

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

© Н.А. Ефремова¹, Л.Г. Горячева^{1,2}, И.А. Карабак¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Карабак И.А. Современные методы диагностики фиброза печени у детей // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 43–54. <https://doi.org/10.17816/PED11443-54>

Поступила: 12.06.2020

Одобрена: 15.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Данный обзор посвящен современным методам диагностики фиброза печени у детей. В статье представлены различные виды пункционной биопсии печени. Использование иммуногистохимического метода при морфологическом анализе биоптатов позволяет расширить представление о механизмах патогенеза хронических заболеваний печени, роли сопутствующего инфекционного агента в прогрессировании заболевания и его исходов. В статье отражены инструментальные методики визуализации фиброза с оценкой их диагностической значимости. Скрининговым методом среди инструментальных исследований служит ультразвуковое исследование. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии являются необходимыми методами визуализации при подозрении на фиброз, однако не позволяют верифицировать его стадию. Представлены преимущества и недостатки различных видов эластографии. Перспективные направления диагностики фиброза связаны со сцинтиграфией, акустическим структурным количественным анализом. Особое внимание в обзоре уделено сывороточным маркерам для оценки стадии фиброза печени у детей, представлены данные о роли отдельных маркеров фиброза, таких как гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, а также индексов APRI, FIB-4, FibroTest у детей. Требуется дальнейшее изучение патогенетических аспектов фиброгенеза, поиск новых неинвазивных методик по дифференцировке промежуточных стадий фиброза печени и разработка его прогностических критериев.

Ключевые слова: фиброз печени; дети; эластография; неинвазивные маркеры фиброза; диагностическое значение маркеров фиброза.

MODERN METHODS FOR DIAGNOSTICS OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN

© N.A. Efremova¹, L.G. Goryacheva^{1,2}, I.A. Karabak¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Efremova NA, Goryacheva LG, Karabak IA. Modern methods for diagnostics of liver fibrosis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):43-54. <https://doi.org/10.17816/PED11443-54>

Received: 12.06.2020

Revised: 15.07.2020

Accepted: 26.08.2020

This review is dedicated to nowadays methods of liver fibrosis diagnostic in children. The article presents various types of puncture biopsy of the liver. Implementation of the immunohistochemical method in the morphological analysis of biopsy samples allows us to expand our understanding of the pathogenesis of chronic liver diseases, the role of the concomitant infectious agent in the progression of the disease and its outcomes. Instrumental methods for visualizing fibrosis with an assessment of their diagnostic significance are observed in the article. Ultrasound is a screening method among instrumental examination. Computed and magnetic resonance imaging are obligate imaging methods for suspected fibrosis, but they do not allow to verify its stage. The advantages and disadvantages of various types of elastography are presented. Promising directions of fibrosis diagnostics are associated with scintigraphy, acoustic structural quantitative analysis. Special attention is paid to serum markers for assessing the stage of liver fibrosis in children; data about the role of several fibrosis markers, such as hyaluronic acid, type IV collagen, transforming growth factor $\beta 1$, as well as APRI, FIB-4, FibroTest indices in children are presented. Further study of the pathogenetic aspects of fibrogenesis, exploration of new non-invasive techniques for differentiation the intermediate stages of liver fibrosis, and the development of its prognostic criteria are required.

Keywords: liver fibrosis; children; elastography; non-invasive markers of fibrosis; diagnostic value of markers of fibrosis.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз печени (ФП) — это динамический процесс, возникающий в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающийся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую и косвенную активацию звездчатых клеток и их трансформацию в миофибробласты — главные продуценты фиброзной ткани [20]. Хронические заболевания печени (ХЗП) у детей по-прежнему остаются крайне актуальной проблемой, что обусловлено их широким распространением, часто тяжелым течением, склонностью к прогрессированию и неблагоприятным исходам. Благодаря высоким компенсаторным возможностям детского организма течение хронических заболеваний печени длительно является малосимптомным, и нередко ФП диагностируется на выраженных стадиях. Цирроз, являясь терминальной стадией фиброза, занимает 9-е место среди всех причин смерти в мире и 6-е место среди лиц трудоспособного возраста — от 14 до 30 случаев на 100 000 населения [6]. В качестве триггеров формирования ФП выступают вирусные гепатиты В, С, Д, аутоиммунные и метаболические заболевания печени. У детей первого года жизни наиболее частой причиной выраженного ФП является билиарная атрезия, пороки развития желчных путей. Вместе с тем темпы прогрессирования ФП различны, лидирующее место в скорости формирования цирроза печени у детей занимают аутоиммунный гепатит и болезнь Вильсона (50 и 57,9 % соответственно) [19]. Формирование ФП у детей при вирусных гепатитах происходит значительно медленней, однако поддержание активного воспалительного процесса в ткани печени, коинфекция несомненно являются факторами ускорения темпов развития ФП. Проведенные исследования позволяют считать, что одной из причин формирования ФП у детей является герпетическая инфекция, которая протекает в виде моно- или микст-инфекции с другими инфекционными агентами [2]. В ряде работ установлена связь различных аллелей полиморфных маркеров генов цитокинов с риском инфицирования хронического гепатита С (ХГС), с темпом прогрессирования ФП и ответом на противовирусную терапию. Авторы данных исследований указывают на возможность использования генетических маркеров в качестве предикторов течения и прогноза заболевания [3].

