

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616.36-004

Кулебина Е.А.¹, Сурков А.Н.¹, Фисенко А.П.¹, Потапов А.С.^{1,2}, Алябьева Н.М.¹, Зубкова И.В.¹, Жужула А.А.¹

Информативность определения сывороточных концентраций прямых биомаркёров при диагностике различных стадий фиброза печени у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Актуальность. Сывороточные концентрации коллагенов I, III, IV типов (К-I, К-III, К-IV) и гиалуроновой кислоты (ГК), которые называют прямыми биомаркёрами, могут быть информативными при неинвазивной диагностике стадий фиброза печени (ФП), однако в педиатрии данных об этом недостаточно.

Цель: оценить диагностическую значимость биомаркёров при определении стадий фиброза при хронических болезнях печени (ХБП) у детей.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое включены 80 детей с ХБП, всем пациентам выполнена краевая резекция ткани печени под лапароскопическим контролем, а также определены концентрации К-I, К-IV и ГК в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для оценки диагностической значимости этих биомаркёров при прогнозировании определённого исхода применяли метод анализа ROC-кривых.

Результаты. Оптимальное значение К-I для диагностики цирроза составило 144,24 нг/мл (AUROC 0,758 ± 0,101; 95% ДИ 0,560–0,957), чувствительность и специфичность — 65,2% и 77,8% соответственно. Оптимальные значения К-IV для диагностики умеренного ФП и цирроза составили 11,29 нг/мл (AUROC 0,807 ± 0,092; 95% ДИ 0,627–0,987) и 27,40 нг/мл (AUROC 0,685 ± 0,062; 95% ДИ 0,567–0,810), чувствительность 82,4% и 61,15%, специфичность 66,7% и 64,7% соответственно. Оптимальные значения ГК для диагностики слабого и умеренного ФП составили 34,9 нг/мл (AUROC 0,912 ± 0,050; 95% ДИ 0,815–1,00) и 36,5 нг/мл (AUROC 0,849 ± 0,064; 95% ДИ 0,723–0,974), для цирроза — 38,3 нг/мл (AUROC 0,825 ± 0,048; 95% ДИ 0,730–0,920); чувствительность составила 84,6% на всех стадиях, специфичность — 77,8, 61,5 и 70,6% соответственно.

Выводы. Биомаркёры фиброобразования печени имеют диагностическую значимость в определении стадий ФП и являются информативными, воспроизводимыми неинвазивными индикаторами при диагностике ФП у детей.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; коллагены; прямые биомаркёры; цирроз печени; фиброз печени; дети

Для цитирования: Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Фисенко А.П., Потапов А.С., Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А. Информативность определения сывороточных концентраций прямых биомаркёров при диагностике различных стадий фиброза печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(1): 4-11.

https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-1-4-11

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Потапов А.С.; сбор и обработка материала — Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А.; статистическая обработка — Кулебина Е.А., Сурков А.Н.; написание текста — Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А.; редактирование — Фисенко А.П., Потапов А.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Информированное согласие: от родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elena A. Kulebina¹, Andrey N. Surkov¹, Andrey P. Fisenko¹, Alexander S. Potapov^{1,2}, Natalya M. Alyabeva¹, Irina V. Zubkova¹, Anastasia A. Zhuzhula¹

The informative value of assessment of direct serum biomarkers for diagnosis of various stages of liver fibrosis in children

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Serum concentrations of collagens I, III, IV types (K-I, K-III, K-IV) and hyaluronic acid (HA) are reported to be informative in terms of noninvasive diagnosis liver fibrosis stages. In pediatrics, there is not enough data on this. **Purpose** was to assess the diagnostic value of direct biomarkers in predicting the stage of fibrosis in children with chronic liver diseases (CLD).

Materials and methods. A prospective single-center study included 80 children with CLD. All patients underwent marginal resection of liver tissue under laparoscopic control. The serum K-I, K-IV, and HA concentration were measured by enzyme immunoas-

say. The authors applied ROC curve analysis to assess quantitative signs' diagnostic significance in predicting a specific outcome. **Results.** The optimal KI value for the diagnosis of cirrhosis was 144.24 ng/ml, with AUROC: 0.758 ± 0.101 with 95% CI: 0.560–0.957, sensitivity and specificity 65.2% and 77.8%, respectively. The optimal K-IV values for the diagnosis of moderate fibrosis and cirrhosis were 11.29 ng/ml and 27.40 ng/ml, respectively, with AUROC 0.807 ± 0.092 with 95% CI: 0.627–0.987, 0.685 \pm 0.062 with 95% CI: 0.567–0.810, sensitivity 82.4% and 61.15%, specificity 66.7%, and 64.7%, respectively. The optimal BG values for the diagnosis of weak and moderate fibrosis were 34.9 ng/ml and 36.5 ng/ml, for cirrhosis 38.3 ng/ml, with AUROC 0.912 ± 0.050 with 95% CI: 0.815–1.00; 0.849 ± 0.064 with 95% CI: 0.723–0.974, and 0.825 ± 0.048 with 95% CI: 0.730–0.920, respectively. Sensitivity was 84.6% at all stages, specificity — 77.8%, 61.5% and 70.6%, respectively.

