

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-1-55-61>



Эндотелиальная дисфункция как фактор риска тромботических осложнений у детей с послеоперационным тромбоцитозом (обзор литературы)

Е.А. Бровкина

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Евгения Аркадьевна Бровкина evgenia.brovkina@dgoi.ru

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – ключевое звено в развитии тромботических осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний. В статье рассмотрены биохимические и молекулярные механизмы ЭД. Особое внимание уделено роли ЭД в развитии тромбозов у пациентов после спленэктомии. У детей ЭД может быть вызвана врожденными патологиями, хроническими заболеваниями или хирургическими вмешательствами, что делает проблему особенно актуальной в педиатрии. Описаны современные методы диагностики, а также их ограничения в педиатрической практике. Рассмотрены потенциальные терапевтические подходы, однако единые стандарты лечения отсутствуют. Статья акцентирует внимание на важности изучения ЭД как значимого фактора риска, требующего новых подходов в педиатрии и детской гематологии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, тромботические осложнения, спленэктомия, оксид азота, оксидативный стресс, системное воспаление, диагностика, тромбоцитоз, детская гематология

Для цитирования: Бровкина Е.А. Эндотелиальная дисфункция как фактор риска тромботических осложнений у детей с послеоперационным тромбоцитозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(1):55–61.

Информация об авторе

Е.А. Бровкина: врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: evgenia.brovkina@dgoi.ru

Endothelial dysfunction as a risk factor for thrombotic complications in children with postoperative thrombocytosis (literature review)

E.A. Brovkina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Endothelial dysfunction (ED) is a key factor in the development of thrombotic complications and cardiovascular diseases. The article examines the biochemical and molecular mechanisms of ED. Special attention is given to the role of ED in the development of thrombosis in patients after splenectomy. In children, ED can be caused by congenital pathologies, chronic diseases, or surgical interventions, making this issue particularly relevant in pediatrics. Modern diagnostic methods are described, along with their limitations in pediatric practice. Potential therapeutic approaches are discussed, although standardized treatment protocols are lacking. The article emphasizes the importance of studying ED as a significant risk factor that requires new approaches in pediatrics and pediatric hematology.

Key words: endothelial dysfunction, thrombotic complications, splenectomy, nitric oxide, oxidative stress, systemic inflammation, diagnosis, thrombocytosis, pediatric hematology

For citation: Brovkina E.A. Endothelial dysfunction as a risk factor for thrombotic complications in children with postoperative thrombocytosis (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(1):55–61.

Information about the author

E.A. Brovkina: Hematologist of the Consultative Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evgenia.brovkina@dgoi.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Эндотелий представляет собой рецепторно-эффакторный орган, участвующий в регуляции сосудисто-тканевого гомеостаза [1]. Нормальное функционирование эндотелия обуславливает поддержание адекватного баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, противотромботической и протромботической активностью, а его нарушение является эндотелиальной дисфункцией (ЭД).

Одной из важнейших функций эндотелия является выработка оксида азота (NO), снижение синтеза и уменьшение биодоступности которого характеризует ЭД. В условиях дефицита NO происходит усиление действия вазоконстрикторных и протромботических факторов [2], увеличение проницаемости сосудистой стенки, воспаление и ускорение атерогенеза [3].

Существует множество причин развития ЭД и в большинстве случаев она возникает вследствие

воздействия эндогенных факторов, между тем в ряде публикаций указывается на наличие врожденных и генетических патологий, способствующих развитию ЭД как у взрослых, так и у детей в раннем возрасте [4, 5]. Такие хронические заболевания, как сахарный диабет (СД), ожирение, артериальная гипертензия, заболевания легких, а также вредные привычки (курение, неправильное питание, низкая физическая активность) и хронический стресс являются общепринятыми факторами риска ЭД [3]. К наиболее частым причинам ЭД у детей относят врожденные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), перинатальные осложнения, системные воспалительные инфекционные и аутоиммунные заболевания (ювенильный артрит, системная красная волчанка и др.) [6, 7]. Кроме того, ЭД может значительно повышать риск тромбозов среди пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, в том числе и в детском возрасте [8].

Биохимические и молекулярные аспекты эндотелиальной дисфункции

Биохимические и молекулярные механизмы, лежащие в основе развития ЭД, представляют собой сложный патогенетический процесс, вследствие которого происходит нарушение нормального функционирования эндотелия. Эти процессы включают снижение синтеза и активности вазоактивных веществ, оксидативный стресс, системное воспаление, а также изменения в экспрессии и функциональности отдельных групп клеточных рецепторов и сигнальных молекул [4, 9].

