

Литература

1. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, Peng F, Gong G. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (1): 145–148.
2. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The Impact of Race/Ethnicity on the Clinical Epidemiology of Autoimmune Hepatitis: *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46 (2): 155–161.
3. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18 (10): 1118–1128.
4. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prog-nosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J. Hepatol.* 2014; 60 (3): 612–617.
5. Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults – a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2013; 46: 7–16.
6. Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, Yap J, Aglipay M, Barrowman N, Graitson S, Critch J, Rashid M, Ng VL, Roberts EA, Brill H, Dowhaniuk JK, Bruce G, Bax K, Deneau M, Guttman OR, Schreiber RA, Martin S, Alvarez F. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis. *Pediatrics.* 2015; 136 (5): e1237–1248.
7. Muratori L, Longhi MS. The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: Implications for innovative treatment strategies. *J. Autoimmun.* 2013; 46: 74–80.
8. Bogdanos DP, Dalekos GN. Enzymes as target antigens of liver-specific autoimmunity: the case of cytochromes P450s. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (22): 2285–2292.
9. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooks-ley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 929–938.
10. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut.* 2004; 53 (4): 599–608.
11. Djilali-Saiah I, Renous R, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. Linkage disequilibrium between HLA class II region and autoimmune hepatitis in pediatric patients. *J. Hepatol.* 2004; 40 (6): 904–909.
12. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (4–5): 435–440.
13. Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. *Semin. Liver Dis.* 2005; 25 (3): 311–320.
14. Squires RH. Autoimmune hepatitis in children. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2004; 6 (3): 225–230.
15. Vitfell-Pedersen J, Jørgensen MH, Müller K, Heilmann C. Autoimmune Hepatitis in Children in Eastern Denmark. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55 (4): 376–379.
16. Rodrigues AT, Liu PMF, Fagundes EDT, Queiroz TCN, de Souza Haueisen Barbosa P, Silva SLC, Simes e Silva AC, Miranda DM, Ferreira AR, Alberti LR. Clinical Characteristics and Prognosis in Children and Adolescents With Autoimmune Hepatitis and Overlap Syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63 (1): 76–81.
17. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatol. Baltim. Md.* 1997; 25 (3): 541–547.
18. Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, Peng F, Gong G. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (1): 145–148.
19. Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46 (2): 155–161.
20. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World. J. Gastroenterol. WJG.* 2015; 21 (1): 60–83.
21. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol. Res. Off J. Jpn. Soc. Hepatol.* 2011; 41 (6): 498–504.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-13-19
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-13-19>

А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, М.В. Преснякова, Н.И. Толкачева

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ И ФЕНОТИПЫ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ



Цель исследования – определить клинические особенности течения аутоиммунного гепатита (АИГ) у детей в зависимости от степени фиброза и изучить изменения концентраций сывороточных показателей фиброза, маркеров эндотелиальной дисфункции. Материалы и методы

Контактная информация:

Лаврова Алла Евгеньевна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ
Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
Тел.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Статья поступила 4.07.18,
принята к печати 31.08.18.

Contact Information:

Lavrova Alla Evgenievna – MD., chief researcher of «Clinic of gastroenterology and metabolic disorders» Department, Privolzhsky Research Medical University
Address: Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Semashko str., 22
Tel.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Received on Jul. 4, 2018,
submitted for publication on Aug. 31, 2018.

исследования: обследованы 39 детей с АИГ в возрасте от 3 до 17 лет. Оценены данные анамнеза заболевания, клиническая симптоматика, определены концентрации сывороточных показателей фиброза, изучено состояние эндотелия в зависимости от выраженности фибротических изменений в печени. Результаты: в течении АИГ можно выделить два фенотипа – «протективный» и «профибротический». Для каждого фенотипа выделены особенности дебюта, анамнеза заболевания, клинической картины, определены значения сывороточных маркеров фиброза и дисфункции эндотелия. Заключение: различные темпы прогрессирования процесса фиброзирования при АИГ у детей могут быть связаны с различной степенью выраженности дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, фиброз, цирроз, эндотелий.

