

На правах рукописи

КОНОВАЛОВА

Екатерина Юрьевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ**

3.1.21. — педиатрия

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань — 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, и.о. руководителя Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России — Лаврова Алла Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Строкова Татьяна Викторовна доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Бокова Татьяна Алексеевна доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «24» сентября 2021 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 и на сайте организации www.kazangmu.ru

Автореферат разослан «___» _____20__ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Хасанова Гульшат Рашатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аутоиммунный гепатит (АИГ) в детской гастроэнтерологии является одним из самых тяжелых, до конца не изученных заболеваний (F. Sahebjam, 2020). Согласно исследованиям последних лет, отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости АИГ у детей. Регистрируется высокий процент формирования тяжелых форм патологии с ранним развитием грозных осложнений (G. Somroo, 2018; A. Tanaka, 2019). Печень является органом, в котором синтезируются множество факторов свертывания и их ингибиторы, она играет ключевую роль в процессе коагуляции. В последнее время обсуждается роль белков гемостаза в формировании и прогрессировании гепатофиброза (A. Dhar, 2018).

Степень разработанности темы

Имеются работы с участием взрослых пациентов, отражающие зависимость ряда маркеров дисфункции эндотелия, нарушений коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза от степени тяжести повреждения печени и выраженности фиброза (M. Pasarín, 2017; A. Labidi, 2019; Л. М. Мосина, 2019; A. Dhar, 2018). Получены данные о роли микрососудистой ишемии, обусловленной повреждением эндотелия и микрососудистым тромбозом, в развитии и прогрессировании гепатофиброза (A. Mancuso, 2016). Однако следует отметить, что эти работы носят разрозненный характер, в большинстве из них изолированно рассматривается роль того или иного звена гемостаза в развитии фиброза печени (S. Jamwal, 2018; V. Rai, 2017), посвящены они в основном взрослым пациентам (M. Pasarín, 2017). В связи с этим изучение клинико-патогенетического и прогностического значения нарушений системы гемостаза у детей с АИГ имеет научную и практическую значимость.

Цель исследования — изучить особенности системы гемостаза у детей с аутоиммунным гепатитом для оптимизации подходов к ранней диагностике и прогнозированию неблагоприятного течения заболевания.

Задачи исследования:

- 1) определить клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные характеристики аутоиммунного гепатита у детей в современных условиях;
- 2) изучить содержание сывороточных маркеров фиброза (коллагена IV и тромбоцитарного фактора роста ВВ) у детей с аутоиммунным гепатитом в зависимости от выраженности фиброзно-цирротических изменений в печени;
- 3) изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у детей с аутоиммунным гепатитом;
- 4) оценить характер взаимосвязи между гемостазиологическими показателями и основными клинико-лабораторными синдромами, отражающими тяжесть течения аутоиммунного гепатита;
- 5) выявить критерии неблагоприятного течения фиброзно-цирротического процесса в печени у детей с аутоиммунным гепатитом на основе выявленных изменений в гемостазиологических показателях и особенностях содержания сывороточных маркеров фиброза.

Научная новизна

Установлено, что у детей с АИГ коллаген IV является более информативным сывороточным маркером цирротических изменений печени по сравнению с тромбоцитарным фактором роста ВВ (PDGF-BB). Впервые в динамике проведена комплексная оценка сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у детей с АИГ в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени класса А по Child–Pugh и определено стойкое нарушение функции эндотелия. Впервые показано, что высокие концентрации эндотелина-1, коллагена IV и низкая активность протеина С являются критериями неблагоприятного течения фиброзно-цирротических изменений в печени при АИГ у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Получены данные о нарушениях системы гемостаза у детей с аутоиммунным гепатитом в зависимости от выраженности фиброзно-цирротических изменений в печени. Установлены критерии неблагоприятного течения фиброзно-цирротического процесса при АИГ у детей с циррозом печени класса А по Child–Pugh и при его отсутствии. Предложен алгоритм ведения детей с АИГ в зависимости от течения фиброзно-цирротического процесса в печени на этапе поддерживающей терапии. Результаты исследования рекомендуются для использования в практической деятельности гастроэнтерологов, педиатров.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для детей с аутоиммунным гепатитом характерны высокая частота клинических проявлений геморрагического синдрома и комплексные нарушения в системе гемостаза.
2. У детей с аутоиммунным гепатитом изменения в системе гемостаза связаны с выраженностью фиброзно-цирротических изменений в печени.
3. Высокие концентрации коллагена IV, эндотелина-1, низкая активность протеина С являются критериями неблагоприятного течения фиброзно-цирротического процесса у детей с аутоиммунным гепатитом.

Степень достоверности и апробация диссертации

Об объективности и достоверности полученных результатов свидетельствуют достаточный объем проведенного исследования, современность и корректность методик исследования и методов статистической обработки. Материалы диссертации доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Современные технологии в педиатрии» (Нижний Новгород, 2017–2020), на Объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (Санкт-Петербург, 2018), на VI Международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего — Арктике» (Архангельск, 2019), на ISTH 2020 Congress (Милан, 2020), на Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 10-

й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2020).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации всего опубликовано 16 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований, — 8; в других изданиях — 8 (из них тезисов, опубликованных за рубежом, — 2).

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, шести глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 209 источников (44 отечественных и 165 зарубежных). Работа изложена на 202 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы, 31 рисунок и 3 приложения.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс в Университетской клинике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, используются в учебном процессе на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «Гастроэнтерология».