ПАТОГЕНЕЗ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Независимо от повреждающего фактора, ФП представляет собой каскад универсальных реакций, включающий активацию звездчатых клеток

с изменением их фенотипа, эндотелиальную дисфункцию, нарушение баланса синтеза и утилизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Доказана роль различных цитокинов и факторов роста в качестве регуляторных субстанций функциональной активности фибробластов, их пролиферации и продукции компонентов ЭЦМ, а также перекрестных взаимодействий между паренхиматозными, воспалительными клетками и миофибробластами в условиях повреждения. К провоспалительным цитокинам относятся: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ФНО- α) и факторы роста (тромбоцитарный фактор роста PDGF, факторы роста соединительной ткани и фибробластов, трансформирующий фактор роста TGF- β 1), а также биологически активные вещества (эндотелин-1, ангиотензин-2, оксид азота, лептин) [7]. TGF- β 1 и PDGF играют ведущую роль в активации звездчатых клеток [10]. Активированные звездчатые клетки трансформируются в миофибробласты и начинают вырабатывать компоненты ЭЦМ, а также ряд хемокинов, усиливающих миграцию мононуклеаров и хемокинов в зону повреждения. В качестве противofиброзных факторов выступают ИЛ-10, ИФН- α , ИНФ- γ , фактор роста гепатоцитов. При остром поражении печени фибролиз реализуется посредством удаления избытка продуктов ЭЦМ матриксными металлопротеиназами (ММР). При хроническом повреждении печеночной ткани происходит замедление процессов разрушения компонентов ЭЦМ вследствие подавления продукции ММР и уменьшения их активности за счет активации синтеза тканевых ингибиторов (TIMP). В результате фиброгенеза в печени происходит избыточное отложение коллагена I, III, IV типов, ламинина, протеогликанов и других компонентов ЭЦМ в пространстве Диссе с дальнейшим нарушением архитектоники, формированием порто-кавальных шунтов, портальной гипертензии и выраженного фиброза печени.

Понимание особенностей иммунопатогенеза фиброза печени и их дальнейшее изучение являются ключевой задачей в развитии новых вех антифибротической терапии. Ранняя диагностика стадии фиброза позволяет своевременно назначить противовирусную терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования и предотвращение развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы печени. Определение стадии фиброза и индекса гистологической активности для клинициста является основополагающим этапом диагностики заболеваний печени, прогноза патологического процесса и подходов к терапии.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Наиболее точным методом диагностики фиброза печени остается пункционная биопсия печени (ПБП) с гистологическим исследованием материала. Согласно литературным источникам нет однозначных требований к объему биоптата в виду патоморфологических особенностей при различных ХЗП. Стандартным объемом биоптата является образец длиной 25 мм, содержащий более 5 портальных трактов. Однако, по мнению ряда авторов, основанных на данных компьютерно-генерируемого моделирования, ошибка оценки образца в этих случаях может достигать 25 % [5]. Повышение информативности ПБП путем одномоментного забора сразу 2–3 столбиков материала значительно повышает риск осложнений, который у детей в несколько раз выше, чем у взрослых и достигает 3,3–4 % [27, 45]. У пациентов с высоким риском кровотечения, при фульминантом гепатите, массивном асците, преимущество отдается трансвенозной биопсии. Данная техника позволяет получить до 10 образцов ткани печени из разных участков, однако требует наличия ангиографического оборудования и сопряжено с сердечно-сосудистыми осложнениями. В педиатрической практике трансвенозный доступ применяют редко из-за малого диаметра сосудов [23]. В диагностических случаях показано проведение лапароскопической биопсии, которая дает возможность не только получить биоптат необходимых размеров, но и произвести ревизию органов брюшной полости. Краевая резекция гепатобиоптата под лапароскопическим контролем снижает риск развития осложнений, обусловленных наличием коагулопатий [32]. Таким образом, выбор оптимального метода ПБП является одним из важных вопросов диагностики и лечения ХЗП у детей. Вместе с тем достаточный объем исследуемого материала позволяет использовать дополнительные методы исследования: иммуногистохимический, вирусологический, электронно-микроскопический и морфометрический. Гистологическое исследование гепатопунктата включает анализ серии срезов методом световой микроскопии [13]. С целью определения различных типов соединительной ткани в биоптате и, соответственно, выраженности фиброза печени используют специальные методы окрашивания. Так, для визуализации коллагеновых волокон применяют окрашивание пикрофуксином по методу Ван Гизона, а также трихромовым способом по Маллори, эластические волокна — фуксилином по Харту или орсеином по Унне–Тенцеру; ретикулярные (аргиروفильные) волокна — путем импрегнации серебром по Футу [9, 17].

Интерпретация степени гистологической активности и стадии фиброза проводится на основании специально разработанных полуколичественных шкал — Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet [12]. В настоящее время широко используется иммуногистохимический метод окрашивания, основанный на выявлении в ткани печени антигена с помощью меченных антител. Визуализировать клетки Купфера методом иммуногистохимии (ИГХ) возможно по экспрессии рецептора CD68, миофибробласты и гладкомышечные клетки — методом меченных полимеров с моноклональными антителами к α -гладкомышечному актину (SMA). В работах В.Е. Карева и К.Л. Райхельсон выявлены различия по интенсивности и локализации экспрессии TGF- β 1 клетками CD68⁺ при гепатитах различной этиологии [14, 15].

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

ИГХ-метод позволяет оценивать гистологические изменения в значительной степени более объективно, чем рутинное гистологическое исследование, особенно при применении иммуногистоморфометрических методик (рис. 1). Использование специализированных морфометрических программ позволяет осуществлять объективный подсчет различных клеточных популяций, вовлеченных в патологический процесс в печени. Полученные результаты имеют большую ценность в исследовании патогенеза ХЗП любой этиологии [14].

Помимо более достоверной визуализации, ИГХ-метод дает возможность оценки также и функционального состояния различных клеточных популяций, что может иметь большое значение при изучении сложных межклеточных взаимоотношений при ХЗП. Так, на рис. 2 продемонстрирована различная морфология звездчатых клеток печени при разной гистологической активности ХГС. Очевидно, что происходит не только увеличение абсолютного содержания указанных клеток в паренхиме печени, но и изменение морфологии в виде увеличения площади клеток, что, несомненно, отражает изменение их функционального состояния.