Цит.: А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, М.В. Преснякова, Н.И. Толкачева. Фиброз печени и фенотипы аутоиммунного гепатита у детей. *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 13–19.

A.E. Lavrova, E.Yu. Konovalova, M.V. Presnyakova, N.I. Tolkacheva

LIVER FIBROSIS AND PHENOTYPES OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Objective: to determine clinical features of autoimmune hepatitis (AH) course in children, depending on fibrosis degree and to study changes in serum fibrosis concentrations, markers of endothelial dysfunction. **Materials and methods:** 39 children with AIH aged from 3 to 17 years were examined. The data of disease anamnesis, clinical symptomatology, the concentration of serum fibrosis values, the state of the endothelium depending on the severity of fibrotic changes in the liver were studied. **Results:** in the course of AIH, two phenotypes can be identified – «protective» and «profibrotic». For each phenotype, the debut peculiarities, disease history, clinical picture, values of serum fibrosis markers and endothelial dysfunction were identified. **Conclusion:** different rates of fibrosis process progression caused by AIH in children may be associated with varying degrees of endothelial dysfunction.

Keywords: children, autoimmune hepatitis, fibrosis, cirrhosis, endothelium.

Quote: A.E. Lavrova, E.Y. Konovalova, M.V. Presnyakova, N.I. Tolkacheva. Liver fibrosis and phenotypes of autoimmune hepatitis in children. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 13–19.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) у детей является серьезной проблемой гепатологии. Это определяется тяжестью течения болезни, склонностью к прогрессированию процесса в печени с формированием фиброза и в конечном итоге – цирроза. По данным литературы, у 36–78% детей на момент постановки диагноза уже регистрируются цирротические изменения, у 49% больных с мягким течением заболевания они развиваются в течение 15 лет [1, 2].

Фиброз печени (ФП) – типичный активный биосинтетический процесс, связанный с дисбалансом между процессами синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Отличительной чертой ФП является стимуляция продукции матрикса портальными и перибилиарными фибробластами и особенно миофибробластами, предшественниками которых в печени являются клетки Ито [3–5]. В состоянии покоя эти клетки составляют около 5–8% от всех клеток печени и играют центральную роль в обмене ретиноидов, липидов, иммунной регуляции и регенерации в нормальной печени [6, 7]. При повреждении паренхимы органа происходит «активация» клеток Ито, что обуславливает усиленное накопление межкле-

точного матрикса, который представлен структурными белками, коллагеном, эластином, гликозаминогликанами, протеогликанами, неколлагеновыми структурными белками – фибронектин, ламинин, тенасцин, остеонектин [4–8]. Среди всех типов коллагена IV тип заслуживает особого внимания, поскольку его уровень отражает текущее гепатоцеллюлярное повреждение и дисфункцию клеток печени. Также в эксперименте доказано, что он является самым ранним коллагеном при повреждениях печени [9]. Кроме того, существует ряд регуляторных субстанций, принимающих участие в активации, пролиферации и миграции клеток Ито. К ним относятся факторы роста соединительной ткани, фибробластов, трансформирующий фактор роста β и тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-ВВ), который является сильным митогеном для клеток Ито. Он участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца; основным его источником в сыворотке крови являются α -гранулы тромбоцитов, также его могут продуцировать макрофаги и клетки эндотелия [4, 10–11].

Не менее важным, чем увеличение содержания матрикса, является его непосредственное

накопление в субэндотелиальном пространстве Диссе, что ведет к васкуляризации и формированию неполноценной субэндотелиальной базальной мембраны, повреждению клеток эндотелия [4]. Эндотелий – активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный вместе с сосудами по всем тканям. По классическому определению гистологов – это однослойный пласт специализированных клеток, выстилающий изнутри все сердечно-сосудистое дерево. Он выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [12, 13]. При нарушении его функции или структуры резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ, что является предиктором различных заболеваний [13]. Получены данные гистологических исследований, доказывающие, что нарушение кровообращения в органе приводит к вторичной печеночной деструкции и усилению фиброзированию [14, 15]. Однако дисфункция эндотелия и ее роль в развитии ФП при АИГ у детей остается не изученной.

