

---

## ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

А.Н. Сурков, А.С. Потапов, И.Е. Смирнов,  
А.Г. Кучеренко, Т.С. Четкина, О. Ф. Татьяна

Научный центр здоровья детей РАМН  
Ломоносовский проспект, 2/62, Москва, Россия, 119991  
тел. +79114636467, эл. почта: somvoz@live.ru

Изучены возможности применения уровней гиалуруновой кислоты и коллагена IV типа в сыворотке крови для неинвазивной диагностики различных стадий фиброза печени у детей с хроническими формами ее патологии. Установлено, что сывороточные концентрации этих биохимических соединений значимо изменяются при выраженных склеротических процессах в печеночной паренхиме. Гиалуруновая кислота и коллаген IV типа являются надежными неинвазивными маркерами тяжелого фиброза и цирроза печени, могут использоваться в педиатрической практике для уточнения стадии процесса при невозможности проведения пункционной биопсии печени, а также для оценки динамики темпов фиброобразования и мониторинга эффективности терапии при хронических заболеваниях печени.

**Ключевые слова:** гиалуруновая кислота, коллаген IV типа, цирроз печени, диагностика, дети.

Хронические заболевания печени (ХЗП) у детей развиваются в результате длительного воздействия на ее паренхиму разнообразных этиологических факторов, к которым относятся вирусы, аутоантитела, холестаза, метаболические нарушения, алкоголь и др. [2, 3]. Эти состояния характеризуются прогрессирующим течением с возможным формированием тяжелых фибротических изменений в печеночной ткани и исходом в цирроз (ЦП), что делает ХЗП актуальной проблемой детской гастроэнтерологии и гепатологии [1, 2, 4]. С целью своевременной диагностики фиброза, оценки состояния печени в динамике и выработки тактики ведения чрезвычайно важна адекватная диагностика стадийности процесса. В настоящее время основным методом оценки степени выраженности склерозирования печеночной паренхимы является пункционная биопсия печени (ПБП) с морфологическим исследованием биоптата. Однако инвазивный характер этой методики позволяет применять ее только в специализированных учреждениях с учетом ряда противопоказаний, а также требует специальной подготовки медицинского персонала и патоморфолога. Кроме того, при ПБП имеется риск получения малоинформативного материала [1, 5]. Поэтому в связи с ограниченностью применения биопсии в последнее время активно ведется поиск неинвазивных маркеров печеночного фиброза. Данные мировой литературы свидетельствуют о высоких диагностических возможностях некоторых серологических показателей в определении стадии фиброза печени у взрослых больных с хроническими вирусными гепатитами [4, 6, 7, 9]. В отечественной и зарубежной педиатрической практике такие исследования остаются единичными [8, 10], а при некоторых нозологических формах полностью отсутствуют.

**Целью нашего исследования** явилось определение диагностической значимости сывороточных маркеров фиброобразования у детей с ХЗП.

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 95 детей в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст  $10,9 \pm 0,4$  лет) с различными, в том числе редкими, нозологическими формами ХЗП: из них с аутоиммунным гепатитом — 20, хроническими вирусными гепатитами В и С — 17, гликогеновой болезнью — 16, болезнью Вильсона — 11, первичным склерозирующим холангитом — 9 и криптогенным гепатитом — 21 ребенок. Всем больным проводилась ПБП с морфологическим исследованием ткани и вычислением гистологического индекса склероза (ГИС) и индекса гистологической активности (ИГА) по шкале Knodell [2]. У всех детей в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью специальных наборов реагентов проводилось количественное определение содержания гиалуроновой кислоты (ГК) и коллагена IV типа (К IV) в качестве сывороточных маркеров фиброзирования. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica» (StatSoft Inc. США, версия 6.0) и MedCalc (Бельгия). Для анализа вида распределений применяли критерии Шапиро—Уилка и Лиллиефорса. Дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна—Уитни. Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела—Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , высоко достоверными при  $p < 0,01$ . Анализ связей признаков осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Функциональная связь при коэффициенте корреляции менее 0,5 расценивалась как слабая, 0,5—0,7 — умеренная, более 0,7 — сильная. Результаты исследований представлены в виде медианы параметра и [интерквартильного отрезка]. Все исследования выполнялись при добровольном информированном согласии больных детей или их родителей.

В зависимости от стадии фиброза печени с учетом значений ГИС все пациенты с ХЗП были разделены на три группы:

- 1-я — 27 детей со слабым фиброзом (ГИС = 1 балл);
- 2-я — 35 детей с тяжелым фиброзом (ГИС = 3 балла);
- 3-я — 33 ребенка с циррозом (ГИС = 4 балла).

В зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени с учетом значений ИГА все пациенты с ХЗП были разделены на пять подгрупп:

- 1-я — воспаление отсутствует (ИГА = 0 баллов);
- 2-я — минимальная степень воспаления (ИГА = 1—3 балла);
- 3-я — низкая степень воспаления (ИГА = 4—8 баллов);
- 4-я — умеренная степень воспаления (ИГА = 9—12 баллов);
- 5-я — высокая степень воспаления (ИГА = 13—18 баллов).

Обобщенные результаты сопоставления концентраций маркеров фиброзирования в сыворотке крови со значениями ГИС у детей с ХЗП приведены в табл. 1.