Conclusions. LF biomarkers have diagnostic significance in the detection of the stages of liver fibrosis. LF biomarkers are informative, reproducible noninvasive indices in the diagnosis of liver fibrosis in children.

Keywords: *hyaluronic acid; collagens; direct biomarkers liver cirrhosis; liver fibrosis; children*

For citation: Kulebina E.A., Surkov A.N., Fisenko A.P., Potapov A.S., Alyabeva N.M., Zubkova I.V., Zhuzhula A.A. The informative value of assessment of direct serum biomarkers for diagnosis of various stages of liver fibrosis in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(1): 4–11. (In Russian).
https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-1-4-11

For correspondence: Elena A. Kulebina, MD, pediatrician, postgraduate of Gastroenterological department with the hepatological group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: e.kulebina@gmail.com

Contribution: research concept and design — Kulebina E.A., Surkov A.N., Potapov A.S.; collection and processing of material — Kulebina E.A., Surkov A.N.; statistical processing — Kulebina E.A., Surkov A.N.; text writing — Kulebina E.A., Surkov A.N., Alyabeva N.M., Zubkova I.V., Zhuzhula A.A.; editing — Fisenko A.P., Potapov A.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

Informed consent: a written, voluntary, informed consent to participate in the study was obtained from the parents of the patients.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Kulebina E.A., <https://orcid.org/0000-0001-9798-9617>
Surkov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>
Alyabeva N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>
Zubkova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-8144-3924>

Received: February 18, 2021
Accepted: February 22, 2021
Published: March 10, 2021

Развитие фиброза печени (ФП) — закономерный результат течения хронических болезней печени (ХБП) [1]. При прогрессировании ХБП нередко может формироваться цирроз печени (ЦП), представляющий собой опасное для жизни состояние, имеющее при этом ограниченные возможности лечения [2]. Среди причин летального исхода ЦП занимает 14-е место, а ежегодно во всем мире от его осложнений умирает 1,03 млн человек [3]. Риск смерти повышается в 10 раз у пациентов с декомпенсированным ЦП по сравнению с населением в целом [4], 6-недельная смертность больных с ЦП и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка составляет около 10–20% [5], пациентов с ЦП и асцитом — 14% в течение 1 года и 44% в течение 5 лет [6]. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы может ускорить летальный исход на любой стадии ХБП [7]. Поэтому так важна своевременная диагностика ФП еще на ранних этапах его формирования, поскольку быстрое лекарственное и/или эндоскопическое вмешательство позволяет улучшить состояние и качество жизни больных и не допустить его прогрессирования до стадии ЦП.

Биопсия печени с морфологическим исследованием гепатобиоптата и измерение градиента печеночного венозного давления могут хорошо отражать прогноз пациентов с ЦП, однако клиническое применение этих инвазивных процедур ограничено [8, 9].

Самым частым методом визуализации печени у детей с различными формами её патологии является ультразвуковое исследование (УЗИ) [10–13]. Однако специфичность УЗИ остается невысокой. В начале XXI в. были разработаны шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), которые валидированы для детей (шкалу PELD применяют у детей от рождения до 12 лет, а шкалу MELD — у детей старше 12 лет и взрослых), что позволяет проводить тонкую градацию тяжести ЦП. Однако эти шкалы применяют лишь для прогнозирования краткосрочной выживаемости больных [9]. Следовательно, для оценки выраженности структурных изменений печени и их прогрессирования у различных категорий пациентов требуются информативные, легко воспроизводимые неинвазивные индикаторы.

Обсуждается диагностическая значимость различных прямых сывороточных биомаркеров, отражающих процессы фиброобразования печени. Доказана информативность изменений серологических концентраций некоторых компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) в дифференцировке различных стадий ФП, таких как коллагены I, III, IV типов (K-I, III, IV), гиалуроновой кислоты (ГК), ламинина и др. [14–16]. Предлагается использовать изменения содержания в крови плацентарного фактора роста (PLGF), ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15), фактора роста гепатоцитов (HGF), а также ангиотензинпревращающего фермента, пентраксина-3, мио-

статина, интерлейкинов-18, -22 и др. [17–19]. Анализ диагностических возможностей указанных биомаркёров проведён преимущественно у взрослых, а в педиатрической практике имеются неоднозначные данные относительно их информативности [20, 21].

В связи с этим **целью** нашей работы явилась оценка диагностической значимости биомаркёров при определении стадий ФП у детей с ХБП.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование, включавшее 80 детей в возрасте 5–17 лет (мальчиков — 36, девочек — 44) с различными формами хронической патологии печени. Размер выборки предварительно рассчитан не был в связи с относительной редкостью патологии. Медиана возраста составила 14 [10; 17] лет.

Критерии включения: дети в возрасте от 5 до 17 лет; наличие верифицированной хронической патологии печени; подписанное пациентом либо родителем несовершеннолетнего пациента формы добровольного информированного согласия на проведение инвазивного вмешательства.