ЭД характеризуется снижением активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивающей превращение L-аргинина в NO, а также повышенным разрушением молекул NO в присутствии активных форм кислорода (АФК). Снижение биодоступности NO приводит к нарастанию вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, повышению активности моноцитов, их адгезии к эндотелию и ускорению процессов атерогенеза [10].

Нарушение сигнальных путей инсулиновых рецепторов также способствует снижению синтеза NO, повышению концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и С-реактивного белка, а также усилению активности эндотелина-1 (ЭТ-1), который проявляет выраженные вазоконстрикторные свойства [11].

Синтез eNOS и активность ЭТ-1 представляют собой основные элементы в системе регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции. Эти процессы обладают определенными функциональными особенностями у детей по сравнению со взрослыми и отражают возрастные изменения в сосудистой физиологии [9].

В детском возрасте эндотелий характеризуется высокими регенеративными возможностями и адаптацией к изменениям гемодинамики [12]. Активность eNOS у детей значительно выше, чем у взрослых, что отчасти объясняется высоким уровнем окисленной

формы никотинамидадениндинуклеотида, концентрация которого снижается с возрастом и обусловлена необходимостью поддержания адекватной сосудистой функции в условиях роста и развития организма ребенка [13].

ЭТ-1 – мощный вазоконстриктор, играющий важную роль в регуляции сосудистого тонуса как у взрослых, так и у детей, у которых в основном ассоциируется с системным воспалением. По результатам опубликованных исследований, у пациентов с серповидно-клеточной анемией ЭТ-1 и его рецепторы рассматриваются в качестве перспективной терапевтической мишени, поскольку концентрация ЭТ-1 прямо коррелирует с частотой вазооклюзионных кризов [14].

Оксидативный стресс, развивающийся в результате нарушения баланса между производством АФК и активностью механизмов антиоксидантной защиты, является одной из основных причин ЭД. В условиях дефицита ферментов АФК могут повреждать непосредственно эндотелиальные клетки, модифицировать липопротеины низкой плотности, способствовать инактивации NO [15].

Генетические причины развития ЭД являются предметом большого количества исследований, поскольку представляют собой фундаментальную составляющую в понимании патогенеза данного состояния [5]. В последнее десятилетие многие авторы придают важное значение генетической предрасположенности в развитии ЭД, особенно в контексте полиморфизмов генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в синтезе и метаболизме таких ключевых медиаторов эндотелиальной функции, как NO и ЭТ-1, что может предрасполагать к развитию ЭД уже в раннем возрасте [16, 17].

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии тромбозов

Большое значение в поддержании сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза играет NO, повышение синтеза которого ведет к подавлению адгезии и агрегации тромбоцитов, снижению пролиферации гладкомышечных клеток и уменьшению экспрессии адгезионных молекул на поверхности эндотелия [18]. В результате ЭД, снижения синтеза NO и его биодоступности происходит усиление вазоконстрикции, повышение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, что способствует формированию атеросклеротических бляшек и атеротромбозу [15].

В основе нарастания дисбаланса между протромботическими и протромботическими механизмами, с одной стороны, лежат снижение активности NO и простациклина, являющихся естественными ингибиторами агрегации тромбоцитов, и увеличение выработки фактора фон Виллебранда (vWF) фибриногена, а также повышение экспрессии тканевого фактора, способствующее активации коагуляционного гемостаза и тромбообразованию, с другой стороны [19]. В условиях циркуляции провоспалительных цитокинов значительно усиливается экспрессия

молекул адгезии, активность моноцитов и тромбоцитов, увеличивается вязкость крови, что существенно повышает риск тромбообразования [20].

Особое внимание ряда исследователей направлено на изучение эндотелиальной функции у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ). В одном из исследований продемонстрировали связь мутаций в генах *JAK2V617F* и *CALR* с наличием признаков ЭД у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией (ИП) [17].

Аналогичные результаты были представлены в работе M. Catiglione et al., где мутация гена *JAK2V617F* ассоциировалась с дисфункцией эндотелия, повышенным риском тромбозов и ССЗ [21].

Исследование, основанное на анализе историй болезни 53 пациентов с ИП и верифицированной мутацией гена *JAK2*, показало, что ЭД способствует протромбогенезу. Кроме того, больные ИП характеризовались более высокой концентрацией vWF по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [22]. Авторы работы предположили, что ЭД и ИП могут быть ассоциированы с двумя факторами. Во-первых, мутация гена *JAK2* активирует сигнальные пути, которые могут напрямую приводить к активации эндотелия и его повреждению. Во-вторых, увеличенная клеточная масса (лейкоциты и тромбоциты) и повышение вязкости крови могут способствовать механическому повреждению эндотелия, что также увеличивает вероятность тромбоза. Таким образом, оба механизма могут обладать синергизмом, обуславливая более высокий риск.