Несмотря на явные преимущества морфологического исследования, следует помнить о неоднородности патологического процесса в печени. Исследования аутопсийного материала показали, что при выполнении слепой ПБП цирроз печени не был выявлен в 10–30 % случаев, а в исследовании, проведенном на основании лапароскопической биопсии, установлено, что в 14,5 % случаев цирроз печени имел место только в одной доле [5]. Кроме того, следует помнить, что морфологический анализ дает статичные сведения, не позволяя судить

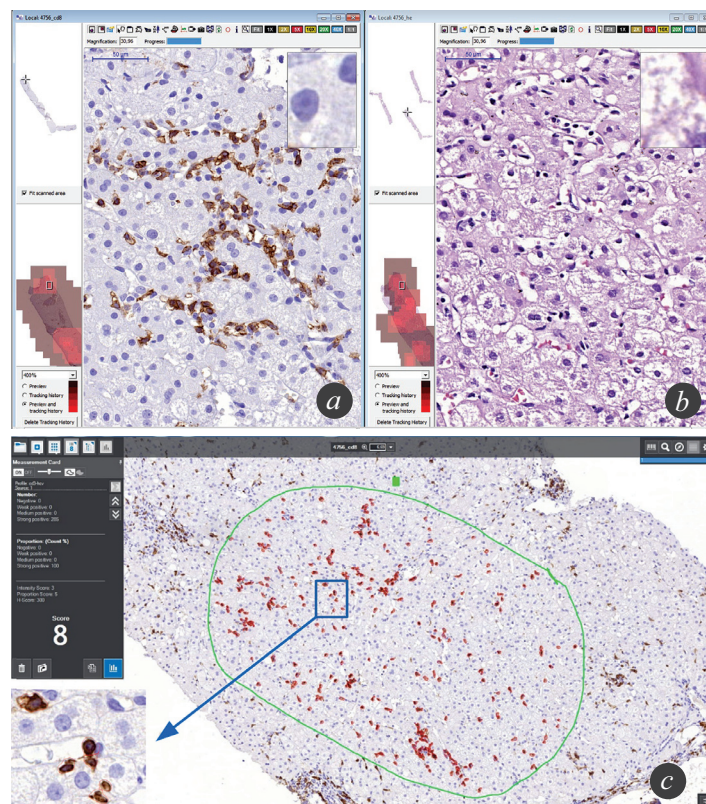


Рис. 1. Иллюстрация использования гистологического, иммуногистохимического и морфометрического методов в изучении фиброза печени: *a* – биоптат печени с внутридольковой инфильтрацией лимфоцитами, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$; *b* – серийный срез того же участка биоптата печени с экспрессией рецептора CD8 на Т-лимфоцитах, иммуногистохимическое исследование, DAB (коричневое окрашивание), ув. $\times 400$; *c* – морфометрическая программа Quant Center, с помощью которой осуществляется подсчет CD8-позитивных лимфоцитов (очерчены красной линией, на вставке, ув. $\times 1000$) в выбранной зоне интереса (очерчена зеленой линией)

Fig. 1. An illustration of application of histological, immunohistochemical and morphometric methods in the study of liver fibrosis: *a* – Liver biopsy specimen with intralobular lymphocyte infiltration, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; *b* – Serial section of the same biopsy specimen with expression of the CD8-receptor on T-lymphocytes, IHC, DAB (brown staining), $\times 400$; *c* – Quant Center morphometric program, which calculates CD8-positive lymphocytes (outlined by the red line, on the inset, $\times 1000$) in the selected area of interest (outlined by the green line)

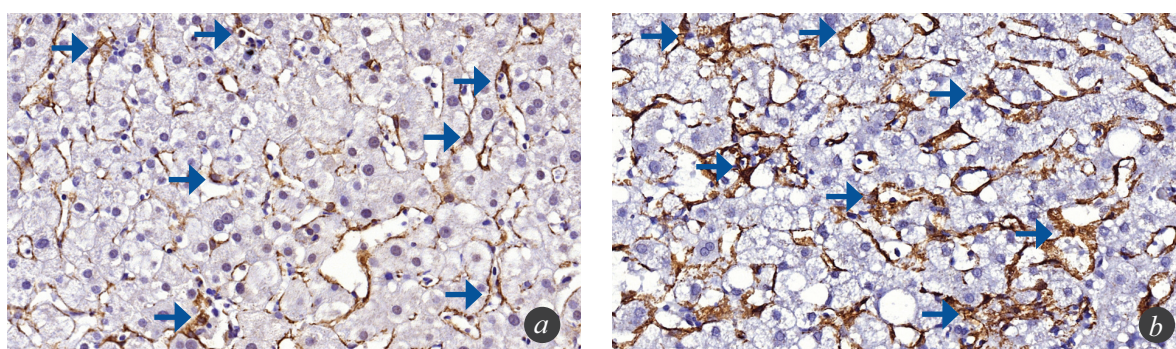


Рис. 2. Изменение морфологии SMA-alfa позитивных звездчатых клеток в ткани печени в зависимости от гистологической активности хронического гепатита: *a* – слабо выраженная активация SMA-alfa позитивных звездчатых клеток (стрелки), низкая гистологическая активность хронического гепатита; *b* – выраженная активация SMA-alfa позитивных звездчатых клеток (стрелки), высокая гистологическая активность хронического гепатита. Иммуногистохимическое исследование, DAB (коричневое окрашивание), ув. $\times 400$

Fig. 2. Modulation of SMA-alfa positive stellate cells' morphology in liver tissue depending on histological activity of chronic hepatitis: *a* – mild activation of SMA-alfa positive stellate cells (arrows), low histological activity of chronic hepatitis; *b* – pronounced activation of SMA-alfa positive stellate cells (arrows), high histological activity of chronic hepatitis. IHC, DAB (brown staining), $\times 400$

о прогнозе заболевания, в связи с чем в педиатрической практике к ПБП прибегают все реже, лишь в диагностических случаях, и как правило, для первичной диагностики, отдавая предпочтение методам неинвазивной диагностики.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Использование ультразвукового исследования (УЗИ) с целью визуализации структуры при ХЗП (фиброза/цирроза печени) применяется в качестве скрининга весьма широко в виду отсутствия противопоказаний и широкой доступности. Однако этот метод обладает невысокой специфичностью в связи со сходной ультразвуковой картиной ранних стадий многих нозологий. В диагностике ФП УЗИ позволяет обнаруживать косвенные признаки выраженного фиброза, а также отслеживать прогресс заболевания. Хотя начальные стадии ФП могут сопровождаться отсутствием изменений в ультразвуковой картине [4]. Современные ультразвуковые системы проводят оценку узловатости поверхности печени, ее эхоструктуры и края (по мере убывания их чувствительности и специфичности). Комбинация этих трех показателей позволяет диагностировать ЦП с чувствительностью и специфичностью 86 и 95 % соответственно [30]. В качестве дополнительных параметров используют характеристику сосудистого рисунка (обеднение сосудистого рисунка, размеры печеночных вен, воротной и селезеночной вены), наличие спленомегалии, как косвенных признаков портальной гипертензии. Однако, согласно данным P.R. Gibson и соавт. [31], диаметр воротной вены не всегда может служить критерием портальной гипертензии.