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в исследовательской работе как на этапах постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, ведения пациентов в стационаре, так и при обработке медицинской документации, формировании базы данных, проведении исследований, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, а также опубликованы научные работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России на базе 2-го педиатрического отделения с медицинской реабилитацией института педиатрии Университетской клиники. Исследование одобрено Этическим комитетом (протокол №16 от 05.12.2017 г.) ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Было обследовано 60 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с АИГ. В 1-ю группу вошли 29 детей (13 мальчиков, 16 девочек) с АИГ без цирроза печени. Во 2-ю группу — 31 ребенок (15 мальчиков, 16 девочек) с циррозом печени класса А по Child–Pugh в исходе АИГ. Контрольную группу составили 15 детей, относящихся к I или II группам здоровья. Изучаемые группы не отличались между собой по возрасту и полу. Всем пациентам проведен комплекс диагностических методов, включающих изучение анамнеза и клинической картины, а также лабораторно-инструментальных методов исследований согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с АИГ (2015). В комплекс обязательных лабораторных исследований входили клинический, биохимический анализы крови, иммунограмма, определение концентрации аутоантител, играющих патогенетическую роль в развитии заболевания. Инструментальные методы включали доплерографию сосудов печени и селезенки, ультразвуковое исследование (ALOKA ProSound F75, ALOKA ProSound Alpha 7), магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости (MP-томограф Magnetom Essenza 1.5T), эзофагогастродуоденоскопию, неинвазивную оценку степени фиброза на аппарате для неинвазивной оценки степени фиброза FibroScan FS-502 с разграничением стадии по шкале METAVIR от F0 до F4. У части пациентов были выполнены прижизненная диагностическая гепатобиопсия и морфологическое исследование биоптатов печени. С целью оценки состояния системы гемостаза определяли: активированное парциальное (частичного) тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый тест с расчетом процента активности протромбина по Квику (ПТ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, активность

антитромбина III (АТ III), протеина С, плазминогена, альфа2-антиплазмина (α 2-АП), XIIa-зависимого фибринолиза (XIIa-ЗФ). Оценивали количество тромбоцитов, степень и скорость их агрегации. Функциональное состояние эндотелия оценивали по концентрации эндотелина-1, гомоцистеина и активности фактора фон Виллебранда (VWF). В качестве сывороточных маркеров фиброза оценивали содержание в сыворотке крови коллагена IV, PDGF-BB.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 для Windows XP (Statsoft Inc., США). Оценка характера распределения массивов данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Основной описательной статистики для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных — среднее (M) и стандартное отклонение (CD), для ненормально распределенных количественных переменных — медиана и первый, третий квартили (Me [Q1; Q3]). Вычисляли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 (а также χ^2 с поправкой Йейтса) коэффициент корреляции Спирмена, отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Прогностические качества полученных моделей оценивали с применением ROC-анализа (Web-based Calculator for ROC Curves (<https://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html>)). Статистически значимыми считали различия при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Дебют и осложнения аутоиммунного гепатита у обследованных детей

Начало заболевания с клиникой острого (60%) подострого (40%) гепатита в обеих группах приходилось на период младшего школьного возраста (Me=10 лет) и характеризовалось астеноневротическим (93%), абдоминальным болевым (67%), желтушным (65%), геморрагическим (экхимозы (20%), носовые кровотечения (22%), кровоточивость десен (18%)) синдромами. Специфические аутоантитела определялись у двух третей детей, фактически у каждого пятого пациента регистрировался серонегативный тип заболевания. Агрессивность течения АИГ подтверждалась высокой частотой формирования осложнений в

первые 2 года заболевания: цирроз печени диагностирован у 52% пациентов, варикозное расширение вен пищевода — у 32% больных.

Клиническая характеристика обследованных детей

Установлено, что у детей 2-й группы по сравнению с 1-й статистически чаще встречались такие клинические синдромы, как астеноневротический (1-я группа — 28%; 2-я — 71% ($p=0,002$)); интоксикации: периорбикалярные тени (1-я группа — 55%; 2-я — 81% ($p=0,036$)), бледно-серый колорит кожи (1-я группа — 17%; 2-я — 55% ($p=0,006$)); внепеченочные знаки: телеангиоэктазии (1-я группа — 14%; 2-я — 81% ($p=0,000$)), пальмарная эритема (1-я группа — 17%; 2-я — 100% ($p=0,000$)), а также экхимозы (1-я группа — 28%; 2-я — 55% ($p=0,033$)) (рисунок 1). Частые носовые кровотечения наблюдались в обеих группах: практически у каждого 5-го ребенка в 1-й группе и у каждого 3-го — во 2-й. Только во 2-й группе были выявлены кровотечения десен у 16% детей и петехии — у 2% пациентов. Биохимические показатели синдрома цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления были статистически выше у детей во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p<0,05$) (рисунок 2). Только у детей 2-й группы было установлено нарушение детоксицирующей функции печени (см. рисунок 2) и синтетической — снижение концентрации холинэстеразы до 5516 [4673; 8235] Ед/л, что статистически значимо ниже значений контроля ($p=0,001$) и 1-й группы ($p=0,008$). Согласно данным инструментального обследования неровный контур печени, утолщение ее капсулы были отмечены только во 2-й группе (29%). В обеих группах с преобладанием во 2-й регистрировались неоднородность структуры и изменение эхогенности печени (1-я группа — 34%; 2-я — 69% ($p=0,021$)), деформация и обеднение сосудистого рисунка (1-я группа — 34%; 2-я — 72% ($p=0,011$)), спленомегалия (1-я группа — 24%; 2-я — 68% ($p=0,002$)), неоднородность структуры и повышение эхогенности селезенки (1-я группа — 10%; 2-я — 34% ($p=0,047$)). Согласно данным доплерографии в обеих группах отмечалось увеличение диаметра воротной вены ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$) наряду со снижением усредненной по времени скорости ($p_1=0,000$; $p_2=0,000$) по сравнению со здоровыми. Диаметр

селезеночной вены был увеличен только во 2-й группе по сравнению с контролем ($p=0,019$) и 1-й группой ($p=0,018$). У 61% пациентов 2-й группы было диагностировано варикозное расширение вен нижней трети пищевода от I до III степени.