В исследовании, проведенном на мышах с мутацией *JAK2-V617F* (*JAK2-VF*), было показано, что при активации эндотелия у них наблюдалась повышенная экспрессия интегринов $\beta 1/\beta 2$, которые играют важную роль в клеточной адгезии и передаче сигналов во время воспалительных реакций [23]. Выявленная чрезмерная активация ассоциировалась с повышением уровня воспалительных цитокинов (интерлейкин-1 α и интерлейкин-1 β) и адгезии к эндотелиоцитам.

Ассоциация количества тромбоцитов с эндотелиальной дисфункцией и риском тромбоза

Взаимосвязь между тромбоцитозом и ЭД является предметом научного интереса, поскольку оба состояния потенциально могут способствовать гиперкоагуляции и увеличивать риск тромбообразования. В то же время, ЭД, которая включает нарушение баланса между вазодилаторными и констрикторными механизмами, опосредовано может способствовать прокоагулянтному состоянию [24]. Однако для подтверждения этой взаимосвязи требуется дальнейшее изучение проблемы.

Спленэктомия и ее роль в развитии послеоперационного тромбоцитоза и эндотелиальной дисфункции

Отдельного внимания заслуживают тромбоцитозы, ассоциированные со спленэктомией. Хирургическое лечение является травмирующим фактором,

и в раннем послеоперационном периоде сопряжено с воспалением, нарушением эндотелиальной функции и повышенным риском тромботических осложнений [25]. Послеоперационный тромбоцитоз часто считается реактивным и обусловлен как активацией регенеративных процессов после хирургического вмешательства и воспалением, так и утратой селезенки, выполнявшей важнейшую роль в регуляции количества тромбоцитов. В свою очередь, высокая концентрация тромбоцитов потенциально может оказывать дополнительное влияние на степень риска послеоперационных тромбозов [26].

Согласно опубликованным данным, послеоперационный тромбоцитоз выявляется у 80 % пациентов, перенесших спленэктомию [27].

Критическим количеством тромбоцитов, связанным с повышенным риском тромбоза у детей, обычно считается число, превышающее $1000,0 \times 10^9/\text{л}$ [28]. Однако риск тромбоза может возрасти и при более низкой концентрации тромбоцитов, особенно в условиях присутствия иных факторов риска: нарушение свертываемости крови, наличие хронических заболеваний или длительная иммобилизация [29].

В итальянском исследовании отмечается, что частота тромбоэмболических осложнений у детей после спленэктомии достигает 10 %, а риск тромбозов достоверно ассоциирован с промежуточной β -талассемией, врожденной дизэритропоэтической анемией и дефицитом пируваткиназы [30]. Патофизиологическими аспектами высокой частоты осложнений могут являться проагрегантное состояние крови, связанное с постспленэктомическим тромбоцитозом, высвобождение внутриклеточных компонентов, таких как аденозиндифосфат, усиливающих активацию тромбоцитов, снижение кислородной емкости крови, компенсаторное усиление кровотока и повышение вязкости крови.

В исследовании S.V. Troendle et al. было установлено, что дети с наследственным сфероцитозом также имеют более высокий риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде [31]. Авторы указали на то, что высокий уровень риска может быть обусловлен часто наблюдаемым после оперативного лечения устойчивым увеличением количества тромбоцитов, сохраняющимся на протяжении нескольких лет, а также сочетанием тромбоцитоза с повышением уровня гемоглобина сверх возрастной нормы, увеличением вязкости крови.

Наряду с тромбоцитозом спленэктомия ассоциируется с рядом изменений в системе кровообращения, такими как повышение гемоглобина, а также более высокие уровни холестерина, которые могут оказывать значимое влияние на эндотелиальную функцию и также увеличивать риск тромбоза [32]. Хирургические вмешательства сопровождаются выраженным стрессом для организма, а также провоспалительными изменениями. Повышение концентрации циркулирующих цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов может способствовать развитию и поддер-

жанию ЭД в послеоперационном периоде, а удаление селезенки как одного из основных органов депонирования крови неизбежно приводит к изменениям гемодинамики, что также оказывает дополнительное влияние на эндотелий сосудов [32, 33]. Сочетание тромбоцитоза и нарушения функций эндотелия определяет повышенный риск развития тромботических осложнений у пациентов после спленэктомии, которые могут носить как системный, так и локальный характер. Персистирующее воспаление ассоциировано с развитием системной ЭД, тогда как локальные тромбозы могут возникать в местах с высокой гемодинамической нагрузкой на сосудистую стенку или на фоне уже существующего повреждения эндотелия в условиях повышенной вязкости крови.