В отечественной и зарубежной литературе работы, посвященные изучению процессов фиброгенеза в детском возрасте, немногочисленны и в большинстве своем посвящены вирусным поражениям печени. В связи с этим актуально исследование взаимосвязи показателей, участвующих в фиброгенезе и тяжести аутоиммунного поражения печени. Также представляет интерес поиск факторов, влияющих на течение АИГ у детей, а именно на скорость фиброгенеза, что позволит выявить фенотипы с более благоприятным («протективный» фенотип) и менее благоприятным течением («профибротический» фенотип) заболевания и в дальнейшем определить тактику ведения пациентов.

Цель исследования – определить клинические особенности АИГ у детей в зависимости от степени ФП и изучить изменения концентраций сывороточных показателей фиброза, маркеров эндотелиальной дисфункции при данной патологии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 39 детей с АИГ. Возраст участников исследования составил от 3 до 17 лет, 23 девочки (59%) и 16 мальчиков (41%).

Все пациенты 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.

Инструментальную оценку степени ФП проводили на аппарате «Fibroscan» («Echosens», Франция) с разграничением стадии по шкале Metavir от F0 до F4. При проведении непрямо́й эластометрии печени оценивали скорость распространения импульсных

низкочастотных ультразвуковых колебаний в ткани печени, эластичность которой зависит от выраженности фиброза. Полученную величину выражали в килопаскалях (кПа). Дополнительно ФП оценивали методом магнитно-резонансной томографии («Siemens» 1,5 тесла), методом ультразвукового исследования («Prosond F 75»), 6 пациентам была выполнена гепатобиопсия.

В качестве сывороточных маркеров фиброза методом иммуноферментного анализа оценивали содержание в сыворотке крови коллагена IV (реактив «Collagen Type IV – COL4») и тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB) (реактив «Human PDGF-BB Immunoassay»). С целью определения функционального состояния эндотелия оценивали значения эндотелина 1 и фактора Виллебранда (VWF). Определение концентрации эндотелина 1 в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием тест системы «Endothelin 1-21». Активность VWF определяли на анализаторе гемокоагуляции ACL-TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием набора фактора фон Виллебранда.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 10.0 for Windows XP (Statsoft Inc., США). Оценку характера распределения массивов данных выполняли 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, критерий Фишера, коэффициент корреляции Спирмена. Количественные данные представлены в виде медианы и первого, третьего квартилей Me (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Участники исследования были разделены на группы в зависимости от степени выраженности ФП, оценку которого проводили методом непрямо́й эластометрии с разграничением стадии фиброза по шкале Metavir от F0 до F4:

1-я группа (n=17) – дети с АИГ и степенью фиброза F 0–2 по Metavir по данным непрямо́й эластометрии печени. Возраст пациентов Me 14 (11; 16) лет;

2-я группа (n=22) – дети с АИГ и степенью фиброза F 3–4 по Metavir по данным непрямо́й эластометрии печени, у детей этой группы был диагностирован цирроз печени (ЦП) на фоне АИГ. Возраст пациентов Me 13,5 (9; 15) лет.

Контрольная группа (n=15) – дети, относящиеся к I или II группам здоровьям. Возраст пациентов Me 13 (10; 15,5) лет.

Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ России, протокол № 16 от 5.12.2017 г. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Результаты

Среди всех наблюдаемых детей с АИГ признаки формирования ФП различной степени (F1–F4 по Metavir) по данным непрямой эластометрии были выявлены у 31 ребенка из 39 детей (79%). Фиброз F1 был у 8 (21%) больных, F2 – у одного (2%) ребенка, F3 – у 7 (18%) обследованных, F4 – у 15 (38%) детей. Отсутствие фиброза (F0) было выявлено лишь у 8 из 39 (21%) пациентов.