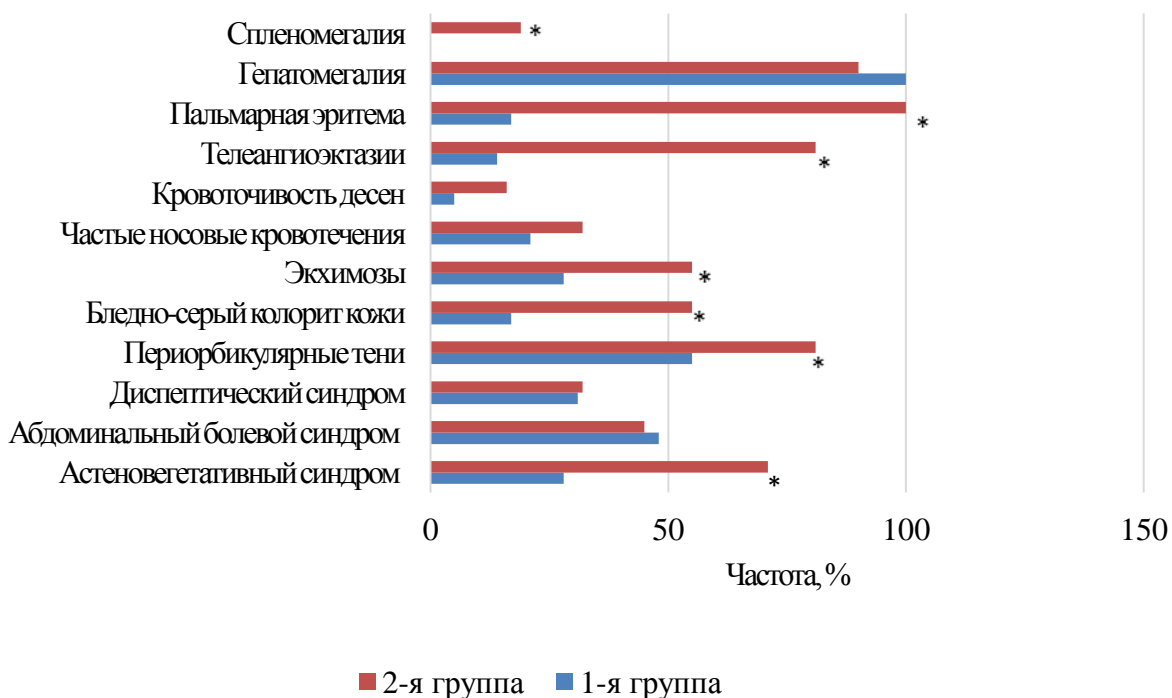


Рисунок 1 — Частота клинических синдромов у обследованных детей с АИГ, %
Примечание: * — $p \leq 0,05$ между 1-й и 2-й группами

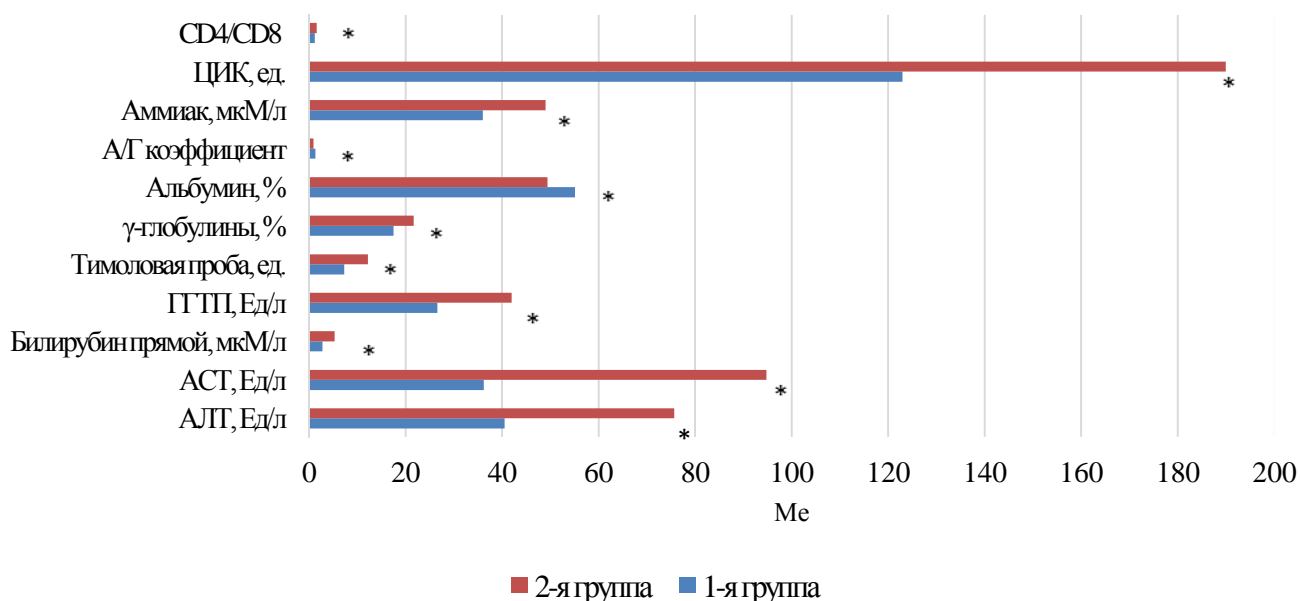


Рисунок 2 — Медианы лабораторных показателей у обследованных детей с АИГ
Примечание: * — $p \leq 0,05$ между 1-й и 2-й группами