Более надежным методом в оценке портальной гипертензии является **доплерография**. Вместе с тем дифференцировать стадию фиброза по результатам доплерографии достаточно сложно. **УЗИ, усиленное контрастированием (CEUS)**, позволяет с высокой эффективностью диагностировать новообразования печени как у взрослых, так и у детей [42]. Но данный метод может быть применим и в оценке ФП. Так, на основании показателя HVAT (время достижения контрастом печеночных вен) ≥ 17 с, цирроз печени диагностируется с чувствительностью 100 % и специфичностью 93 % [37]. Вместе с тем CEUS не обладает достаточной специфичностью для верификации стадий ФП [40].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) более дорогостоящие и технически более сложные методы исследования, особенно у детей младшего возраста. Проведение этих исследований у данной категории

пациентов возможно только под наркозом, что, несомненно, увеличивает потенциальные риски, вызванные контрастными препаратами и лучевой нагрузкой, особенно при проведении повторных диагностических процедур.

Гепатосцинтиграфия с технецием (^{99m}Tc) — метод исследования, позволяющий определить плотнотельно-выделительную функцию гепатоцитов, форму органа, проходимость желчных путей, в том числе генез холестаза [25]. В исследованиях показано, что гепатосцинтиграфия является высокоинформативным методом оценки функционального состояния печени у пациентов с циррозом, а также позволяет оценить регрессию портальной гипертензии в посттрансплантационном периоде. Однако следует отметить, что изменения на сцинтиграфии печени не являются строго специфичными, что не позволяет использовать данный метод для диагностики стадий ФП.

Эластография — широко распространенный метод оценки плотности печени, отображающий упругие свойства тканей. Существует несколько видов эластографии. **Компрессионная (статическая) эластография (Real-Time Elastography — RTE)** — метод качественной оценки упругих свойств тканей путем сравнения изображений до и после сжатия тканей [44]. Недостатками метода являются: невозможность получить количественную оценку, снижение чувствительности метода с глубиной, зависимость результата от силы и направления сжатия, болевые ощущения исследуемого.

Эластография сдвиговой волны (Shear Wave Elastography — SWE) включает следующие методы: транзистентная эластография (TE), точечная эластография сдвиговой волной (pSWE/ARFI), двумерная эластография сдвиговой волной (2D-SWE).

Транзистентная эластография (Transient Elastography — TE), или фиброэластометрия, основана на измерении скорости механической вибрационной низкочастотной волны 50 Гц, распространяющейся в ткани печени. Результаты выражаются в килопаскалях (кПа) от 2,5 до 75 кПа и позволяют дифференцировать стадии фиброза печени от F0 до F4. Однако TE имеет ряд ограничений: узость межреберных промежутков, асцит, высокий индекс массы тела (ожирение), активный гепатит, холестаз, которые могут исказить результаты исследования [8]. В ряде работ установлена высокая ценность метода по сравнению с ПБП при различных нозологических формах поражения печени у детей [35, 43].

Подобно TE, при использовании **точечной эластографии сдвиговой волной (Acoustic Radiation Force Imaging — ARFI/pSWE)** измеряется

скорость прохождения волны через ткань, только волна создается не механически, а акустически, что позволяет проводить исследование в двухмерном пространстве с измерением глубины необходимой области. Работы по применению этого метода у детей с ХЗП показали его большую диагностическую ценность в оценке выраженного ФП по сравнению с ТЕ. Также ARFI имеет значительно меньше ограничений в сравнении с транзитной эластографией. Влияние некровоспалительной активности на результат в настоящее время обсуждается. В исследованиях доказана высокая диагностическая точность ARFI, сравнимая с ТЕ при циррозе [24, 39].

Двумерная эластография сдвиговой волной (Shear Wave Elastography — 2D-SWE) отличается от предыдущих методик возможностью картировать место оценки в соответствии с ультразвуковым изображением печени. На основе полученных результатов может быть сформирована цветовая карта, которая накладывается на обычную серошкальную информацию (В-режим). Согласно проведенному метаанализу, включившему 550 детей и подростков (12 исследований), была показана эффективность 2D-SWE в определении стадии выраженного ФП с чувствительностью 81 % и специфичностью 91 % [28].

С целью определения плотности печени в педиатрической практике используется **магнитно-резонансная эластография**, принцип, которой заключается в наложении параметров прохождения ультразвуковой волны через ткань печени на МР-томограмме. Этот метод отличают высокая стоимость, длительное время исследования, необходимость использования наркоза у детей младшего возраста [26]. Несмотря на высокую диагностическую значимость метода, пороговые значения для классификации фиброза печени четко не определены и требуют дополнительных исследований.

Из современных методов количественной оценки фиброза печени выделяют **акустический структурный количественный анализ (Acoustic Structure Quantification — ASQ)**, основанный на оценке однородности ткани печени в В-режиме ультразвукового исследования. В результате ASQ проводится цветовое кодирование, построение гистограммы и количественный анализ стадии ФП на основании индекса плотности в условных единицах. Данный метод отличает возможность определения не только стадии ФП, но и объема функционирующей паренхимы печени и выраженности фиброза. Сравнительный анализ полученных данных показал хорошую диагностическую ценность метода у детей при выявлении минимальной и умеренной стадии фиброза (F1-2) и высокую — при выраженных стадиях (F3-4).