По данным первичной документации, у детей во 2-й группе в антенатальном периоде чаще встречалась фетоплацентарная недостаточность у 11 из 22 (50%) детей, в то время как в 1-й группе – у одного из 17 (6%) пациентов ($p=0,037$). У детей 1-й группы в дебюте заболевания достоверно чаще регистрировался вирусный гепатит А – у 4 из 17 (24%) пациентов, в то время как во 2-й группе он не встречался ни у одного ребенка ($p=0,048$). При этом во 2-й группе в дебюте заболевания преобладала острая форма герпес-вирусной инфекции – у 16 из 22 (73%) детей, в 1-й группе данная инфекция была лишь у 3 из 17 (18%) детей ($p=0,044$).

В дебюте заболевания и в 1-й (у 14 из 17 детей – 82%) и во 2-й (у 16 из 18 детей – 89%) группах в равной степени встречались жалобы астено-невротического характера. Однако у пациентов 2-й группы проявления астено-невротического синдрома были более выражены и характеризовались слабостью, повышенной утомляемостью, лабильностью настроения, беспокойным сном. В то время как в 1-й группе большинство детей беспокоили лишь слабость и повышенная утомляемость ($p=0,021$). Жалобы на желтушность кожных покровов и склер практически в равном количестве предъявляли дети как в 1-й (10 из 17 – 59%), так и во 2-й (14 из 22 – 64%) группах. Обесцвеченный стул и темная моча были у 4 из 17 (24%) детей 1-й группы и у 7 из 22 (32%) детей 2-й группы. Однако фактически для каждого второго пациента 2-й группы – у 7 из 17 (41%) в дебюте заболевания был характерен более выраженный синдром холестаза (сочетание иктеричности кожи, склер, слизистой оболочки полости рта, потемнение мочи, светлый стул), в то время как в 1-й группе данное сочетание симптомов не было отмечено ($p=0,014$). На боли в животе предъявляли жалобы 6 из 17 (35%) детей 1-й группы и 7 из 22 (32%) обследованных во 2-й группе.

При объективном осмотре у всех участников исследования был выражен синдром интоксикации: бледность у 10 из 17 (59%) детей 1-й группы и у 13 из 22 (59%) детей 2-й группы, периорбитальные тени у 15 из 17 (88%) пациентов 1-й группы и у 21 из 22 (95%) пациентов 2-й группы, серый колорит кожи у 5 из 17 (29%) обследованных 1-й группы и у 10 из 22 (45%) детей 2-й группы. Гепатомегалия была у всех обследованных детей, при этом у каждого второго ребенка 2-й группы и у 5 из 17 (29%) пациентов 1-й группы печень выступала на 3–3,5 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии и у

них же была зарегистрирована спленомегалия. «Малые печеночные» знаки преобладали во 2-й группе: пальмарная эритема зафиксирована у всех детей данной группы (100%), в то время как в 1-й группе она встречалась лишь у 4 из 17 (24%) обследованных ($p=0,029$), «сосудистые» звездочки выявлены у 18 из 22 (82%) детей 2-й группы и у 3 из 17 (18%) пациентов 1-й группы соответственно ($p=0,025$).

Согласно данным лабораторных обследований, в дебюте заболевания в общем анализе крови увеличение СОЭ имели 9 из 17 (53%) детей 1-й группы и 12 из 22 (54%) детей 2-й группы. Высокую степень биохимической активности и гипербилирубинемии за счет прямой фракции имели 15 из 17 (88%) пациентов 1-й группы и 100% пациентов 2-й группы. На момент первого поступления в специализированный стационар выявлено, что у детей с АИГ отмечалось повышение содержания аутоантител в сыворотке крови: АМА-М2 у 11 из 17 (65%) детей 1-й группы и у 15 из 22 (68%) детей 2-й группы, анти-LKM-1 у 5 из 17 (29%) пациентов 1-й группы и у 13 из 22 (59%) пациентов 2-й группы, АНА-КП у 8 из 17 (47%) обследованных в 1-й группе и 17 из 22 (77%) обследованных 2-й группы. Установлено, что 4 из 17 (24%) детей в 1-й группе и 6 из 22 (27%) детей 2-й группы имели повышенный уровень IgG, повышение содержания γ -глобулинов имели 8 из 17 (47%) участников исследований 1-й группы и 12 из 22 (55%) обследованных 2-й группы.