Критерии не включения: отказ от подписания информированного согласия; неспособность ребенка коммуницировать с исследователем; любые неврологические и психические заболевания; наличие выраженной коагулопатии; тяжелое соматическое состояние; противопоказания для инвазивного вмешательства. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Всем пациентам была выполнена краевая резекция печени под лапароскопическим контролем. Полученные гепатобиоптаты обрабатывали по стандартной методике и с помощью световой микроскопии

осуществляли их морфологическое исследование с определением стадии ФП в соответствии со шкалой METAVIR, где F0 — фиброз отсутствует; F1 — незначительный портальный фиброз без септ; F2 — умеренный портальный фиброз с отдельными септами; F3 — значительный портальный фиброз, много септ, но без цирроза; F4 — цирроз [14].

Также в день выполнения биопсии печени у пациентов натошак проводили забор 3–5 мл крови из локтевой вены, образцы обрабатывали и замораживали при -70°C . Содержание К-I, К-IV и ГК в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием ридера «Sunrise» («Tecan») и специальных наборов реагентов: «Collagen Type I» («Cloud-Clone Corp.»), «Collagen Type IV» («Cloud-Clone Corp.»), «Hyaluronic Acid» («Corgenix, Inc.»).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics 21» («StatSoft Inc.»). Поскольку распределение уровней показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Краскела–Уоллиса, а при обнаружении статистически значимых различий проводили парные сравнения с применением непараметрического теста Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде абсолютных значений, долей, а также медианы параметра и интерквартильного отрезка (25-й и 75-й перцентили).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли с учетом наилучшей чувствительности и специфичности.

Результаты

По данным комплексного обследования у пациентов были выявлены следующие нозологические формы ХБП (**рис. 1**): аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, первичный билиарный холангит.

По данным анализа гепатобиоптатов, согласно шкале METAVIR, стадию F1 имели 9 (11,1%), F2 — 17 (21,3%), F3 — 27 (33,8%), F4 — 27 (33,8%) детей.

Сывороточные концентрации К-I при стадии F1 составили 171,08 [125,59; 301,08], при стадии F2 — 145,31 [85,82; 227,42], при стадии F3 — 163,57 [112,79; 211,40], при стадии F4 — 123,00 [90,51; 160,92] нг/мл (**рис. 2**).

Содержание К-IV в сыворотке крови при стадии F1 достигало 3,07 [0,38; 20,37], при стадии F2 — 21,79 [13,14; 32,22], при стадии F3 — 26,70 [13,15; 63,42], при стадии F4 — 39,04 [18,95; 107,17] нг/мл (**рис. 3**).

Концентрация ГК в сыворотке крови имела значения при стадии F1 — 28,70 [23,65; 34,90], при стадии F2 — 28,25 [24,83; 46,10], при стадии F3 — 35,80 [29,20; 46,05], при стадии F4 — 60,90 [40,75; 134,50] нг/мл (**рис. 4**).

Согласно критерию Краскела–Уоллиса, у обследованных детей были получены значимые различия сывороточных концентраций К-I, К-IV и ГК в зави-

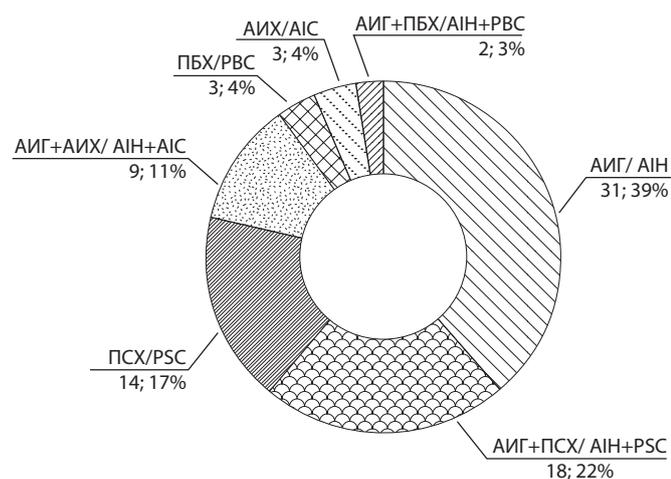


Рис. 1. Распределение обследованных пациентов в зависимости от нозологической формы ХБП.

АИГ — аутоиммунный гепатит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; АИХ — аутоиммунный холангит; ПБХ — первичный билиарный холангит.

Fig. 1. Distribution of the examined patients according to the nosological variant of chronic liver disease (CLD).

АИГ — autoimmune hepatitis; ПСХ — primary sclerosing cholangitis; АИХ — autoimmune cholangitis; ПБХ — primary biliary cholangitis.

симости от стадий ФП: $p = 0,032$, $p = 0,001$, $p < 0,001$ соответственно. Далее нами были проведены попарные сравнения исследуемых показателей с помощью критерия Манна–Уитни.