Особенности изменений показателей фиброзно-цирротического процесса у обследованных детей

У всех детей с АИГ были повышены концентрации сывороточных маркеров гепатофиброза (рисунок 3). Коллаген IV по сравнению с PDGF-BB является более информативным сывороточным маркером цирротических изменений печени при АИГ у детей ($p=0,005$). Согласно данными непрямой фиброэластометрии, плотность печени в 1-й группе составляла 6,2 [4,7; 7,1] кПа, а во 2-й — 19,1 [13,8; 25,3] кПа ($p=0,000$). Анализ гистологических данных, полученных при диагностической гепатобиопсии у 12 (20% из 60) обследованных детей (10% из 1-й группы и 29% из 2-й группы), позволил определить особенности гистопатологической картины печени при АИГ: наличие некротических, фиброзно-цирротических изменений, лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

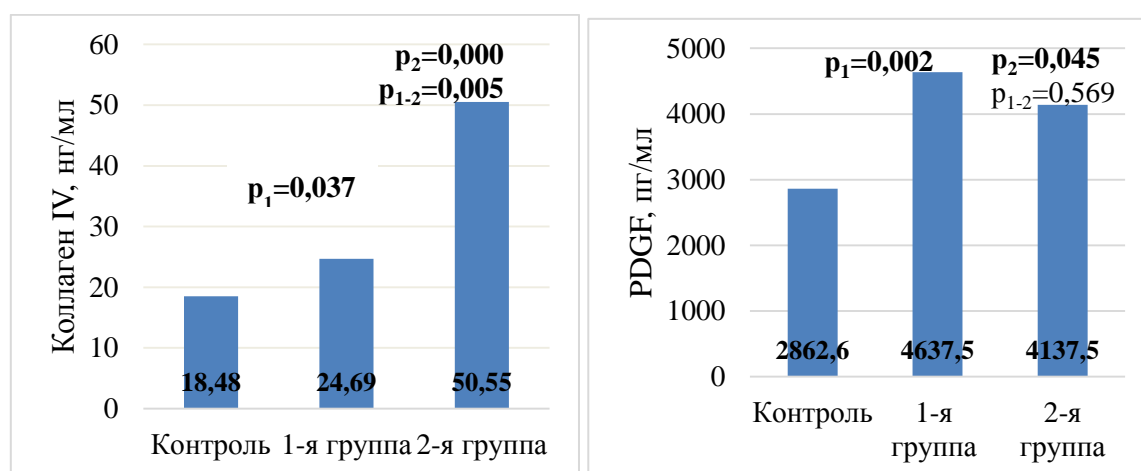


Рисунок 3 — Концентрации прямых сывороточных маркеров фиброза у обследованных детей с АИГ

Примечание: p_1 и p_2 — уровень значимости между здоровыми детьми и 1-й и 2-й группами соответственно; p_{1-2} — уровень значимости между 1-й и 2-й группами

Особенности изменений показателей системы гемостаза у детей с АИГ

Для АИГ без цирроза печени характерны увеличение степени и скорости агрегации тромбоцитов, активация антикоагулянтной (увеличение активности АТ III — 120,0 [103,0; 138,0]%) и угнетение фибринолитической (повышение активности α_2 -АП — 127,5 [120,2; 129,4]%) систем гемостаза (рисунок 4). Для цирроза печени класса А по Child–Pugh характерны снижение содержания тромбоцитов до 150,0 [117,0; 212,0] 10^9 /л, увеличение степени и скорости их