Несмотря на наличие публикаций, посвященных проблеме тромботических осложнений после спленэктомии, прямой зависимости в цепочке спленэктомия—тромбоцитоз—тромбоз до сих пор однозначно не установлено. Ряд авторов указывают на отсутствие значимой связи между реактивным постспленэктомическим тромбоцитозом и риском послеоперационных тромбозов, в частности у пациентов без ХМПЗ [34].

В исследовании Gelas et al. представлены данные о том, что тромбоз воротной вены после лапароскопической спленэктомии у детей является относительно редким осложнением и может развиваться в 5–10 % случаев, а в качестве факторов риска были определены большой размер селезенки, тромбоцитоз и онкологические заболевания [35].

В своем систематическом обзоре Krauth et al. указывают, что риск тромбозов селезеночной и портальной вен после спленэктомии в среднем составлял 12,3 % и чаще всего развивался в срок 8–12 дней после операции. И хотя в настоящее время связь между хирургическим лечением и тромбозом остается недоказанной, а существующие клинические исследования носят ограниченный характер, авторы делают акцент на том, что большая частота тромбозов наблюдается у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями и наследственными гемолитическими анемиями, включая промежуточную талассемию и наследственный сфероцитоз, тогда как у пациентов с аутоиммунной тромбоцитопенией и после травматической спленэктомии риск существенно ниже [36].

Эти данные подчеркивают важность внимания к риску тромботических осложнений после выполнения спленэктомии, несмотря на недостаточность специфических рекомендаций для профилактики и лечения тромбоэмболических событий после удаления селезенки.

Методы диагностики эндотелиальной дисфункции

Несмотря на сложность объективной оценки функции эндотелия, в современной практике используются различные лабораторные и инструментальные тесты, позволяющие изучить биохимические маркеры и гемодинамические показатели, связанные с ЭД.

Лабораторная диагностика ЭД основана на оценке концентрации NO и его метаболитов, ЭТ-1 и провоспалительных маркеров: С-реактивного белка, интерлейкина-6 и ФНО- α [37]. Ряд тестов могут быть использованы для определения количества различных маркеров, таких как vWF, Е-селектин и других молекул адгезии [38].

«Золотым стандартом» в изучении функции эндотелия является ультразвуковая оценка поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД). Данный метод основан на измерении диаметра плечевой артерии до и после индуцированного окклюзионного ишемического стресса, который стимулирует увеличение кровотока и вазодилатацию [39]. Выполнение данного теста у детей обычно ограничено в силу анатомических и физиологических особенностей. У детей раннего возраста плечевая артерия отличается малым калибром по сравнению со взрослыми пациентами, в этой связи врачом может быть выбрана иная артерия, более доступная для ультразвукового исследования [40]. Кроме того, для обеспечения эффективной окклюзии без чрезмерного дискомфорта или повреждения мягких тканей важно использовать детские манжеты подходящего размера.

У детей младшего возраста результаты окклюзионной пробы могут значительно колебаться из-за особенностей их сосудистой системы и регуляции кровотока. По сравнению со взрослыми сосуды у детей отличаются повышенной эластичностью и адаптивностью к изменениям в кровообращении, что усложняет стандартизацию теста и делает результаты более переменчивыми. Кроме того, дети могут испытывать беспокойство или неудобство, что может существенно влиять на полученные результаты, поскольку стресс вызывает изменения в кровотоке и колебания сосудистого тонуса, что требует тщательного мониторинга и корректировки продолжительности окклюзии.

Также важно учитывать, что у детей отсутствуют четко установленные нормативные значения для интерпретации теста, так как возрастные и физиологические различия между детьми могут приводить к значительным колебаниям результатов. При интерпретации теста важно учитывать клинические данные конкретного ребенка, такие как возраст, состояние здоровья и наличие сопутствующих заболеваний [41].

Таким образом, ПЗВД может рассматриваться в качестве потенциально эффективного инструмента для оценки эндотелиальной функции у детей после хирургических вмешательств, однако с учетом ряда существенных ограничений. Тест требует адаптации к особенностям детской сосудистой системы, включая выбор подходящего времени окклюзии, использование специальных манжет и учет возраста. Кроме того, интерпретация результатов осложняется отсутствием установленных нормативных значений для разных возрастных групп, что требует тщательного учета клинических данных и индивидуальных особенностей пациента. Без стандартизированных нормативов и более точных методик ПЗВД остается

перспективным, но ограниченным инструментом для оценки эндотелиальной функции в педиатрической практике.