Сывороточные уровни К-I при различных стадиях ФП были существенно повышены при незна-

чительном (стадия F1) и значительном (стадия F3) ФП, нежели при ЦП (стадия F4): $p = 0,025$, $p = 0,006$ соответственно.

Содержание К-IV в крови было значительно увеличено при умеренном (стадия F2) и выраженном (стадия F3) ФП, а также при ЦП (стадия F4), чем при

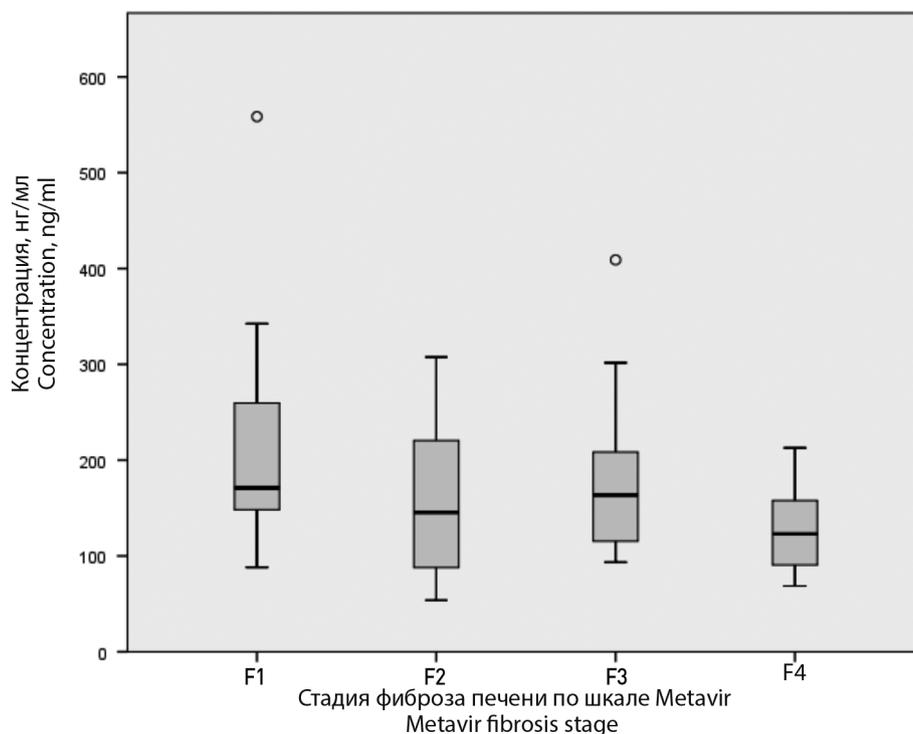


Рис. 2. Концентрации К-I в сыворотке крови при различных стадиях ФП у детей с ХБП.

Fig. 2. Serum K-I concentration at different stages of liver fibrosis in CLD children.

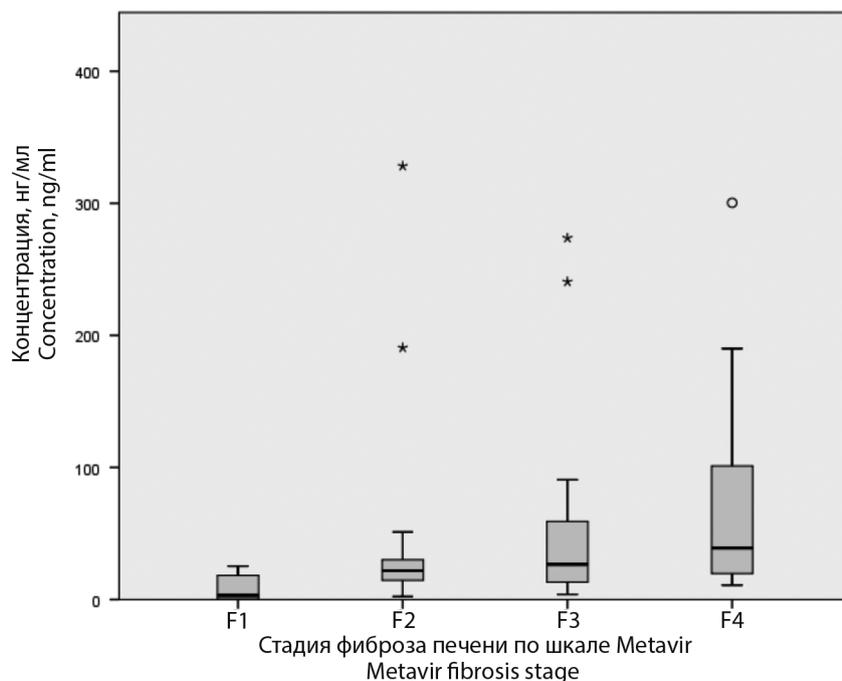


Рис. 3. Концентрации К-IV в сыворотке крови при различных стадиях ФП у детей с ХБП.

Fig. 3. Serum K-IV concentration at different stages of liver fibrosis in children with chronic liver disease.

незначительном ФП (стадия F1): $p = 0,011$, $p = 0,002$ и $p = 0,000$ соответственно.