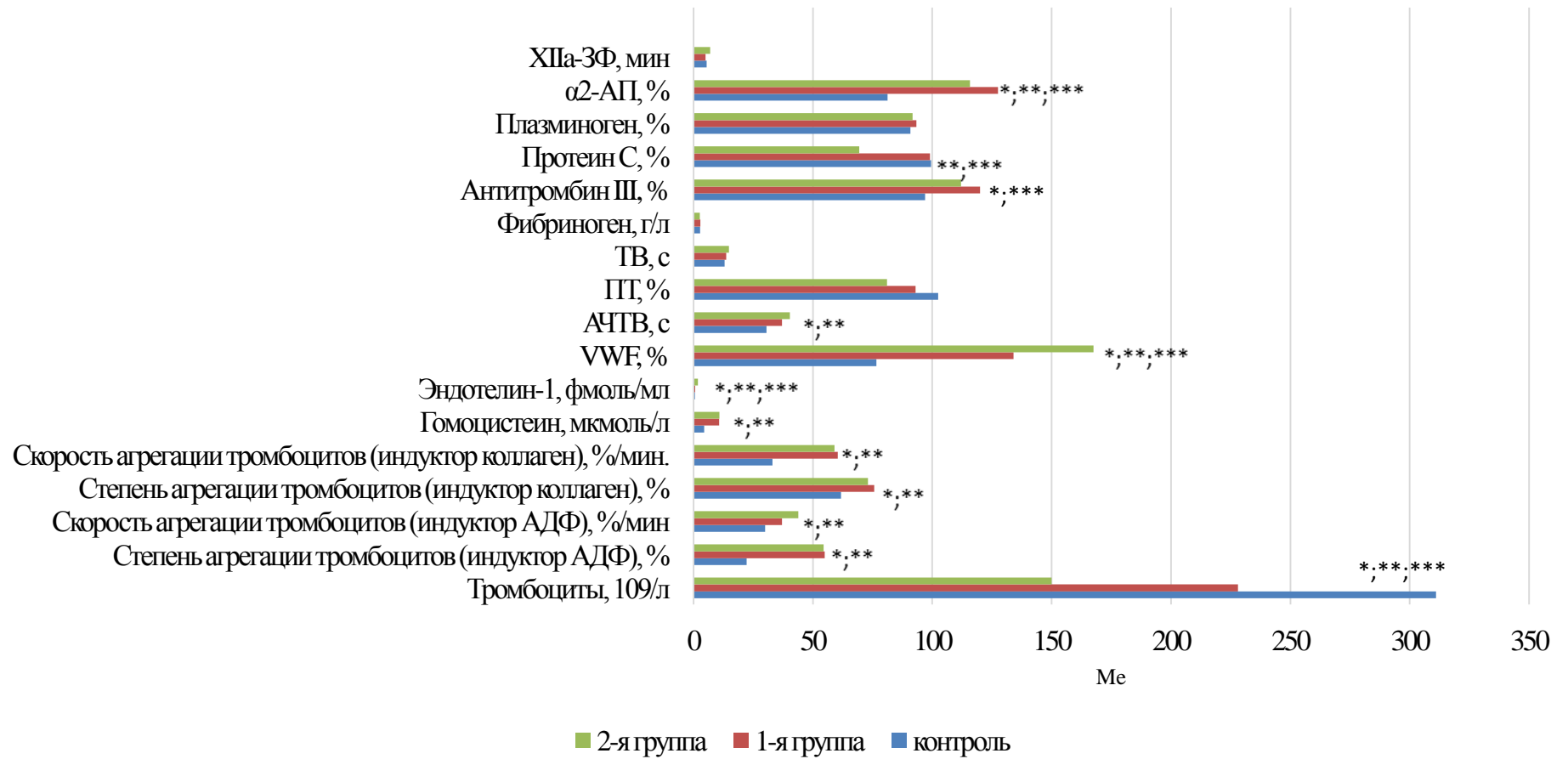


Рисунок 4 — Медианы показателей гемостаза у обследованных детей с АИГ

Примечание: * — $p \leq 0,05$ между контролем и 1-й группой; ** — $p \leq 0,05$ между контролем и 2-й группой; *** — $p \leq 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

агрегации, угнетение коагуляционного (удлинение АЧТВ до 40,4 [34,2; 42,4] с.) и антикоагулянтного (снижение активности протеина С до 69,4 [59,0; 86,3]%) звеньев гемостаза. Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся увеличением в крови концентрации эндотелина-1, гомоцистеина и активности VWF, определяется у всех детей с АИГ. Медианы максимальных значений концентрации эндотелина-1 — 1,80 [0,82; 5,05] фмоль/мл ($p=0,005$), активности VWF — 167,5 [149,0; 267,0]% ($p=0,004$) в крови установлены при циррозе печени А по Child–Pugh (рисунок 4).

Взаимосвязь гемостазиологических изменений с основными клинико-лабораторными синдромами

Нарушения системы гемостаза у детей с АИГ тесно взаимосвязаны с основными клинико-лабораторными синдромами, отражающими тяжесть заболевания (таблица 1). Установлено, что повышение концентрации аутоантител сопровождалось нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в обеих группах. Наиболее информативными дополнительными лабораторными тестами, свидетельствующими о тяжести течения патологического процесса, на стадии фиброза печени являются содержание эндотелина-1, активность АТ III, VWF, $\alpha 2$ -АП; на стадии цирроза печени класса А по Child–Pugh дополнительно к вышеперечисленным относятся содержание тромбоцитов, фибриногена, ТВ, XIIa-3Ф, ПТ, активность протеина С и плазминогена.

Таблица 1 — Корреляционные связи между показателями системы гемостаза и основными клинико-лабораторными синдромами у обследованных детей 1-й и 2-й групп (метод Спирмена)

Клинико-лабораторный синдром	Выявленные взаимосвязи	
	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=31)
Синдром цитолиза	—	АТ III ($r=-0,404$; $p=0,045$)
Синдром холестаза	VWF ($r=0,642$; $p=0,009$)	VWF ($r=0,570$; $p=0,009$) Фибриноген ($r=-0,456$; $p=0,013$) ТВ ($r=0,469$; $p=0,021$) XIIa-3Ф ($r=0,419$; $p=0,047$)
Мезенхимально-воспалительный синдром	Эндотелин-1 ($r=0,505$; $p=0,033$)	Эндотелин-1 ($r=0,441$; $p=0,039$) Протеин С ($r=-0,472$; $p=0,027$)

Окончание таблицы 1

Клинико-лабораторный синдром	Выявленные взаимосвязи	
	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=31)
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	АТ III (r=-0,475; p=0,022)	АТ III (r=-0,466; p=0,025) Фибриноген (r=-0,446; p=0,019)
Детоксицирующая функция печени	α 2-АП (r=0,721; p=0,018)	α 2-АП (r=0,727; p=0,007)
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	АТ III (r=-0,475; p=0,022)	АТ III (r=-0,466; p=0,025) Фибриноген (r=-0,446; p=0,019)
Детоксицирующая функция печени	α 2-АП (r=0,721; p=0,018)	α 2-АП (r=0,727; p=0,007)
Синдром гиперспленизма	—	ПТ по Квику (r=-0,408; p=0,031) Фибриноген (r=-0,488; p=0,007) ТВ (r=0,486; p=0,016) Плазминоген (r=-0,488; p=0,025) АТ III (r=-0,487; p=0,014)
Варикозное расширение вен пищевода	—	Тромбоциты (r=-0,557; p=0,001)
LKM-1	Тромбоциты (r=-0,619; p=0,000)	Тромбоциты (r=-0,448; p=0,013)
SLA/LP	Эндотелин-1 (r=0,541; p=0,025)	Эндотелин-1 (r=0,458; p=0,037) VWF (r=0,514; p=0,024)
ANA	—	VWF (r=0,619; p=0,004)
LKM-1	Тромбоциты (r=-0,619; p=0,000)	Тромбоциты (r=-0,448; p=0,013)
SLA/LP	Эндотелин-1 (r=0,541; p=0,025)	Эндотелин-1 (r=0,458; p=0,037) VWF (r=0,514; p=0,024)
кПА (непрямая эластометрия печени)	VWF (r=0,639; p=0,014)	VWF (r=0,512; p=0,025) Фибриноген (r=-0,416; p=0,028) ПТ по Квику (r=-0,459; p=0,012)
Коллаген-IV	VWF (r=0,598; p=0,024)	VWF (r=0,519; p=0,019) Эндотелин-1 (r=0,527; p=0,012) ПТ по Квику (r=-0,453; p=0,023) Протеин С (r=-0,482; p=0,031)
PDGF-BB	VWF (r=0,733; p=0,003)	VWF (r=0,661; p=0,002) Эндотелин-1 (r=0,600; p=0,005) ПТ по Квику (r=-0,459; p=0,027)