Длительность заболевания к моменту госпитализации в специализированный стационар в среднем составила у всех пациентов $11,8 \pm 2,32$ мес. К этому времени у 17 из 39 (44%) пациентов в первую госпитализацию уже был диагностирован ЦП, в последующем в течение 2 лет, несмотря на проводимую терапию, цирротические изменения зафиксированы еще у 5 (13%) из 39 детей.

Пациенты 1-й группы на патогенетическую иммуносупрессивную терапию отвечали положительно и в более короткие сроки по сравнению с детьми 2-й группы. Так, на фоне лечения у пациентов 2-й группы сохранялась более высокая степень биохимической активности (АлАт 75,2 (42,4; 267,3) е/л; АсАт 79,1 (38,7; 148,4) е/л) по сравнению с 1-й группой (АлАт 22,5 (14,1; 45,4) е/л; АсАт 37 (22,3; 54,4) е/л) ($p_{\text{АлАт}}=0,003$; $p_{\text{АсАт}}=0,013$). Также у детей 2-й группы отмечался более выраженный синдром холестаза (билирубин прямой 5,1 (3,6; 12,7) мкмоль/л; ГГТП 45,2 (29,8; 146,2) е/л) по сравнению с 1-й группой (билирубин прямой 2,6 (4,9; 14,2) мкмоль/л; ГГТП 13,1 (10,9; 40,2) е/л) ($p_{\text{бил. прям.}}=0,006$; $p_{\text{ГГТП}}=0,004$). Значение холинэстеразы во 2-й группе составляло 5708 (4756; 7980) е/л, что существенно ниже, чем в 1-й группе – 8905 (7113,5; 9410,5) е/л ($p=0,027$); также во 2-й группе протромбиновое время было удлинено больше и составляло 12,4 (11,3; 12,8) с,

Изменения показателей сывороточных маркеров ФП у обследованных детей

Показатели	Контроль (n=15)	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=22)
Коллаген IV, нг/мл	18,49 (14,1; 21,1)	23,36 (18,1; 35,5)*	49,7 (28,3; 78,6)*,**
PDGF-BB, пг/мл	2862,6 (2462,4; 3437,6)	4525 (3025; 5313,4)*	3668,8 (2812,5; 5341,2)*

Здесь и в табл. 2: n – количество наблюдений, *различия статистически значимы по анализируемым параметрам между контрольной группой и 1-й и 2-й группами; **различия статистически значимы по анализируемым параметрам между 1-й и 2-группами.

Таблица 2

Изменения показателей маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованных детей

Показатели	Контроль (n=15)	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=22)
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; 154,5)*	167,5 (148,0; 240)*,**

чем в 1-й – 11,6 (11,3; 12,05) с ($p=0,008$). По мимо этого, во 2-й группе у 50% детей диагностированы проявления гиперспленизма и варикозное расширение вен пищевода от I до IV степени, в 1-й группе данные изменения отсутствовали ($p=0,009$; $p=0,009$ соответственно).

Исследование показало повышение концентраций компонента межклеточного матрикса – коллагена IV отмечалось у всех участников исследования, по сравнению с контрольными значениями ($p=0,039$; $p=0,0003$ соответственно). При этом его содержание было достоверно выше у детей 2-й группы по сравнению с 1-й ($p=0,008$). Оценивая значения основного митогена клеток Ито – тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), мы выявили повышение его уровня в обеих группах по сравнению с контролем ($p=0,003$, $p=0,031$), при этом статистически значимого различия между группами не получено ($p=0,2621$) (табл. 1).