Относительно новым методом оценки ЭД служит тонометрия эндотелия периферических артерий, известная как EndoPAT (Endothelial Peripheral Arterial Tone) [42]. Метод основан на оценке изменений объема крови и артериального тонуса в конечностях. Исследование проводится с помощью специальных датчиков, которые надеваются на пальцы рук пациента и позволяют обнаруживать даже незначительные изменения в кровотоке, вызванные эндотелий-опосредованной вазодилатацией.

Терапевтические опции эндотелиальной дисфункции

В настоящее время критерии диагностики ЭД существенно ограничены. В качестве ключевых диагностических маркеров могут выступать повышенные уровни молекул адгезии, vWF и провоспалительных цитокинов, а также снижение NO [43, 44]. ПЗВД и EndoPAT хотя и могут быть рассмотрены в качестве инструментов функциональной оценки, тем не менее требуют адаптации для детей. Четких критериев и показаний к проведению неспецифической терапии тромботических осложнений у детей нет. Однако некоторые авторы, например Stringer et al., указывают, что рутинное применение антиагрегантных препаратов не рекомендуется, но рассматривается у детей с очень большим размером селезенки [27].

Важно отметить, что терапия ЭД, и реактивного тромбоцитоза у детей не стандартизирована [27], а разрабатываемые подходы к лечению должны быть индивидуализированы и зависеть от основных причин, степени тяжести состояния и общего состояния ребенка [45].

К основным причинам, которые могут оказать влияние на выбор терапии ЭД, можно отнести хронические воспалительные заболевания (например, ювенильный артрит, системная красная волчанка), метаболические расстройства, такие как СД и ожирение, а также сердечно-сосудистые патологии, включая врожденные пороки сердца и артериальную гипертензию [46]. Кроме того, перенесенные хирургические вмешательства, в частности спленэктомия, и состояния, сопровождающиеся хроническим воспалением или тромбоцитозом, также могут требовать индивидуализированного подхода в лечении ЭД, однако накопленные данные в настоящее время не позволяют сформулировать четкие клинические рекомендации и требуют дальнейшего изучения.

В педиатрической практике применение лекарственных средств для коррекции ЭД ограничено, однако эффекты отдельных препаратов могут представлять существенный интерес. Так, применение статинов, противовоспалительных препаратов и антиоксидантов в ряде ограниченных клинических исследований продемонстрировало значимый положительный эффект на функциональное состояние эндотелия.

Препараты из группы статинов могут применяться у детей с семейной гиперхолестеринемией, однако в ряде исследований было установлено, что статины способны улучшать эндотелиальную функцию благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, а их прием характеризуется высоким профилем безопасности у взрослых пациентов [47, 48].

Нестероидные противовоспалительные средства и некоторые биологические агенты, такие как ингибиторы ФНО- α (например, этанерцепт), применяются для лечения различных воспалительных заболеваний и могут способствовать улучшению функции эндотелия за счет снижения уровня циркулирующих цитокинов [49].

Несмотря на то, что эффективность применения таких антиоксидантов, как витамины С и Е, носит неоднозначный характер, их прием может способствовать уменьшению оксидативного стресса и улучшению эндотелиальной функции [50, 51].

Лекарственным препаратом с заявленными антиоксидантными свойствами также является N-ацетилцистеин. Предполагалось, что его прием может значительно улучшить эндотелиальную функцию, однако в исследовании Jeremias A. et al. было показано, что прием N-ацетилцистеина 900 мг/сут у пациентов с СД 1-го типа не приводил к значимому улучшению показателя ПЗВД, однако отмечалось статистически значимое снижение концентрации С-реактивного белка, что указывает на потенциальное уменьшение выраженности системного воспаления [52]. Важно отметить, что существенным ограничением данного исследования являлся малый объем выборки, не позволяющий достичь адекватной статистической мощности для верификации истинно отрицательного результата.

В настоящее время единых подходов к терапии ЭД не определено, между тем разработка оптимальных терапевтических стратегий для коррекции эндотелиальной функции у пациентов с реактивным постспленэктомическим тромбоцитозом потенциально может способствовать снижению частоты осложнений как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периодах.

Заключение

Несмотря на существующие достижения в изучении механизмов ЭД, по-прежнему остается высокой потребность в более глубокой оценке ее особенностей у детей и выявлении взаимосвязей между нарушением функции эндотелия и риском тромботических осложнений, в том числе у пациентов с хронической гемолитической анемией после хирургических вмешательств, таких как спленэктомия.

Хирургические вмешательства могут оказывать значительное влияние на эндотелиальную функцию, что связано с различными факторами, включая операционный стресс, воспаление, изменения гемодинамики. В свою очередь, ЭД может являться значимым

звеном в патогенезе тромбозов, особенно у детей с послеоперационным тромбоцитозом.