Результаты катамнестического наблюдения за 43 обследованными детьми в сроки 6–8 мес. и 16–18 мес.

В системе гемостаза у детей 1-й группы за время наблюдения динамика отсутствовала. Сохранялись признаки дисфункции эндотелия в сочетании с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов на фоне активации антикоагулянтных механизмов и угнетения системы фибринолиза. Во 2-й группе в гемостазиологическом статусе через 16-18 мес. сохранялись повышенная тромбогенность эндотелия, агрегационная активность тромбоцитов. При этом были отмечены: нормализация содержания тромбоцитов — 240,7 [216; 250,7] 10^9 /л ($p=0,044$), нормализация активности коагуляционного гемостаза в виде нормализации АЧТВ — 32,6 [29,1; 35,3] % ($p=0,003$) и активация антикоагулянтного звена в виде повышения активности АТ III — 125,5 [109,0; 147,0] % ($p=0,012$) и протеина С — 87,9 [81,2; 107,0] % ($p=0,015$), что свидетельствует о положительной динамике в течении заболевания у пациентов этой группы.

У 30% детей 1-й группы и 45% пациентов во 2-й группе была выявлена отрицательная динамика в течении фиброзно-цирротического процесса. Так, в 1-й группе через 16–18 мес. наблюдения у каждого 3-го ребенка отмечалось увеличение плотности печени на 1,5 кПа ($p=0,006$) и концентрации сывороточных маркеров фиброза более двух норм: коллагена IV — 45,89 [42,2; 65,4] нг/мл ($p=0,047$) и PDGF-BB — 6733,2 [5385,2; 7400,4] пг/мл ($p=0,048$). Во 2-й группе у каждого 2-го ребенка через 16–18 мес. наблюдения зарегистрировано увеличение плотности печени на 3,7 кПа ($p=0,044$) в сочетании со статистически значимым ростом концентрации коллагена IV более шести норм — 117,5 [100,7; 131,2] нг/мл ($p=0,039$) и PDGF-BB более трех норм — 8733,6 [7148,6; 1094,6] пг/мл ($p=0,039$).

Предикторы неблагоприятного течения АИГ у детей

В результате ретроспективного анализа данных было установлено, что в 1-й группе пациенты, имеющие отрицательную динамику в течении фиброза печени при первичном обследовании, имели статистически значимо более низкие значения активности протеина С — 94,1 [90,2; 97,2] % ($p=0,028$) и более высокие концентрации эндотелина-1 — 1,78 [1,43; 2,64] фмоль/л ($p=0,002$) по

сравнению с детьми, у которых отрицательная динамика отсутствовала. На основании ROC-кривых были определены предикторы неблагоприятного течения фибротического процесса на его начальной стадии у детей с АИГ: активность протеина С $\leq 97,5\%$ (ПЦПР — 75%; ПЦОР — 99%) или концентрация эндотелина-1 $\geq 0,97$ фмоль/л (ПЦПР — 88%; ПЦОР — 93%). Во 2-й группе было отмечено, что пациенты с отрицательной динамикой в течении цирроза печени при первичном обследовании имели статистически значимо более низкие значения активности протеина С — 68,9 [63,4; 78,0] % ($p=0,017$), более высокие концентрации эндотелина-1 — 2,93 [1,58; 5,29] фмоль/л ($p=0,018$) и коллагена IV — 55,9 [50,6; 108,9] нг/мл ($p=0,012$) по сравнению с детьми, у которых отрицательная динамика отсутствовала. На основании ROC-кривых были определены предикторы неблагоприятного течения цирроза печени класса А по Child–Pugh: активность протеина С $\leq 79,7\%$ (ПЦПР — 80%; ПЦОР — 90%), или концентрация коллагена $\geq 50,0$ нг/мл (ПЦПР — 78%; ПЦОР — 82%) или концентрация эндотелина-1 $\geq 1,57$ фмоль/л (ПЦПР — 89%; ПЦОР — 91%).

Алгоритм ведения детей с АИГ на этапе поддерживающей терапии

Проведенное исследование и полученные результаты позволили разработать алгоритм ведения детей с АИГ на этапе поддерживающей терапии (рисунок 5). Согласно данному алгоритму, в зависимости от гемостазиологических нарушений и изменений сывороточных маркеров фиброза, определяется течение фиброзно-цирротического процесса (благоприятное или неблагоприятное) у детей с АИГ и предлагается дифференцированный комплекс мероприятий по ведению пациентов. Учитывая тот факт, что наиболее выраженные изменения как при первичном обследовании, так и при динамическом наблюдении были характерны для эндотелия, вполне необходимым представляется проведение терапевтической коррекции данных нарушений с использованием лекарственных средств, оказывающих ангиопротективное действие путем восстановления целостности и функции эндотелиоцитов. К разрешенным в детском возрасте потенциальным эндотелиопротекторам можно отнести аскорбиновую кислоту (витамин С), α -токоферол (витамин Е). Применение этих лекарственных средств в возрастной



Рисунок 5 — Алгоритм ведения детей с АИГ на этапе поддерживающей терапии.