Важно отметить, что хронические заболевания печени сопровождаются тромбоцитопенией [16]. У всех участников исследования отмечалась тенденция к снижению количества тромбоцитов по сравнению с контрольной группой, где их значение достигало 311 (266; 349,5) тыс/мкл, при этом в 1-й группе их количество составляло 246,3 (230,7; 254,8) тыс/мкл, а во 2-й группе – 215 (199,8; 237,1) тыс/мкл ($p=0,002$, $p=0,00008$ соответственно). Содержание мелких кровяных пластинок у детей 2-й группы было достоверно ниже, чем у пациентов 1-й ($p=0,003$). По данным литературы, одним из основных продуцентов PDGF-BB являются тромбоциты [4, 10, 11], что подтверждается в нашем исследовании прямой корреляционной связью средней степени ($r=0,421$; $p=0,018$).

Установлены однонаправленные изменения маркеров дисфункции эндотелия у обследованных пациентов. Так, в обеих группах наблюдалось возрастание концентрации эндотелина 1 по сравнению с контролем ($p=0,04$ и $p=0,00002$ соответственно), при этом во 2-й группе его содержание было достоверно выше, чем в 1-й ($p=0,03$). Подобные изменения зафиксированы в отноше-

нии VWF. В обеих группах отмечалось возрастание его активности с превышением значений физиологической нормы ($p=0,01$ и $p=0,00002$ соответственно), в то же время у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й его активность также была значительно выше ($p=0,005$) (табл. 2).

Анализ сопряженности показателей ФП и маркеров дисфункции эндотелия при АИГ представлен положительной взаимосвязью средней степени выраженности. Так, по мере увеличения плотности печени, под данным непрямои эластометрии, отмечается повышение концентрации коллагена IV ($R=0,381$; $p=0,029$), эндотелина 1 ($R=0,35$; $p=0,036$) и активности VWF ($R=0,57$; $p=0,0005$). Увеличение концентрации коллагена IV ассоциировано с усилением выраженности дисфункции эндотелия, которая характеризуется возрастанием концентрации эндотелина 1 ($R=0,567$; $p=0,00002$), активности VWF ($R=0,384$; $p=0,01$). Повышение концентрации PDGF-BB также сопровождается гиперактивностью VWF ($R=0,385$; $p=0,0029$).

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования АИГ является «коварным» заболеванием. Очень сложно при данной патологии своевременно определить дебют заболевания. Первые жалобы и клинические проявления неспецифичны и зачастую появляются уже на фоне глубокого поражения печени. Так, в среднем через 8 месяцев с момента первых клинических проявлений регистрируются выраженные нарушения структуры печени, обусловленные разрастанием большого количества соединительной ткани. Лишь у 23% детей отсутствовали признаки ФП, у 77% пациентов зафиксированы различные степени фиброза от 1 до 4 по шкале Metavir. К моменту постановки диагноза у 44% пациентов уже был диагностирован ЦП. В течении АИГ можно выделить два фенотипа: с более медленным течением фибротического процесса («протективный» фенотип) – это пациенты 1-й группы и фенотип с более интенсивным течением («профибротический» фенотип) – пациенты 2-й группы.

Причина возникновения АИГ до настоящего времени остается неясной, продолжает обсуждаться этиологическая роль гепатотропных вирусов, бактерий, дрожжевых грибов, лекарственных препаратов и токсинов [2, 17]. В исследовании установлено, что у детей с «профибротическим» фенотипом в дебюте аутоиммунного заболевания существенно чаще встречалась активная герпесвирусная инфекция, в то время как у детей с «протективным» фенотипом чаще диагностировалось инфицирование вирусом гепатита А.

Одной из основных причин поздней диагностики заболевания, зачастую на стадии осложнений, является отсутствие в клинической картине специфической симптоматики. У всех детей с АИГ преобладали жалобы астеноневротического характера, проявления синдрома интоксикации, больше чем у половины обследованных встречались клинические проявления холестатического синдрома, отмечалась гепатомегалия, у каждого второго пациента – увеличение селезенки. Для детей с «профибротическим» фенотипом в клинической картине были характерны: выраженное проявление астеноневротического синдрома, синдрома холестаза, преобладание «малых печеночных знаков» – пальмарной эритемы, сосудистых звездочек.