Концентрации ГК в сыворотке крови увеличивались значительно ($p = 0,041$) при ФП стадии F3, чем при стадиях F1, а также при ЦП (стадия F4), чем на стадиях F1, F2 и F3: $p = 0,000$, $p = 0,000$ и $p = 0,001$ соответственно.

При проведении ROC-анализа выявлены оптимальные разделяющие значения сывороточных концентраций К-I, К-IV и ГК, позволяющие распределять пациентов по степени выраженности ФП, обладающие лучшим сочетанием чувствительности и специфичности.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи концентрации К-I со стадией ФП, для разграничения незначительного ФП (стадия F1) и ЦП (стадия F4) составила $0,758 \pm 0,101$ (95% ДИ $0,560-0,957$). Модель была статистически значимой ($p = 0,025$). Пороговое значение К-I в точке cut-off равно $144,24$ нг/мл. При указанной концентрации биомаркера в сыворотке крови, равном этому значению или ниже, можно прогнозировать риск стадии F4, но не F1. Чувствительность и специфичность метода составили $65,2\%$ и $77,8\%$ соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи концентрации К-I со стадией ФП, для разграничения значительного ФП (стадия F3) и ЦП составила $0,737 \pm 0,073$ (95% ДИ $0,594-0,880$). Модель была статистически значимой ($p = 0,006$). Пороговое значение К-I в точке cut-off равно $145,98$ нг/мл. При указанной концентрации биомаркера в сыворотке крови, равной этому значению или ниже, можно прогнозировать риск стадии F4, но не F3. Чувствительность и специфичность метода составили $65,2\%$ и $77,8\%$ соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи концентрации К-IV со стадией ФП, составила для разграничения незначительного (стадия F1) и умеренного (стадия F2) ФП $0,807 \pm 0,092$ (95% ДИ $0,627-0,987$). Модель была статистически значимой ($p = 0,011$). Пороговое значение К-IV в точке cut-off равно $11,29$ нг/мл. При концентрации биомаркера в

сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, можно прогнозировать стадию F2, но не F1. Чувствительность и специфичность метода составили $82,4\%$ и $66,7\%$ соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая связи концентрации К-IV со стадией ФП, составила для разграничения незначительного ФП (стадия F1) и значительного (стадия F3) ФП $0,851 \pm 0,072$ (95% ДИ $0,710-0,992$). Модель была статистически значимой ($p = 0,002$). Пороговое значение К-IV в точке cut-off равно $12,03$ нг/мл. При концентрации биомаркера в сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, прогнозировался риск выраженного ФП (стадия F3), но не стадия F1. Чувствительность и специфичность метода составили $80,0\%$ и $66,7\%$ соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи концентрации К-IV со стадией ФП, составила для разграничения незначительного ФП (стадия F1) и ЦП (стадия F4) $0,900 \pm 0,057$ (95% ДИ $0,788-1,00$). Модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение К-IV в точке cut-off равно $12,03$ нг/мл. При концентрации биомаркера в сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, можно прогнозировать риск стадии F4, но не F1. Чувствительность и специфичность метода составили $96,2\%$ и $66,7\%$ соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая связи концентрации К-IV со стадией ФП, составила для разграничения не ЦП (стадии F1–F3) и ЦП (стадия F4) $0,685 \pm 0,062$ (95% ДИ $0,567-0,810$). Модель была статистически значимой ($p = 0,007$). Пороговое значение К-IV в точке cut-off равно $27,4$ нг/мл. При концентрации этого биомаркера в сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, можно прогнозировать стадию F4, но не F1–F3. Чувствительность и специфичность метода составили $61,15\%$ и $64,7\%$ соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая связи концентрации ГК со стадией ФП, составила для

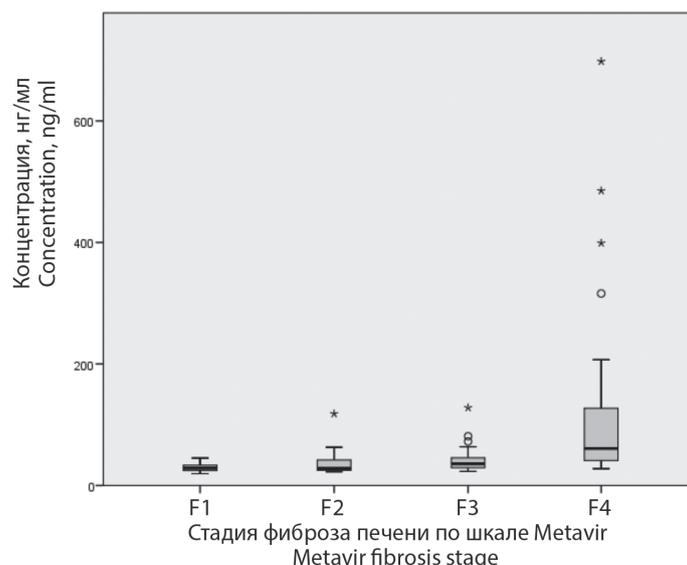


Рис. 4. Концентрации ГК в сыворотке крови при различных стадиях ФП у детей с ХБП.