Примечание: * — отсутствие увеличения концентрации сывороточных маркеров фиброза (коллаген IV, PDGF-BB), плотности печени по данным непрямой эластометрии в ближайшие 6–18 мес.; ** — увеличение концентрации сывороточных маркеров фиброза (коллаген IV, PDGF-BB) более двух норм, плотности печени — на 1,5 кПа в ближайшие 6–18 мес.; *** — увеличение концентрации коллагена IV более 6 норм, PDGF-BB — более трех, плотности печени — на 3,7 кПа по данным непрямой фиброэластометрии в ближайшие 6–18 мес.

дозировке курсами от 2 до 4 нед. может быть рекомендовано как для лечения эндотелиальной дисфункции, так и для профилактики прогрессирования заболевания. Разработанный алгоритм ведения детей с АИГ на этапе поддерживающей терапии будет способствовать предотвращению развития жизнеугрожающих осложнений и повышению качества жизни больного.

ВЫВОДЫ

1. Аутоиммунный гепатит в дебюте у детей характеризуется острым началом заболевания (60%), реже подострым (40%), астеноневротическим (93%), абдоминальным болевым (67%), желтушным (65%), геморрагическим (экхимозы (20%), носовые кровотечения (22%), кровоточивость десен (18%)) синдромами, гепатомегалией (95%), спленомегалией (45%), дебютом в младшем школьном возрасте ($Me=10$ лет). Об агрессивном течении АИГ свидетельствует высокая частота формирования цирроза печени класса А по Child–Pugh (52%) и варикозного расширения вен пищевода (32%) в первые 2 года болезни.

2. У детей с АИГ в крови повышены концентрации сывороточных маркеров фиброза (коллаген IV и PDGF-BB) при циррозе печени класса А по Child–Pugh от 1,5 до 2-х норм, при его отсутствии — до 1,5 норм. Коллаген IV является более информативным сывороточным маркером цирротических изменений печени у детей с АИГ по сравнению с PDGF-BB ($p=0,005$).

3. У детей с АИГ изменения в системе гемостаза зависят от выраженности фиброзно-цирротических изменений:

а) для цирроза печени класса А по Child–Pugh характерны: снижение содержания тромбоцитов, увеличение степени и скорости их агрегации, угнетение коагуляционного (удлинение АЧТВ) и антикоагулянтного (снижение активности протеина С) звеньев гемостаза в сравнении с группой здоровых детей ($p<0,05$);

б) для АИГ без цирроза печени характерны: увеличение степени и скорости агрегации тромбоцитов, активация антикоагулянтной (увеличение активности АТ III) и угнетение фибринолитической (повышение активности $\alpha 2$ -АП) систем гемостаза в сравнении с группой здоровых детей ($p<0,05$);

в) эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся увеличением в крови концентрации эндотелина-1, гомоцистеина и активности VWF, определяется у детей с АИГ независимо от наличия или отсутствия цирроза печени класса А по Child–Pugh. Максимальные значения концентрации эндотелина-1 ($p=0,005$), активности VWF ($p=0,004$) в крови установлены при циррозе печени класса А по Child–Pugh.

4. У детей с АИГ в зависимости от выраженности фиброзно-цирротических изменений установлены тесные связи между гемостазиологическими и лабораторными показателями, отражающими активность аутоиммунного воспаления в печени (цитоллиз, холестаза, мезенхимальное воспаление, печеночно-клеточная недостаточность, концентрация аутоантител), а также наличием осложнений (гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода), что отражает тяжесть течения заболевания.

5. У детей с АИГ неблагоприятное течение фиброзно-цирротического процесса за временной интервал 6–18 мес. на стадии цирроза печени класса А по Child–Pugh характеризуется увеличением в крови концентрации коллагена IV более шести норм, PDGF-BB — более трех норм, плотности печени (по данным непрямой эластометрии) — на 3,7 кПа ($p=0,044$); при отсутствии цирроза — увеличением концентрации сывороточных маркеров фиброза (коллаген IV, PDGF-BB) более двух норм, плотности печени (по данным непрямой эластометрии) — на 1,5 кПа ($p=0,006$).

6. У детей с АИГ к критериям неблагоприятного течения фиброзно-цирротического процесса на стадии цирроза печени класса А по Child–Pugh относятся увеличение в крови концентрации эндотелина-1 $\geq 1,57$ фмоль/л, коллагена IV ≥ 50 нг/мл, снижение активности протеина С $\leq 79,7\%$; при отсутствии цирроза печени — увеличение концентрации эндотелина-1 $\geq 0,97$ фмоль/л, снижение активности протеина С $\leq 97,5\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с АИГ независимо от выраженности фиброзно-цирротических изменений необходимо определять состояние всех звеньев системы гемостаза с целью комплексной оценки тяжести заболевания.

2. Критериями неблагоприятного течения фиброзно-цирротического процесса в печени у детей с АИГ без цирроза печени являются повышение в крови концентрации эндотелина-1 $\geq 0,97$ фмоль/л и/или снижение активности протеина С $\leq 97,5\%$; с циррозом печени класса А по Child–Pugh — повышение концентрации эндотелина-1 $\geq 1,57$ фмоль/л, и/или коллагена IV ≥ 50 нг/мл и/или снижение активности протеина С $\leq 79,7\%$. Данные показатели необходимо определять у детей с АИГ для ранней диагностики неблагоприятного течения болезни.

3. Кратность наблюдения ребенка с АИГ без цирроза печени при благоприятном течении фиброзно-цирротического процесса составляет 1 раз в 6–12 мес., при неблагоприятном — 1 раз в 6 мес.