Сывороточные (биохимические) маркеры фиброза печени. Альтернативой ПБП и инструментальным методикам служат неинвазивные методы оценки фиброза печени, основанные на анализе биохимических показателей, их совокупности, а также в комбинации с инструментальными данными. Условно сывороточные маркеры можно разделить на прямые, отражающие состояние ЭЦМ, его образование и деградацию, и непрямые, косвенно отражающие воспалительные изменения в печени. К прямым маркерам относят: гиалуриновую кислоту (ГК), проколлаген III, коллагены III, IV, VI видов, MMP, TIMP, а также цитокины и факторы роста. К непрямым маркерам относят: количество тромбоцитов, концентрацию аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, маркеров холестаза (γ-глутамилтрансфераза — ГГТ, щелочная фосфатаза — ЩФ), альбумина, γ-глобулинов, холестерина (ХС), показатели коагулограммы (протромбиновое время (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ)), мочевины, креатинина, а также белков острой фазы воспаления (апо-липопротеина А1 (Апо-А1), альфа-1-антитрипсина, альфа-2-макроглобулина (А2-МГ), гаптоглобина, С-реактивного белка) и др.

Исследования, посвященные изучению процессов фиброгенеза у детей, весьма ограничены и касаются в основном гепатитов инфекционной природы. Показана прогностическая ценность ГК со специфичностью 100 % и низкой чувствительностью (46,4 %) для диагностики цирроза печени у детей с ХЗП преимущественно вирусной этиологии [21]. Выявлена достоверная связь концентрации ГК и коллагена IV типа с активностью воспаления и выраженностью ФП у детей с различными ХЗП [16]. Данные о связи ГК со стадией ФП и гистологической активностью также получены у пациентов с неонатальным гепатитом, в то время как уровни коллагена IV типа, ламинина и проколлагена III типа не имели существенных различий [38]. Согласно анализу литературных источников, имеются достаточно противоречивые данные о диагностической роли MMP-2, MMP-9, TIMP-1 у детей, что требует дальнейшего исследования [33, 36]. На основании белков острой фазы воспаления (СРБ, Апо-А1, А2-МГ) возможно прогнозирование риска неблагоприятного течения неонатальных гепатитов с исходом в ФП [1].

В многочисленных исследованиях показана роль TGF-β1 при различных нозологических формах ХЗП у детей, в том числе при онкологических заболеваниях, в посттрансплантационном периоде, что подтверждает его важную диагностическую и прогностическую ценность. Кроме того, имеются данные об изменении его концентрации у пациен-

тов с активной цитомегаловирусной инфекцией после трансплантации печени. Вместе с тем данные о связи TGF- β 1 со стадией фиброза при заболеваниях печени у детей достаточно противоречивы. Концентрация данного цитокина в сыворотке крови у детей с ХГВ, билиарной атрезией и циррозом печени не коррелировала со стадией фиброза [34]. Напротив, в другом исследовании описано наличие связи уровня TGF- β 1 с выраженностью ФП у детей в группе с «промежуточными» стадиями фиброза, тогда как при минимальном и выраженном фиброзе концентрация данного цитокина была ниже [46].

Дальнейшее изучение роли TGF- β 1 и других прямых маркеров фиброза при различных заболе-

ваниях печени у детей позволит получить более четкие представления об их диагностической значимости.

Индексы фиброза

На основании совокупности маркеров разработано большое число сывороточных панелей/индексов для определения ФП. Самые известные индексы, основанные на комбинации не прямых маркеров, — AAR, APRI, Fib-4, Forns, Fibroindex, GUCI, HALT-C%, MDA, PGA, FibroTest и FibroMax; прямых — MP3, ELF test, и совокупности прямых и не прямых маркеров — Hepascore, SHASTA, FIBROSpect II, Fibrometer (см. таблицу).

Индексы фиброза печени
Liver fibrosis indices

Название / Title	Нозология / Nosology	Показатели / Indicators	Диагностический диапазон / Diagnostic range (METAVIR ¹ / Ishak ²)
Непрямые / Indirect			
AAR	ХЗП / CLD	АСТ, АЛТ / AST, ALT	F4 ¹
APRI	HCV+HIV	АСТ, тромбоциты / AST, platelets	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
Fib-4	HCV, HCV+HIV	АЛТ, АСТ, тромбоциты, возраст / ALT, AST, platelets, age	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
Forns	HCV	Тромбоциты, ГГТ, ХС, возраст / Platelets, GGT, HS, age	F0-3 от F4-6 ² / F0-3 from F4-6 ²
Fibroindex	HCV	АСТ, тромбоциты, γ -глобулин / AST, platelets, γ -globulin	F0-1 от F2-4 ¹ / F0-1 from F2-4 ¹
GUCI	HCV	Тромбоциты, АСТ, МНО / Platelets, AST, INR	F4 ¹
HALT-C%	HCV	Тромбоциты, АЛТ, АСТ, МНО / Platelets, ALT, AST, INR	F4 ¹ в % / F4 ¹ in %
MDA	HCV	Тромбоциты, АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумин / Platelets, ALT, AST, ALP, albumin	F4 ¹
PGA	АГ / ALD	МНО, ГГТ, апо-А1 / INR, GGT, apo-A1	F0-1 от F2-3 от F4 ¹ / F0-1 from F2-3 from F4 ¹
FibroTest	HCV, HCV+HIV	A2-МГ, ГБ, апо-А1, ГГТ, Bil, возраст, пол / A2-MG, HB, apo-A1, GGT, Bil, age, sex	F0-4 ^{1,2} и промежуточные стадии / F0-4 ^{1,2} , and intermediate stages
FibroMax	ХЗП / CLD	АЛТ, АСТ, Bil, ГГТ, Gl, ХС, TG, A2-МГ, апо-А1, ГБ / ALT, AST, Bil, GGT, Gl, HS, TG, A2-MG, apo-A1, HB	F0-4 ^{1,2} и промежуточные стадии / F0-4 ^{1,2} and intermediate stages
Прямые / Direct			
MP3	HCV	pro-K III, MMP-1 / pro-K III, MMP-1	F2, F3, F4 ¹
ELF	ХЗП / CLD	ГК, pro-K III I, TIMP-1 / HA, pro-K III, TIMP-1	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
Комбинированные / Combined			
Hepascore	HCV	Bil, ГГТ, A2-МГ, ГК, возраст, пол / Bil, GGT, A2-MG, HA, age, sex	F2-4 от F3-4 ¹ / F2-4 from F3-4 ¹
SHASTA	HCV+HIV	АСТ, альбумин, ГК / AST, albumin, HA	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
FibroSpect II	HCV	A2-МГ, ГК, TIMP-1 / A2-MG, HA, TIMP-1	F0-1 от F2-4 ¹ / F0-1 from F2-4 ¹
Fibrometer	ХЗП / CLD	Тромбоциты, АЛТ, АСТ, ГК, A2-МГ, ПТИ, мочевины, ферритин, Gl / Platelets, ALT, AST, HA, A2-MG, PI, urea, ferritin, Gl	F0-1, F1-2 от F3-4 ¹ / F0-1, F1-2 from F3-4 ¹