Существующие методы диагностики ЭД представляют собой эффективные инструменты, однако необходимо проведение дополнительных исследований для адаптации и оптимизации применения данных методов в детской популяции.

Особый исследовательский интерес представляет проведение длительных проспективных исследований для изучения влияния ЭД у детей с реактивным

постспленэктомическим тромбоцитозом на отдаленный прогноз, в том числе оценку рисков развития ССЗ.

Улучшение понимания роли ЭД, совершенствование методов диагностики и разработка оптимальных терапевтических стратегий для детей с тромбоцитозом, в том числе перенесших спленэктомию в связи с хронической гемолитической анемией, остаются приоритетными задачами в современной педиатрии и детской гематологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шилов А.В., Мнихович М.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Кактурский Л.В., Рудницкий С.В., Нечаев Л.В. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017;6(2):115–21. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-115-121. [Shilov A.V., Mnikhovich M.V., Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kakturskiy L.V., Rudnitskiy S.V., Nechaev L.V. Morphological changes in the wall of vessels in endothelial dysfunction. Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(2):115–21. (In Russ.)].
2. Раваева М.Ю., Чуян Е.Н., Древетняк Н.А. Роль оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции. Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2013;26(4(65)):147–57. [Ravaeva M.Yu., Chuyan E.N., Drevetnyak N.A. The role of nitric oxide in the development of endothelial dysfunction. Uchenyye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya = Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry. 2013;26(4(65)):147–57. (In Russ.)].
3. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;(4):8–17. [Radaykina O.G., Vlasov A.P., Myshkina N.A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-biological Journal. 2018;(4):8–17. (In Russ.)].
4. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. Biomedicines. 2021;9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781.
5. Wybranska I. Genetic Markers of Endothelial Dysfunction. Endothelial Dysfunction – A Novel Paradigm. Published online. doi: 10.5772/intechopen.109272. [Electronic resource]; <https://www.intechopen.com/chapters/85824>.
6. Çiftel M., Ataş N., Yılmaz O. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. Eur J Pediatr. 2022;181(1):91–7. doi: 10.1007/s00431-021-04136-6.
7. Lee W.F., Wu C.Y., Yang H.Y., Lee W.I., Chen L.C., Ou L.S., Huang J.L. Biomarkers associating endothelial dysregulation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):69. doi: 10.1186/s12969-019-0369-7.
8. Chia Y.C., Siti Asmaa M.J., Ramli M., Woon P.Y., Johan M.F., Hassan R., Islam M.A. Molecular Genetics of Thrombotic Myeloproliferative Neoplasms: Implications in Precision Oncology. Diagnostics (Basel). 2023;13(1):163. doi: 10.3390/diagnostics13010163.
9. Genovesi S., Giussani M., Orlando A., Lieti G., Viazzi F., Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. Pediatr Nephrol. 2022;37(3):537–45. doi: 10.1007/s00467-021-05144-2.
10. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(1):34–41. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41. [Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popiekhova E.B., Lagutina D.D. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2019;64(1):34–41. (In Russ.)].
11. Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. Diabetes Metab Res Rev. 2006;22(6):423–36. doi: 10.1002/dmrr.634. PMID: 16506274.
12. Krenning G., Barauna V.G., Krieger J.E., Harmsen M.C., Moonen J.R. Endothelial Plasticity: Shifting Phenotypes through Force Feedback. Stem Cells Int. 2016;2016:9762959. doi: 10.1155/2016/9762959.
13. Csizsar A., Tarantini S., Yabluchanskiy A., Balasubramanian P., Kiss T., Farkas E., Baur J.A., Ungvari Z. Role of endothelial NAD⁺ deficiency in age-related vascular dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(6):H1253–66. doi: 10.1152/ajpheart.00039.2019.
14. Inostroza-Nieves Y., Rivera A., Romero J.R. Blockade of endothelin-1 receptor B regulates molecules of the major histocompatibility complex in sickle cell disease. Front Immunol. 2023;14:1124269. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124269.
15. Victor V.M., Rocha M., Solá E., Bañuls C., Garcia-Malpartida K., Hernández-Mijares A. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. Curr Pharm Des. 2009;15(26):2988–3002. doi: 10.2174/138161209789058093.
16. Zhang G., Yu H., Su J., Chi C., Su L., Wang F., Zheng Y., Xie B., Kang K. Identification of Key Genes Associated with Endothelial Cell Dysfunction in Atherosclerosis Using Multiple Bioinformatics Tools. Biomed Res Int. 2022;2022:5544276. doi: 10.1155/2022/5544276.
17. Aoyama R., Kubota Y., Tara S., Wakita S., Yamaguchi H., Shimizu W., Takano H. Vascular Endothelial Dysfunction in Myeloproliferative Neoplasms and Gene Mutations. Int Heart J. 2022;63(4):661–8. doi: 10.1536/ihj.22-003.
18. Zhang G., Yu H., Su J., Chi C., Su L., Wang F., Zheng Y., Xie B., Kang K. Identification of Key Genes Associated with Endothelial Cell Dysfunction in Atherosclerosis Using Multiple Bioinformatics Tools. Biomed Res Int. 2022;2022:5544276. doi: 10.1155/2022/5544276.
19. Chirkov Y.Y., Nguyen T.H., Horowitz J.D. Impairment of Anti-Aggregatory Responses to Nitric Oxide and Prostacyclin: Mechanisms and Clinical Implications in Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1042. doi: 10.3390/ijms23031042.
20. Kohli S., Shahzad K., Jouppila A., Holthöfer H., Isermann B., Lassila R. Thrombosis and Inflammation-A Dynamic Interplay and the Role of Glycosaminoglycans and Activated Protein C. Front Cardiovasc Med. 2022;9:866751. doi: 10.3389/fcvm.2022.866751.
21. Castiglione M., Jiang Y.-P., Mazzeo C., Lee S., Chen J.-S., Kaushansky K., Yin W., Lin R.Z., Zheng H., Zhan H. Endothelial JAK2V617F mutation leads to thrombosis, vasculopathy, and cardiomyopathy in a murine model of myeloproliferative neoplasm. J Thromb Haemost. 2020;18(12):3359–70. doi: 10.1111/jth.15095.
22. Mahmood I., Hamdan F., Al-Tameemi W. Role of endothelial dysfunction in relation to prothrombogenesis in polycythemia vera. Iraqi J Hematol. 2018;7:8. doi: 10.4103/IJH.IJH_32_17.
23. Baldauf C.K., Charakopoulos E., Böttcher M., Zeremski V., Mouggiakakos D., Schraven B., Fischer T. JAK2-V617F Promotes up-Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines Including IL-1 upon Adhesion-Induced Activation of β1/β2 Integrins. Blood. 2023;142(Suppl 1):2749. doi: 10.1182/blood-2023-174058.

24. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9:1057. doi: 10.7150/IJBS.7502.
25. Saghazadeh A., Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:272–85. doi: 10.1016/J.CRITRETVONC.2016.01.007.
26. Ejikeme C., Elkattawy S., Kayode-Ajala F. Reactive thrombocytosis after splenectomy in hereditary spherocytosis: Case report and literature review. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8. doi: 10.12890/2021_002673.
27. Stringer M.D., Lucas N. Thrombocytosis and portal vein thrombosis after splenectomy for paediatric haemolytic disorders: How should they be managed? *J Paediatr Child Health.* 2018;54:1184–8. doi: 10.1111/jpc.14227.
28. Zulkafli Z., Janaveloo T., Rahman W.S.W.A. Extreme thrombocytosis in a child: Laboratory approaches and diagnostic challenges. *Oman Med J.* 2019;34:336–40. doi: 10.5001/omj.2019.65.
29. Rodeghiero F., Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012;158(1):16–29. doi: 10.1111/J.1365-2141.2012.09146.X.
30. Ferrara M., Bertocco F., Ferrara D., Capozzi L. Postsplenectomy Thromboembolic Risk in Children with Hematologic Disorders: Case Report. *J Blood Disord Transfus.* 2014;5(8). doi: 10.4172/2155-9864.1000225.
31. Troendle S.B., Adix L., Cray S.E., Buchanan G.R. Laboratory markers of thrombosis risk in children with hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(6):781–5. doi: 10.1002/pbc.21319.
32. Autoimmune Thrombocytopenia. Y. Ishida, Y. Tomiyama (eds.) Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2017. Pp. 159–64. doi: 10.1007/978-981-10-4142-6_15.
33. Guo B., Pan J., Shen Y., Zhang Q., Wang Z., Huang L., Yu Q. Platelet's Rule of Change and Clinical Significance before and after Splenectomy. *Am J Surg.* 2019;1;85(11):1288–93. PMID: 31775973.
34. Zvizdic Z., Kovacevic A., Milisic E., Jonuzi A., Vranic S. Clinical course and short-term outcome of postsplenectomy reactive thrombocytosis in children without myeloproliferative disorders: A single institutional experience from a developing country. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237016. doi: 10.1371/journal.pone.0237016.
35. Gelas T., Scalabre A., Hameury F., Dubois R., Grosos C., Mouriquand P.D., Mure P.-Y. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy during childhood. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38:218–22. doi: 10.1007/s11239-013-1037-2.
36. Krauth M., Lechner K., Neugebauer E.A.M., Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention – an unresolved issue. *Haematologica.* 2008;93(8):1227–32. doi: 10.3324/haematol.12682.
37. Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R., Neves J.S., Castro-Ferreira R., Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology.* 2020;71(5):397–410. doi: 10.3324/haematol.12682.
38. Gagnano F., Sperlongano S., Golia E., Natale F., Bianchi R., Crisci M., Fimiani F., Pariggiano I., Diana V., Carbone A., Cesaro A., Concilio C., Limongelli G., Russo M., Calabrò P. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5620314. doi: 10.1155/2017/5620314.
39. Rodriguez-Miguel P., Seigler N., Harris R.A. Ultrasound Assessment of Endothelial Function: A Technical Guideline of the Flow-mediated Dilation Test. *J Vis Exp.* 2016;(110):54011. doi: 10.3791/54011.