Fig. 4. Serum HA concentration at different stages of liver fibrosis in children with chronic liver disease.

разграничения незначительного ФП (стадия F1) и ЦП (стадия F4) $0,912 \pm 0,050$ (95% ДИ 0,815–1,00). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение ГК в точке cut-off равно 34,9 нг/мл. При концентрации биомаркера в сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, можно прогнозировать риск стадии F4, но не F1. Чувствительность и специфичность метода составили 84,6% и 77,8% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая связи концентрации ГК со стадией ФП, составила для разграничения умеренного ФП (стадия F2) и ЦП (стадия F4) $0,849 \pm 0,064$ (95% ДИ 0,723–0,974). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение ГК в точке cut-off равно 36,5 нг/мл. При концентрации этого биомаркера в сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, можно прогнозировать риск F4, но не F2. Чувствительность и специфичность метода составили 84,6% и 61,5% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая связи концентрации ГК со стадией ФП, составила для разграничения стадий выраженного ФП (стадия F3) и ЦП (стадия F4) $0,780 \pm 0,064$ (95% ДИ 0,655–0,905). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение ГК в точке cut-off равно 38,3 нг/мл. При концентрации биомаркера в сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, можно прогнозировать риск стадии F4, но не F3. Чувствительность и специфичность метода составили 84,6% и 60,7% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующая связи концентрации ГК со стадией ФП, составила для разграничения не ЦП (стадии F1–F3) и ЦП (стадия F4) $0,825 \pm 0,048$ (95% ДИ 0,730–0,920). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение ГК в точке cut-off равно 38,3 нг/мл. При концентрации этого биомаркера в сыворотке крови, равной или превышающей данное значение, прогнозировался риск стадии F4, но не F1–F3. Чувствительность и специфичность метода составили 84,6% и 70,6% соответственно.

Обсуждение

Нами была проведена оценка диагностической значимости прогностических моделей, построенных методом бинарной логистической регрессии, описывающих изменения сывороточных концентраций биомаркеров в зависимости от гистологической стадии ФП, с помощью метода ROC-кривых. По результатам анализа были определены оптимальные разделяющие значения логистических функций, позволяющие классифицировать пациентов по степени выраженности структурных изменений печени по шкале METAVIR в зависимости от содержания биомаркеров в сыворотке крови.

В процессе синтеза коллагена проколлаген подвергается ферментативному расщеплению при участии проколлагеновой С-пептидазы и проколлагеновой N-пептидазы, в процессе чего в кровь высвобождаются удалённые концевые пептиды, определение содержания которых в сыворотке может быть использовано для оценки отложения компонентов ВКМ [22]. Фи-

бриллообразующий К-I в большом количестве присутствует в здоровой печени, а во время фиброгенеза его содержание увеличивается до 8 раз [23]. По данным нашего исследования, по мере прогрессирования ФП концентрация К-I в сыворотке крови снижается. Уровень аминокислоты проколлагена III (P1NP) в базальной мембране увеличивается при ФП вследствие ее хронического повреждения. Установлена корреляция между содержанием P1NP и концентрацией аминокислоты при остром гепатите, что косвенно отражает степень фиброза [23, 24]. Однако относительно низкие чувствительность и специфичность (78% и 81%), а также отсутствие корреляции карбоксипептида проколлагена I и P1NP в сыворотке крови с гистологической стадией ФП ограничивают их клиническое применение [24, 25]. С другой стороны, Y. Wang и соавт. (2020), обследовав 137 новорожденных с неонатальным холестазом, показали совершенно противоположные результаты. Так, содержание P1NP в сыворотке имело тесную взаимосвязь с выраженностью ФП ($r = 0,622$, $p < 0,001$). Кроме того, площадь под ROC-кривой для диагностики стадий $\geq F1$, $\geq F2$, $\geq F3$ и F4 составили 0,843, 0,789, 0,82 и 0,891 соответственно. Пороговое значение P1NP в точке cut-off для прогнозирования стадии $\geq F1$ равно 242,3 нг/мл, чувствительность — 73,8%, специфичность — 90%, а значение 698,7 нг/мл предсказывало ЦП с чувствительностью 75%, специфичностью 96%. Таким образом, авторы рекомендовали использовать концентрацию P1NP в сыворотке для градации ФП [26].

K-IV — важнейший компонент печёночного ВКМ. Сывороточное его содержание положительно коррелирует со степенью ФП, а одновременное определение концентрации K-IV и P1NP повышает чувствительность и специфичность метода до 88% [24, 27].

ГК — это гликозаминогликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени и являющийся основным компонентом ВКМ. В нормальной печени поглощение и деградация ГК происходят в синусоидальных эндотелиальных клетках печени. Повышенные концентрации ГК в сыворотке крови связаны с усилением её продукции и снижением элиминации [21]. Уровень ГК в сыворотке крови определяется не только стадией ФП, но и степенью воспалительной активности. Высокие её уровни обнаружены при ФП различной этиологии [28]. ГК обладает чувствительностью и специфичностью 88–95% и 86–100% соответственно при ФП, но положительная и отрицательная прогностическая ценность ГК составляют 61% и 98–100% соответственно [23].