Примечание. ХЗП — хроническое заболевание печени; ЩФ — щелочная фосфатаза; АГ — алкогольный гепатит; ГГТ — γ -глутамилтрансфераза; МНО — протромбиновое время; апо-А1 — апо-липопротеин А1; А2-МГ — альфа-2-макроглобулин; ГБ — гаптоглобин; Bil — билирубин; MMP-1 — матриксная металлопротеиназа 1; TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; Gl — глюкоза; ХС — холестерин; TG — триглицериды; pro-K III — проколлаген III; ПТИ — протромбиновый индекс.

Notes. CLD — chronic liver disease; ALP — alkaline phosphatase; ALD — alcoholic liver disease; GGT — gamma-glutamyltransferase; Apo-A1 — apo-lipoprotein A1; A2-MG — alpha-2-macroglobulin; INR — international normalized ratio; HB — haptoglobin; Bil — bilirubin; MMP-1 — matrix metalloproteinase-1; TIMP-1 — tissue inhibitor of metalloproteinases-1; Gl — glucose; HS — cholesterol; TG — triglycerides; pro-K III — pro-collagen III; PI — protrombin index.

Большинство из них созданы при обследовании взрослых пациентов с ХГС и способны отграничивать лишь минимальный фиброз от выраженного фиброза (более F3-4).

Из вышеперечисленных индексов лишь FibroTest и FibroMax (BioPredictive, Франция) позволяют с высокой точностью дифференцировать ФП в зависимости от стадии. Индекс FibroTest позволяет определить стадию ФП, а также степень некровоспалительной активности. Индекс FibroMax (FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, Nashtest) включает дополнительные алгоритмы по оценке стеатоза, алкогольного и неалкогольного повреждений печени. Согласно проведенным исследованиям FibroTest является чувствительным и высокоспецифичным методом даже на ранних стадиях ФП, однако не может быть широко использован в рутинной практике в виду высокой стоимости.

Сравнительный анализ диагностической ценности сывороточных панелей у детей, как и отдельных маркеров, показал также противоречивые данные. Так, мексиканскими учеными при обследовании 68 детей с различными ХЗП выявлена высокая чувствительность и специфичность FibroTest (80 и 88 % соответственно) и APRI (88 и 100 % соответственно) лишь для дифференциации F0 от выраженного фиброза (F3-4) независимо от этиологии заболевания [29]. Напротив, в другом исследовании у 116 детей с ХЗП инфекционной и неинфекционной природы показана была корреляция между APRI, Fibrotest и стадией фиброза печени [35]. Исследование польскими учеными на небольшой выборке детей с ХГ стадии В и С фиброза печени и индекса гистологической активности показало, что FibroTest и ActiTest плохо коррелируют в сравнении с патоморфологической оценкой [41]. При оценке у 77 детей с неалкогольной жировой болезнью печени роли неинвазивных индексов фиброза AAR, APRI, PGA, Forns, FIB-4 и pediatric NAFLD fibrosis index (PNFI) выявлены статистически значимые различия между пациентами с F0-1 и F2-4 только для APRI и FIB-4 [47]. Для детей с ХГС описан индекс ТФА для количественной дифференциации стадии ФП, основанный на анализе числа тромбоцитов, концентрации альбумина и фактора некроза опухоли (ФНО α), диагностическая чувствительность которого составила 93,3 %, специфичность — 88 % [22]. Данный индекс позволяет исключить ФП (F0), диагностировать умеренный (F1-2 по METAVIR) и выраженный фиброз (F3-4).

Используемые инвазивные и неинвазивные методы позволяют определить стадию фиброза на момент исследования, но не дают достоверных сведений о вероятности его прогрессии, а для

увеличения диагностической ценности требуется использование нескольких неинвазивных методов, что, однако, не всегда повышает их диагностическую ценность.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Имеются немногочисленные работы по прогнозированию скорости развития фиброза печени, в том числе и у детей. В одном из исследований была показана связь скорости прогрессии фиброза печени с однонуклеотидными заменами в ряде генов ренин-ангиотензиновой системы, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Неблагоприятными для быстрого прогрессирования ФП у пациентов с ХГС являются генотипы 242ТТ гена *CYBA*, (-6)АА и 235МТ гена *AGT* [18]. На основании анамнестических, лабораторных (гемоглобин, глобулин, креатинин) и данных патоморфологического и иммуногистохимического исследования пункционного биоптата (стадия фиброза по METAVIR, абсолютное содержание CD8 лимфоцитов и актин гладкомышечных клеток (SMA) в ткани печени в 1 мм³) разработана модель прогнозирования скорости ФП у пациентов с ХГС [11]. Предложена модель оценки прогрессирования ФП у пациентов с ХГС. Так, согласно уравнению множественной регрессии, риск прогрессирования F0 к F1-2 возрастает при количестве тромбоцитов менее $282 \cdot 10^9/\text{л}$, ФНО α более 1,9 пг/мл и уровне альбумина менее 47,3 г/л. Переход F1-2 к F3-4 прогнозировался при значении тромбоцитов менее $200 \cdot 10^9/\text{л}$, ФНО α более 2,8 пг/мл и альбумина менее 44,1 г/л [22].

Таким образом, эталонным способом диагностики фиброза печени и стадии активности патологического процесса в печени по-прежнему является пункционная биопсия, несмотря на ряд ограничений и технических сложностей. Скрининговые методы инструментальной диагностики, такие как УЗИ, доплерография, не позволяют дифференцировать стадии ФП у детей. МРТ, КТ органов брюшной полости, скintiграфия также нуждаются в отработке критериев визуализации ФП на промежуточных стадиях. ARFI- и 2D-SWE-эластография имеют преимущества по сравнению с ТЕ. Роль отдельных прямых маркеров и индексов ФП противоречива и требует дальнейшего изучения, в том числе для каждой нозологии отдельно. В связи с этим, наиболее перспективным направлением дальнейших исследований является поиск новых сывороточных маркеров фиброза и факторов, позволяющих верифицировать его промежуточные стадии и скорость прогрессирования у детей.