Оценка биохимического профиля у детей с АИГ на фоне патогенетической иммуносупрессивной терапии показала, что лишь у пациентов с «протективным» фенотипом регистрировалась нормализация показателей, отражающих биохимическую активность процесса, печеночно-клеточную недостаточность и синдром холестаза. В то время как у детей с «профибротическим» фенотипом данной биохимической динамики на фоне лечения не отмечалось.

Установлена прямая взаимосвязь между плотностью печени и концентрацией одного из главных компонентов экстрацеллюлярного матрикса – коллагена IV. При этом максимальная его концентрация была у детей с «профибротическим» фенотипом. Полученные нами данные не противоречат литературным данным и подтверждают «статус» коллагена IV как сывороточного маркера фиброза у детей с АИГ. Помимо этого, у всех детей с АИГ имело место повышение концентрации PDGF-BB, что, по данным литературы, способствует активному митозу клеток Ито и тем самым прогрессированию ФП [4, 10, 11]. Отсутствие статистически значимого различия в концентрации PDGF-BB в изучаемых группах обусловлено тем, что у детей с ЦП значительно ниже количество тромбоци-

тов, которые являются основным продуцентом данного фактора [18, 19].

Установлено нарушение функции эндотелиальных клеток при АИГ у детей: увеличение концентрации PDGF-BB, эндотелина 1 и активности VWF. Важно отметить, что повышение концентрации эндотелина 1 и активности VWF находится в прямой зависимости от степени фиброза, что согласуется с литературными данными: у взрослых людей с хроническим вирусным гепатитом и декомпенсированным ЦП вирусной этиологии также отмечаются повышение значений эндотелина 1 и VWF [20].

Выводы

1. У детей с АИГ имеет место повышение концентрации в сыворотке крови маркеров фиброза и дисфункции эндотелия, максимальные значения регистрируются при ЦП в исходе АИГ.

2. У детей с АИГ можно выделить два фенотипа, определяющих течение фибротического процесса – «протективный» и «профибротический»:

- для «протективного» фенотипа характерны: преобладание в дебюте заболевания инфицирования гепатотропным вирусом гепатита А, восстановление функциональной активности печени на фоне патогенетической иммуносупрессивной терапии, умеренное повышение сывороточных маркеров фиброза и наличие умеренной дисфункции эндотелия;

- для «профибротического» фенотипа характерны: преобладание в дебюте заболевания острой герпесвирусной инфекции, выраженный синдром холестаза, астеноневротический синдром, отсутствие нормализации функциональной активности печени на фоне патогенетической иммуносупрессивной терапии, наличие высоких значений сывороточных маркеров фиброза и выраженной дисфункции эндотелия.

3. Раннее выявление «протективных» и «профибротических» фенотипов у детей с АИГ позволит определить прогноз заболевания и выделить категорию пациентов с более неблагоприятным течением патологии, угрожаемых по формированию и прогрессированию ЦП и его осложнений, что важно для определения тактики ведения пациента в каждом конкретном случае.

Финансирование: авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Lavrova A.E.  0000-0002-0447-214X

Konovalova E.Y.  0000-0003-1059-6293

Presnyakova M.V.  0000-0002-3951-9403

Tolkacheva N.I.  0000-0001-7707-759X

Литература

1. Christen U, Hintermann E. Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Hepatitis: How Much Do We Know from Animal Models? *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 1–19.

2. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. Autoimmune hepatitis in the pediatric age. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2017; 74 (5): 324–333.

3. Мусин А.Г., Муталова Э.Г., Нигматуллина А.Э., Мусина Ф.С., Насибуллин И.М. Современные аспекты

механизмов фиброгенеза в печени. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2014; 9 (3): 95–99.

4. Юджин Р. Шифф, Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

5. Kurokawa T, Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (18): 3228–3239.

6. Kitano M, Bloomston PM. Hepatic Stellate Cells and

microRNAs in Pathogenesis of Liver Fibrosis. *J. Clin. Med.* 2016; 5 (3): 1–19.