Например, по данным Y. Tsuji и соавт. (2020), обследовавших 96 взрослых пациентов с хроническим гепатитом В, сывороточные концентрации ГК и K-IV коррелировали с гистологической стадией ФП ($r = 0,38$, $p < 0,001$ и $r = 0,52$, $p < 0,001$ соответственно) [29]. По данным Y. Liao и соавт. (2019), в исследовании которых были включены 242 пациента с хроническим гепатитом В, концентрации K-IV и ГК можно использовать для прогнозирования выраженного воспаления в печени (площади под ROC-кривыми — 0,807 и 0,767 соответственно) [30].

С другой стороны, в исследовании Q. Xingshuu и соавт. (2015) использование концентраций ГК и K-IV

оказалось неинформативным для оценки наличия варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с ЦП [31]. При этом в другой работе Q. Xingshuu и соавт. (2016) показали корреляцию содержания К-IV ($r = 0,658, p < 0,001; r = 0,368, p < 0,001$) и ГК ($r = 0,305, p = 0,001; r = 0,282, p = 0,004$) с показателями шкал Чайлда–Пью и MELD [32]. В свою очередь, С. Zhu и соавт. (2015) представили менее обнадеживающие результаты — взаимосвязь концентраций К-IV и ГК со значениями шкалы Чайлда–Пью была очень слабой ($r = 0,161, p = 0,020$ и $r = 0,236, p < 0,001$ соответственно, а с показателем шкалы MELD коррелировал уровень К-IV ($r = 0,179, p = 0,010$), но не ГК [33].

Учитывая эти данные, можно заключить, что прямые биомаркеры фиброзования имеют определённую диагностическую значимость в определении стадий ФП, что имеет большое значение для педиатрии, поскольку взятие крови не сопоставимо по степени инвазивности с биопсией печени.

Литература

(п.п. 1-7; 15-33 см. References)

8. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сыровоточных маркеров фиброзования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 13(2): 28–31.
9. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Четкина Т.С. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 16(2): 31–8.
10. Дворяковский И.В., Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Сурков А.Н., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Современные технологии ультразвуковой диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(4): 202–8. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(4\)-202-208](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(4)-202-208)
11. Дворяковский И.В., Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Потапов А.С., Вольнец Г.В., Смирнов И.Е. Ультразвуковая неинвазивная оценка паренхимы печени у детей с редкими метаболическими болезнями на стадии цирроза. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(6): 338–43. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(6\)-338-343](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(6)-338-343)
12. Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Четкина Т.С., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(3): 9–16.
13. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Гундобина О.С. и др. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке паренхимы печени и стадий фиброза у детей с аутоиммунным гепатитом. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(1): 4–8. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(1\)-4-8](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(1)-4-8)
14. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Туманова Е.Л. Динамика маркеров фиброзования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2009; 12(3): 23–6.

References

1. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol. Aspects Med.* 2019; 65: 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
2. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 2014; 12: 159. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0159-5>
3. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380(9859): 2095–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)