4. Кратность наблюдения ребенка с аутоиммунным гепатитом с циррозом печени класса А по Child–Pugh при благоприятном течении цирротического процесса составляет 1 раз в 6 мес., при неблагоприятном — 1 раз в 3 мес. совместно с трансплантологом с целью оценки очередности трансплантации печени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является дальнейшее изучение вопросов прогрессирования гепатофиброза у детей с АИГ. Актуально изучение гемостазиологических нарушений в патогенезе цирроза печени классов В, С по Child–Pugh, их динамики в ходе пролонгированного наблюдения с целью расширения критериев очередности трансплантации печени у детей с АИГ. Дальнейшего изучения требует поиск генетических предпосылок нарушений гемостаза у таких детей. Высокоперспективной является разработка персонализированных подходов к проведению иммуносупрессивной терапии, важны также определение критериев ее отмены, поиск новых способов оценки и методов коррекции эндотелиальной дисфункции у детей с АИГ.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Дебют аутоиммунного гепатита у детей: клинические особенности и степень фиброзно-цирротических изменений в печени /

А. Е. Лаврова, Е. Ю. Коновалова, А. Н. Воеводина, Е. Ю. Борисова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 8–13.

2. Коновалова, Е. Ю. 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 // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 4. – С. 500–510.

3. Коновалова, Е. Ю. Нарушения системы гемостаза и их клинико-патогенетическое значение при хроническом вирусном гепатите С у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2019. – № 3. – С. 53–58.

4. Коновалова, Е. Ю. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных и состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при хронических заболеваниях печени у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 3. – С. 300–311.

5. Коновалова, Е. Ю. Приобретенная коагулопатия и патология системы комплемента при хронических заболеваниях печени / Е. Ю. Коновалова, М. В. Преснякова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 1. – С. 4–11.

6. Нарушения системы гемостаза при развитии фиброза и цирроза печени у детей с аутоиммунным гепатитом / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова, А. Н. Воеводина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 3. – С. 29–34.

7. Особенности системы гемостаза у детей с аутоиммунным гепатитом / А. Е. Лаврова, Е. Ю. Коновалова, А. Н. Воеводина, М. В. Преснякова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 31–35.

8. Фиброз печени и фенотипы аутоиммунного гепатита у детей / А. Е. Лаврова, Е. Ю. Коновалова, М. В. Преснякова, Н. И. Толкачева //

Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 13–19.

Публикации в других изданиях:

1. Коновалова, Е. Ю. Изменения показателей дисфункции эндотелия при аутоиммунном гепатите у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // *Volgamedscience* : сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Нижний Новгород, 13-14 марта 2019 г.). – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2019. – С. 201–202.

2. Коновалова, Е. Ю. Клиническое значение нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при циррозе печени у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // Российский Форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 08-10 октября 2020 г.) : сборник тезисов / ред. М. Ю. Андрианова. – М., 2020. – С. 63.

3. Коновалова, Е. Ю. Комплексные изменения системы гемостаза при циррозе печени в исходе аутоиммунного гепатита у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // *Бюллетень СГМУ*. – 2019. – № 1. – С. 222–223.

4. Коновалова, Е. Ю. Обоснование комплексного подхода к оценке показателей системы гемостаза при аутоиммунном гепатите у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // *ФАКТ plus 2018* : сборник тезисов 3-го Международного Форума АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (Москва, 22-24 марта 2018 г.). – М., 2018. – С. 40.

5. Коновалова, Е. Ю. Состояние системы гемостаза при хроническом вирусном гепатите С у детей / Е. Ю. Коновалова, А. Е. Лаврова, М. В. Преснякова // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – Т. 24, № 3. – Приложение 1. – С. 9а–9б.

6. Konovalova, E. Haemostatic disorders and their correlation with hepatic fibrosis markers in case of hepatic cirrhosis in children / E. Konovalova, A. Lavrova, M. Presnyakova // Research and practice in thrombosis and haemostasis : electronic journal. – 2020. – Vol. 4. – Suppl. 1. – P. 634–635. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7419731/>. – Дата публикации: 11.08.2020.
7. Konovalova, E. Interrelation of hemostasis changes and typical autoantibodies in children with autoimmune hepatitis / E. Konovalova, A. Lavrova, M. Presnyakova // The congress on open issues in thrombosis and hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian conference on clinical hemostasiology and hemorheology : the book of abstracts (Saint Petersburg, 04-06 October 2018). – [S. l.], 2018. – P. 117–118.
8. Konovalova, E. Y. Haemostatic disorders in case of hepatic cirrhosis in children with autoimmune hepatitis / E. Y. Konovalova, A. E. Lavrova, M. V. Presnyakova // Coagulopathy in liver diseases 2019 : the book of abstracts ISTH-ILBS symposium (New Delhi, 02-03 March 2019) / International Society of Thrombosis and Hemostasis Institute, Institute of Liver and Biliary Sciences. – New Delhi, 2019. – P. 26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- CD4/CD8 — иммунорегуляторный индекс (соотношения Т-хелперы/Т-цитотоксические клетки)
- PDGF-BB — тромбоцитарный фактор роста BB
- VWF — фактор фон Виллебранда
- XIIa-3Ф — XIIa-зависимый фибринолиз
- α 2-АП — альфа2-антиплазмин
- A/G коэффициент — альбумин-глобулиновый коэффициент
- АДФ — аденозиндифосфат
- АИГ — аутоиммунный гепатит
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспартатаминотрансфераза

АТ III — антитромбин III

АЧТВ — активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время

ГГТП — γ -глутамилтрансфераза

кПа — килопаскаль

Me [Q1; Q3] - медиана и первый, третий квартили

ПТ — активности протромбина по Квику

ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата

ТВ — тромбиновое время

ЦИК — циркулирующий иммунный комплекс