Конфликт интересов: Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Горячева Л.Г. и др. Прогностическое значение биохимических показателей при неонатальных гепатитах различной этиологии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 12. – С. 3–7. [Alekseyeva LA, Bessonova TV, Goryatcheva LG, et al. The prognostic value of biochemical indicators under neonatal hepatitis of different etiology. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2013;(12):3-7. (In Russ.)]
- Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л. Хронический герпес-вирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, особенности лечения // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 24–29. [Volynets GV, Potapov AS, Pakhomovskaya NL. Chronic herpesvirus hepatitis: clinical presentation, diagnosis, and specific features of treatment. *Russian pediatric journal*. 2011;(4):24-29. (In Russ.)]
- Грешнякова В.А., Горячева Л.Г. Влияние полиморфизма IL28B на реализацию перинатального контакта и формирование хронического гепатита С у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 72–75. [Greshnyakova VA, Gorjacheva LG. Influence of IL28B polymorphism on perinatal contact and chronic hepatitis C formation in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2017;96(6):72-75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-72-75>.
- Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., и др. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 2. – С. 31–38. [Dvoryakovskaya GM, Ivleva SA, Dvoryakovskiy IV, et al. Possibilities of ultrasonic diagnostics in assessment of extent of fibrosis (stage) in children with chronic hepatitises. *Russian pediatric journal*. 2013;(2):31–38. (In Russ.)]
- Журавлева А.К., Огнева О.В. Современные возможности диагностики и количественного определения фиброза печени // Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины. – 2015. – № 2. – С. 55–60. [Zhuravlyova AK, Ogneva OV. Modern possibilities of diagnosis and quantification of liver fibrosis. *Vostochnoevropeiskii zhurnal vnutrennei i semeinoi meditsiny*. 2015;(2):55–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15407/internalmed2015.02.055>.
- Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Смирнов И.Е. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – № 5. – С. 300–306. [Ivleva SA, Dvoryakovskiy IV, Smirnov IE. Modern non-invasive methods of diagnostics of liver fibrosis in children. *Russian pediatric journal*. 2017;20(5):300-306. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-5-300-306>.
- Игнатович Т.В., Зафранская М.М. Иммунопатогенез фиброза // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 1. – С. 6–17. [Ihnatovich TV, Zafranskaya MM. The immunopathogenesis of fibrosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2019;(1):6-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.6>.
- Кляритская И.Л., Шелихова Е.О., Мошко Ю.А. Транзиентная эластография в оценке фиброза печени // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 3. – С. 18–30. [Klyaritskaya IL, Shelikhova EO, Moshko YuA. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis. *Crimean journal of internal diseases*. 2015;(3):18-30. (In Russ.)]
- Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. – СПб.: Сотис, 1999. – 245 с. [Komarova DV, Tsinzerling VA. Morfologicheskaya diagnostika infektsionnykh porazhenii pecheni. Saint Petersburg: Sotis; 1999. 245 p. (In Russ.)]
- Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 166–170. [Kulebina EA, Surkov AN. The current views on the mechanisms of liver fibrosis formation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(6):166-170. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-166-170>.
- Лобзин Д.Ю. Клиническая и иммуногистохимическая оценка скорости фиброза у больных хроническим гепатитом С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 201. – 112 с. [Lobzin DYU. Klinicheskaya i immunogistokhimicheskaya otsenka skorosti fibroza u bol'nykh khronicheskim gepatitom S [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2019. 112 p. (In Russ.)]
- Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Rogozina Н.В., и др. Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражений печени у детей // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2. – № 2. – С. 6–13. [Lobzin YuV, Goryacheva LG, Rogozina NV, et al. New diagnostic and treatment perspectives of children's hepatic lesions. *Jurnal infektologii*. 2010;2(2):6-13. (In Russ.)]
- Мороз Е.А., Ротин Д.Л. Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 2. – С. 60–62. [Moroz EA, Rotin DL. The role of morphological research in the diagnosis of chronic liver diseases in the XXI century. *Effective pharmacotherapy*. 2014;(2):60-62. (In Russ.)]