4. Fleming K.M., Aithal G.P., Card T.R., West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int.* 2012; 32(1): 79–84. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x>
5. de Franchis R., Faculty B.V. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010; 53(4): 762–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.004>
6. Planas R., Montoliu S., Ballesté B., Rivera M., Miquel M., Masnou H., et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4(11): 1385–94. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.007>
7. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16(10): 589–604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>
8. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Gerasimova N.P., Zinov'eva A.E. Relationships of serum fibrosis markers to hepatic structural and functional changes in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2010; 13(2): 28–31. (in Russian)
9. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Smirnov I.E., Potapov A.S., Chetkina T.S. Possibilities of ultrasonic diagnostics in assessment of extent of fibrosis (stage) in children with chronic hepatitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 16(2): 31–8. (in Russian)
10. Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A., Dvoryakovskaya G.M., Surkov A.N., Potapov A.S., Smirnov I.E. Modern technologies of ultrasound diagnostics of cirrhosis in chronic liver diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(4): 202–8. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(4\)-202-208](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(4)-202-208) (in Russian)
11. Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A., Dvoryakovskaya G.M., Potapov A.S., Volynets G.V., Smirnov I.E. Ultrasonic evaluation of the hepatic parenchyma in the end-stage cirrhosis in children with rare metabolic diseases. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(6): 338–43. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(6\)-338-343](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(6)-338-343) (in Russian)
12. Ivleva S.A., Dvoryakovskaya G.M., Chetkina T.S., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Smirnov I.E. Detection of stages of liver fibrosis in children with Wilson's disease. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; 17(3): 9–16. (in Russian)
13. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Surkov A.N., Potapov A.S., Gundobina O.S., et al. Comprehensive ultrasound diagnosis in the evaluation of liver parenchyma and stages of fibrosis in children with autoimmune hepatitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(1): 4–8. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(1\)-4-8](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(1)-4-8) (in Russian)
14. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tumanova E.L. Time course of changes in the markers of fibrosis in children with chronic liver diseases. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 12(3): 23–6. (in Russian)
15. Agbim U., Asrani S.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 13(4): 361–74. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1579641>
16. Nielsen M.J., Villesen I.F., Gudmann N.S., Leeming D.J., Krag A., Karsdal M.A., et al. Serum markers of type III and IV procollagen processing predict recurrence of fibrosis in liver transplanted patients. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 14857. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51394-4>
17. Krawczyk M., Zimmermann S., Hess G., Holz R., Dauer M., Rädle J., et al. Panel of three novel serum markers predicts liver stiffness and fibrosis stages in patients with chronic liver disease. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173506>
18. Miranda A.S., E Silva A.C.S. Serum levels of angiotensin converting enzyme as a biomarker of liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(48): 8439–42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i48.8439>
19. Chen S.H., Wan Q.S., Wang T., Zhang K.H. Fluid biomarkers for predicting the prognosis of liver cirrhosis. *BioMed Res. Int.* 2020; 2020: 7170457. <https://doi.org/10.1155/2020/7170457>
20. Nassef Y.E., Shady M.M.A., Gala E.M., Hamed M.A. Performance of diagnostic biomarkers in predicting liver fibrosis among hepatitis C virus-infected Egyptian children. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2013; 108(7): 887–93. <https://doi.org/10.1590/0074-0276130139>
21. Mc Hutchison J.G., Blau L.M., de Medina M., Craig J.R., Conrad A., Schiff E.R., et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J. Gastroenterol.*

- Hepatol.* 2000; 45(8): 945–51. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02233.x>
22. Nielsen M.J., Kazankov K., Leeming D.J., Karsdal M.A., Krag A., Barrera F., et al. Markers of collagen remodeling detect clinically significant fibrosis in chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2010; 10(9): e0137302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137302>
 23. Gressner O.A., Weiskirchen R., Gressner A.M. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver dependent malfunction tests. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 381(2): 107–13. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.02.038>
 24. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012; 142(6): 1293–302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.017>
 25. Jarcuska P., Janicko M., Veseliny E., Jarcuka P., Skladany L. Circulating markers of liver fibrosis progression. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411(15,16): 1009–17. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0083>
 26. Wang Y., Pan W., Zhao D., Chen Y., Chen X., Xia H. Diagnostic value of serum procollagen III N-terminal peptide for liver fibrosis in infantile cholestasis. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 131. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00131>
 27. Cequera A., Garcia M.C., Leon M. Biomarkers for liver fibrosis: advances, advantages and disadvantages. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2014; 79(3): 187–99. <https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2014.07.001> (in Spanish)
 28. Orasan O.H., Ciulei G., Cozma A., Sava M., Dumitrascu D.L. Hyaluronic acid as a biomarker of fibrosis in chronic liver diseases of different etiologies. *Clujul Med.* 2016; 89(1): 24–31. <https://doi.org/10.15386/cjmed-554>
 29. Tsuji Y., Namisaki T., Kaji K., Takaya H., Nakanishi K., Sato S., et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(2): 985–95. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8798>
 30. Liao Y., Gong J., Zhou W., Dong H., Liang J., Luo M., et al. Serum liver fibrosis markers discriminate significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase. *J. Med. Virol.* 2019; 91(4): 642–9. <https://doi.org/10.1002/jmv.25364>
 31. Qi X., Li H., Chen J., Xia C., Peng Y., Dai J., et al. Serum liver fibrosis markers for predicting the presence of gastroesophageal varices in liver cirrhosis: a retrospective cross-sectional study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 2015: 274534. <https://doi.org/10.1155/2015/274534>
 32. Qi X., Liu X., Zhang Y., Hou Y., Ren L., Wu C., et al. Serum liver fibrosis markers in the prognosis of liver cirrhosis: a prospective observational study. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2720–30. <https://doi.org/10.12659/MSM.900441>
 33. Zhu C., Qi X., Li H., Peng Y., Dai J., Chen J., et al. Correlation of serum liver fibrosis markers with severity of liver dysfunction in liver cirrhosis: a retrospective cross-sectional study. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(4): 5989–98

Поступила 18.02.2021
Принята к печати 22.02.2021
Опубликована 10.03.2021

Сведения об авторах:

Кулебина Елена Анатольевна, врач-педиатр, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: e.kulebina@gmail.com; **Сурков Андрей Николаевич**, доктор мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, гл. науч. сотр. лаб. научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, проф. каф. педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: surkov@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: fisenko@nczd.ru; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: apotap@mail.ru; **Алябьева Наталья Михайловна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: aliabeva.nm@nczd.ru; **Зубкова Ирина Валентиновна**, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: zubkova@nczd.ru; **Жузула Анастасия Андреевна**, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: zhuzhula.aa@nczd.ru