7. *Maschmeyer P, Flach M, Winau F.* Seven steps to stellate cells. *J. Vis. Exp.* 2011; 10: 51.

8. *Roeb E.* Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol.* 2017; 69: 463–473.

9. *Балашова А.А.* Роль иммунно-воспалительных изменений в оценке алкогольного поражения печени. Торасемид SR в лечении отечно-асцитического синдрома при циррозе печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2017.

10. *Zhou J, Deng Y, Yan L, Zhao H, Wang G.* Serum platelet-derived growth factor BB levels: a potential biomarker for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Int. J. Infect. Dis.* 2016; 49: 94–99.

11. *Gong J, Han J, He J, Liu J, Han P, Wang Y, Li M, Li D, Ding X, Du Z, Liao J, Tian D.* Paired related homeobox protein 1 regulates PDGF-induced chemotaxis of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Lab. Invest.* 2017; 97 (9): 1020–1032.

12. *Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P.* Endothelial Cell Metabolism. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (1): 3–58.

13. *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.

14. *Мусин А.Г., Муталова Э.Г., Нигматуллина А.Э.,*

Константинова Е.Е., Мусина Ф.С., Насибуллин И.М. Современные аспекты механизмов фиброгенеза в печени. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2014; 9 (3): 95–99.

15. *Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А.* Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека.* 2014; 6: 80–87.

16. *Куркина И.А, Маевская М.В, Ивашкин В.Т.* Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени. *Поликлиника, спец. выпуск «Гастроэнтерология».* 2015; 3: 21–25.

17. *Шестерикова В.В., Шестериков Н.В.* Случай аутоиммунного гепатита с иммунной тромбоцитопенией у ребенка 15 лет. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 1 (113): 88–92.

18. *Carl-Henrik Heldin.* PDGF. *Cancer Therapeutic Targets.* 2017; 1: 603–608.

19. *Massoud OI, Zein NN.* The Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Platelet Counts in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 13 (5): 286–291.

20. *Wu H, Yan S, Wang G, Cui S, Zhang C, Zhu Q.* von Willebrand factor as a novel noninvasive predictor of portal hypertension and esophageal varices in hepatitis B patients with cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 50 (9): 1160–1169.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-19-25
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-19-25>

А.И. Хавкин¹, М.М. Гурова², В.П. Новикова²

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ НА ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ПОДРОСТКОВ

¹ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, г. Санкт-Петербург, РФ



Коморбидная патология является одним из факторов, негативно влияющих на течение и прогноз основного заболевания. Цель исследования – выявить патогенетические особенности течения хронического гастродуоденита (ХГД) у детей подросткового возраста в зависимости от количества сопутствующих заболеваний (индекса коморбидности – ИК). Материалы и методы исследования: были обследованы 340 детей с ХГД в возрасте 13–15 лет. В зависимости от значений ИК были сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа (187 детей) – с низкими значениями ИК (менее 3 ассоциированных заболеваний); 2-я группа (153 ребенка) – дети со средними (4–5 сопутствующих заболеваний) и высокими значениями ИК (более 6 патологических состояний) – 102 и 51 ребенок соответственно. Дополнительно к традиционным методам исследования, проводили оценку состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ), микробного биоценоза толстой кишки, психоэмоционального статуса и качества жизни (КЖ). Результаты: выявлено, что большим значениям ИК соответствовали более выраженные морфологические изменения слизистой оболочки желудка, характеризующиеся более высокой активностью воспалительного процесса и частотой встречаемости неопределенной атрофии, повышенный уровень инфицированности *H. pylori* (67,3% случаев против 30,5%, $p=0,036$) и активность

Контактная информация:

Хавкин Анатолий Ильич – д.м.н., проф., руководитель отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (499) 487-46-81,
E-mail: gastropedklin@gmail.com
Статья поступила 20.07.18,
принята к печати 3.10.18.

Contact Information:

Khavkin Anatoly Ilyich – MD., prof., head of Gastroenterology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (499) 487-46-81,
E-mail: gastropedklin@gmail.com
Received on Jul. 20, 2018,
submitted for publication on Oct. 3, 2018.