
14. Kurokawa T, Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(18):3228-39. doi:10.3748/wjg.v23.i18.3228
15. Wojtala M, Pirola L, Balcerzyk A. Modulation of the vascular endothelium functioning by dietary components, the role of epigenetics. *BioFactors*. 2017;43(1):5-16. doi:10.1002/biof.1306
16. Wereszczynka-Siemiatkowska U., Swidnicka-Siergiejko AK, Siemiatkowski 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
17. Bocca C, Novo E, Miglietta A, et al. Angiogenesis and Fibrogenesis in Chronic Liver Diseases. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2015;1(5):477-88. doi:10.1016/j.jcmgh.2015.06.011
18. Hollestelle MJ, Poyck PPC, Hollestelle JM, et al. Extrahepatic factor VIII expression in porcine fulminant hepatic failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(10):2274-80. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01543.x
19. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Com-

mittee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;66(2):345-60. doi:10.1097/MPG.0000000000001801
20.Nielsen NS, Jespersen S, Gaardbo JC, et al. Im-

paired Platelet Aggregation and Rebalanced Hemostasis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5):1016. doi:10.3390/ijms18051016

Дополнительная информация [Additional Info]

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

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.Yu. 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 the Department «Clinic of Gastroenterology and Metabolic Disorders», Privolzhsk Research Medical University, 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 the Department «Clinic of Gastroenterology and Metabolic disorders», Privolzhsk Research Medical University, 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 the Biochemical Laboratory, Privolzhsk Research Medical University, 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. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных и состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при хронических заболеваниях печени у детей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №3. С. 300-311. doi:10.23888/PAVLOVJ2020283300-311

To cite this article: Konovalova EYu, Lavrova AE, Presnyakova MV. Characteristics of clinical and anamnestic data and of condition of primary hemostasis in chronic diseases of liver in children. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(3):300-11. doi:10.23888/PAVLOVJ2020283300-311

Поступила/Received: 05.04.2020
Принята в печать/Accepted: 01.09.2020