14. Патент РФ на изобретение RU № 2706699 С1. Карев В.Е., Карабак И.А., Лобзин Ю.В. Способ прогнозирования неблагоприятного течения фиброза печени при хроническом гепатите С. [Patent RUS № 2706699 S1. Karev VE, Karabak IA, Lobzin YuV. Spособ prognozirovaniya neblagopriyatnogo techeniya fibroza pecheni pri khronicheskom gepatite C. (In Russ.)]. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2706699C1_20191120. Ссылка активна на 18.07.2020.
15. Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Семенов Н.В., и др. Роль трансформирующего β -фактора роста в развитии некоторых заболеваний печени // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 2. – С. 44–48. [Raikhelson KL, Marchenko NV, Semenov NV, et al. The role of transforming β -growth factor in the development of certain liver diseases. *Therapeutic archive*. 2014;86(2):44-48. (In Russ.)]
16. Романова С.В., Жукова Е.А., Видманова Т.А., Коркоташвили Л.В. Механизмы формирования фиброза при хронических заболеваниях печени у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. – № 4. – С. 32–37. [Romanova SV, Zhukova EA, Vidmanova TA, Korkotashvili LV. Mechanisms of the formation of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(4):32-37. (In Russ.)]
17. Соколова О.В., Насыров Р.А. Особенности морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 55–60. [Sokolova OV, Nasyrov RA. Features of morphological changes of the liver's tissue in cases of sudden cardiac death because of alcoholic cardiomyopathy. *Pediatr*. 2017;8(1):55-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED8155-60>.
18. Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 5. – С. 392–407. [Taratina OV, Samokhodskaya LM, Krasnova TN, Mukhin NA. Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2017;45(5):392-407. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/20720505-2017-45-5-392-407>.
19. Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б., Россина А.Л., и др. Циррозы печени у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. – № 5. – С. 49–55. [Uchaikin VF, Chuelov SB, Rossina AL, et al. Pediatric liver cirrhosis. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008;87(5):49-55. (In Russ.)]
20. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 54–58. [Tsimmerman YaS. Liver fibrosis: pathogenesis, diagnostic methods, treatment prospects. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(1):54-58. (In Russ.)]
21. Чуелов С.Б., Россина А.Л., Чередниченко Т.В., и др. Сывороточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. – № 6. – С. 67–73. [Chuelov SB, Rossina AL, Cherednichenko TV, et al. Syvorotochnye markery fibroza pecheni u detey: diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008;87(6):67-73. (In Russ.)]
22. Щекотова А.П., Булатова И.А., Титов В.Н. Неинвазивная доступная информативная лабораторная панель определения фиброза печени – индекс ТФА // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 11. – С. 682–685. [Shchekotova AP, Bulatova IA, Titov VN. The non-invasive accessible informative laboratory panel for detection of liver fibrosis – TEA index. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(11):682-685. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-682-685>.
23. Behrens G, Ferral H. Transjugular liver biopsy. *Semin Intervent Radiol*. 2012;29(2):111-117. <https://doi.org/10.1055/S-0032-1312572>.
24. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(9):1074-1084. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328339e0a1>.
25. Brittain JM, Borgwardt L. Potential pitfalls on the ^{99m}Tc -mebrofen in hepatobiliary scintigraphy in a patient with biliary atresia splenic malformation syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6(1):5. <https://doi.org/10.3390/diagnostics6010005>.
26. Chavhan GB, Shelmerdine S, Jhaveri K, et al. Liver MR imaging in children: current concepts and technique. *Radiographics*. 2016;36(5):1517-1532. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160017>.
27. Cheema HA, Parkash A, Suleman H, Fayyaz Z. Safety of outpatient blind percutaneous liver biopsy (OBPLB) in children and to document the spectrum of pediatric liver disease. *Pak Pediatr J*. 2015;39(1):12-18.
28. Deitrich CF, Sirli R, Ferraioli G, et al. Current knowledge in ultrasound-based liver elastography of pediatric patients. *Appl Sci*. 2018;8(6):944. <https://doi.org/10.3390/app8060944>.
29. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Ramón-García G, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in CLD. *Annals of Hepatology*. 2012;11(3):364-368.

30. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights Imaging*. 2014;5(4):441-455. <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0336-2>.
31. Gibson PR, Gibson RN, Donlan JD, et al. Duplex doppler ultrasound of the ligamentum teres and portal vein: a clinically useful adjunct in the evaluation of patients with known or suspected chronic liver disease or portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;6(1):61-65. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1991.tb01147.x>.
32. Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology textbook and atlas. 3rd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008. 937 p. <https://doi.org/10.1007/9783-540-76839-5>.
33. Lebensztejn DM, Skiba E, Sobaniec-Lotowska ME, Kaczmarek M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *Adv Med Sci*. 2007;52: 114-119.
34. Lebensztejn DM, Sobaniec-Lotowska M, Kaczmarek M, et al. Serum concentration of transforming growth factor (TGF)-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(55):229-233.
35. Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver stiffness measurement in children using fibroscan: feasibility study and comparison with fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):443-450. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812e56ff>.
36. Leroy Y, Monier F, Bottari S, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis c: comparison with pIIInp and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2): 271-279. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04055.x>.
37. Li N, Ding H, Fan P, et al. Intrahepatic transit time predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: quantitative assessment with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(7):1066-1075. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.04.012>.
38. Li ZX, He Y, Wu J, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. *World J Gastroenterol*. 2006;12(44):7155-7160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i44.7155>.
39. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(3):303-310.
40. Ming-bo Z, En-ze Q, Ji-Bin L, Jin-rui W. Quantitative assessment of hepatic fibrosis by contrast-enhanced ultrasonography. *Chinese Med Sci J*. 2011;26(4):208-215. [https://doi.org/10.1016/s1001-9294\(12\)60002-9](https://doi.org/10.1016/s1001-9294(12)60002-9).
41. Pokorska-Śpiwak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, et al. Non-invasive evaluation of the liver disease severity in children with chronic viral hepatitis using FibroTest and ActiTest – comparison with histopathological assessment. *Clin Exp Hepatol*. 2017;3(4):187-193. <https://doi.org/10.5114/ceh.2017.71079>.
42. Seitz K, Strobel DA. A milestone: approval of CEUS for diagnostic liver imaging in adults and children in the USA. *Ultraschall Med*. 2016;37(3):229-232. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107411>.
43. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Roentgenol*. 2009;193(4): 1037-1043. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.4047>.
44. Treece G, Lindop J, Chen L, et al. Real-time quasi-static ultrasound elastography. *Interface Focus*. 2011;1(4):540-552. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0011>.
45. Tulin-Silver S, Obi C, Kothary N, Lungren M. Comparison of transjugular liver biopsy and percutaneous liver biopsy with tract embolization in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):180-184. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001951>.
46. Valva P, Casciato P, Carrasco JM, et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis c virus chronic infection. *PLoS One*. 2011;6(8): e23218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023218>.
47. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, et al. Noninvasive Parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(13):1525-1530. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i13.1525>.

◆ Информация об авторах

Наталья Александровна Ефремова — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург. E-mail: naftusy@inbox.ru.

◆ Information about the authors

Natalya A. Efremova — Junior Researcher of Viral Hepatitis Department. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: naftusy@inbox.ru.

◆ Информация об авторах

Лариса Георгиевна Горячева — профессор, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург; доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: goriacheva@list.ru.

Ирина Александровна Карабак — аспирант отдела тканевых и патоморфологических методов исследования, врач-патологоанатом лаборатории. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург. E-mail: irina-karabak@mail.ru.

◆ Information about the authors

Larisa G. Goryacheva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Leading Researcher of Viral Hepatitis Department. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia E-mail: goriacheva@list.ru.

Irina A. Karabak — Postgraduate Student of the Department of Tissular and Pathomorphological Research Methods, Pathologist of Department of Pathology. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irina-karabak@mail.ru.