40. Hopkins N.D., Dengel D.R., Stratton G., Kelly A.S., Steinberger J., Zavala H., Marlatt K., Perry D., Naylor L.H., Green D.J. Age and sex relationship with flow-mediated dilation in healthy children and adolescents. *J Appl Physiol.* 2015;119(8):926–33. doi: 10.1152/jappphysiol.01113.2014.
41. Evanoff N.G., Kelly A.S., Steinberger J., Dengel D.R. Peak Shear and Peak Flow Mediated Dilation: A Time Course Relationship. *J Clin Ultrasound.* 2016;44(3):182. doi: 10.1002/JCU.22324.
42. Jakubowski M., Turek-Jakubowska A., Szahidewicz-Krupska E., Gawrys K., Gawrys J., Doroszko A. Profiling the endothelial function using both peripheral artery tonometry (EndoPAT) and Laser Doppler Flowmetry (LD) – Complementary studies or waste of time? *Microvasc Res.* 2020;130:104008. doi: 10.1016/J.MVR.2020.104008.
43. Dri E., Lampas E., Lazaros G., Lazarou E., Theofilis P., Tsioufis C., Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life.* 2023;13(6):1420. doi: 10.3390/life13061420.
44. Kutikhin A., Shishkova D., Velikanova E., Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood–Brain Barrier Modeling. *J Evol Biochem Phys.* 2022;58:781–806. doi: 10.1134/S0022093022030139.
45. Hafsari A., Ridha N.R. Reactive thrombocytosis in children. *Int J Health Sci Med Res.* 2022;1(2):111–32. doi: 10.37905/ijhsmr.v1i2.14134.
46. Deshpande D., Janero D., Amiji M. Therapeutic strategies for endothelial dysfunction. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(12):1637–54. doi: 10.1517/14712598.2011.625007.
47. De Jongh S., Lilien M.R., Op'T Roodt J., Stroes E.S.G., Bakker H.D., Kastelein J.J.P. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2117–21. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02593-7.
48. Kavey R.W., Manlhiot C., Runeckles K., Collins T., Gidding S.S., Demczko M., Clauss S., Harahsheh A.S., Mietus-Syder M., Khoury M., Madsen N., McCrindle B.W. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. *CJC Open.* 2020;2(6):473–82. doi: 10.1016/j.cjco.2020.06.002.
49. Răzvan-Valentin S., Güler S., Utkan T., Şahin T.D., Gacar G., Yazir Y., Rencher S.F., Mircea L., Cristian B., Bogdan P., Utkan N.Z. Etanercept Prevents Endothelial Dysfunction in Cafeteria Diet-Fed Rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2138. doi: 10.3390/ijerph19042138.
50. Cazeau R.M., Huang H., Bauer J.A., Hoffman R.P. Effect of Vitamins C and E on Endothelial Function in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2016;2016:3271293. doi: 10.1155/2016/3271293.
51. Bayat M., Daei S., Ziamajidi N., Abbasalipourkabir R., Nourian A. The protective effects of vitamins A, C, and E on zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs)-induced liver oxidative stress in male Wistar rats. *Drug Chem Toxicol.* 2023;46(2):209–18. doi: 10.1080/01480545.2021.2016809.
52. Jeremias A., Soodini G., Gelfand E., Xu Y., Stanton R.C., Horton E.S., Cohen D.J. Effects of N-acetyl-cysteine on endothelial function and inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Int.* 2009;4(1):e7. doi: 10.4081/hi.2009.e7.

Статья поступила в редакцию: 14.03.2024. Принята в печать: 08.12.2024.

Article was received by the editorial staff: 14.03.2024. Accepted for publication: 08.12.2024.