Изменения сывороточных концентраций маркеров фиброзирования в зависимости от значений ГИС у детей с ХЗП ( $n = 95$ )

Показатель, нг/мл	Группы				$p_{0-1-2-3}$
	0 контроль $n = 15$	1-я ГИС = 1 $n = 27$	2-я ГИС = 3 $n = 35$	3-я ГИС = 4 $n = 33$	
	Медиана, [интерквартильный отрезок]				
ГК	8,3 [6,2; 22,8] $p_{0-3} = 0,000$	21,6 [14,1; 30,8] $p_{1-3} = 0,000$	26,6 [15,0; 34,2] $p_{2-3} = 0,000$	157,3 [98,0; 245,9]	0,000
К IV	190,9 [178,8; 215,3] $p_{0-3} = 0,010$	186,5 [139,3; 411,8] $p_{1-3} = 0,000$	233,1 [171,0; 489,2] $p_{2-3} = 0,007$	438,8 [268,7; 797,6]	0,000

Как видно из представленных данных, содержание ГК в сыворотке крови было максимальным у пациентов с ЦП и достоверно превышало таковое у больных со слабым и тяжелым фиброзом, а также у детей контрольной группы. Сходные изменения были зафиксированы и для уровня К IV в сыворотке крови у детей с ХЗП. Значимых различий серологических концентраций ГК и К IV у пациентов со слабым и тяжелым фиброзом, а также у детей группы контроля выявлено не было.

Обобщенные результаты сопоставления концентраций маркеров фиброзиования в сыворотке крови со значениями ИГА у детей с ХЗП приведены в табл. 2.

Как свидетельствуют представленные данные, сывороточное содержание ГК у пациентов с низкой и умеренной активностью процесса в ткани печени было значимо выше, чем у больных с его отсутствием. Уровень К IV в сыворотке крови у детей с минимальной, низкой и умеренной степенью воспаления достоверно превышал таковой у пациентов без некрозо-воспалительной реакции. Таким образом, было выявлено повышение серологических концентраций ГК и К IV у детей с ХЗП не только по мере усиления фибротических процессов, но и при нарастании степени гистологической активности в ткани печени.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных связей между уровнями сывороточных маркеров фиброзиования и гистологическими признаками фиброзиования, а также воспаления печеночной паренхимы. Положительные ассоциации сывороточных концентраций ГК и К IV со значениями гистологического ГИС ( $r_s = 0,75, p < 0,001$ ;  $r_s = 0,46, p < 0,001$ , соответственно) доказывают участие этих серологических показателей в процессах фиброзиования печени, что позволяет считать их одними из основных биохимических соединений, способствующих развитию и прогрессированию печеночного фиброза. Кроме того, положительные корреляции уровней ГК и К IV в сыворотке крови со значениями ИГА ( $r_s = 0,43, p < 0,001$ ;  $r_s = 0,36, p < 0,001$ , соответственно) указывают на то, что при возрастании степени мезенхимально-клеточного воспаления усиливаются и процессы фиброзиования в паренхиме печени, что сопровождается увеличением содержания ГК и К IV в сыворотке крови.

Таблица 2

**Изменения сывороточных концентраций маркеров фиброзирования  
в зависимости от значений ИГА у детей с ХЗП (n = 95)**

Показатель, нг/мл	Подгруппы					$p_{1-2-3-4-5}$
	1-я ИГА = 0 (n = 18)	2-я ИГА = 1—3 (n = 38)	3-я ИГА = 4—8 (n = 28)	4-я ИГА = 9—12 (n = 9)	5-я ИГА = 13—18 (n = 2)	
	Медиана, [интерквартильный отрезок]					
ГК	19,1 [13,0; 27,0]	32,4 [24,2; 62,1]	61,9 [25,0; 204,4] $p_{1-3} = 0,002$	105,6 [31,8; 213,6] $p_{1-4} = 0,005$	169,7 [84,1; 255,3]	0,000
К IV	177,5 [122,4; 212,4]	259,4 [160,9; 511,6] $p_{1-2} = 0,041$	280,1 [201,5; 485,4] $p_{1-3} = 0,037$	466,2 [269,5; 570,1] $p_{1-4} = 0,017$	633,3 [212,5; 1054,0]	0,011

В нашем исследовании мы оценивали операционные характеристики серологических маркеров фиброзирования: их чувствительность и специфичность в диагностике различных стадий фиброзирования у детей с ХЗП (табл. 3).

Анализ полученных результатов показал, что ГК является наиболее надежным маркером ЦП, а также позволяет разграничить выраженный фиброз и ЦП с высокой степенью специфичности и чувствительности. Сывороточный уровень К IV также является информативным показателем ЦП и может использоваться для дифференциальной диагностики тяжелого фиброза и ЦП, однако специфичность и чувствительность теста ниже, чем ГК.

Таблица 3

**Чувствительность и специфичность определения концентраций ГК и К IV  
в сыворотке крови для диагностики фиброза и цирроза печени у детей с ХЗП**

Показатель	Пороговое значение, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>Диагностика цирроза печени</i>			
ГК	> 32,0	100,0	100,0
К IV	> 249,1	77,4	100,0
<i>Дифференциальная диагностика выраженного фиброза и цирроза печени</i>			
ГК	> 60,6	96,8	100,0
К IV	> 259,4	77,4	61,8

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей на конечных стадиях ХЗП происходит выраженное повышение сывороточных уровней ГК и К IV, достигающих максимальных значений при ЦП.

На основании проведенной работы было установлено, что метод определения концентраций ГК и К IV в сыворотке крови может применяться для выявления выраженного фиброза и ЦП при невозможности проведения ПБП, а также с целью оценки динамики фиброзирования печени у детей с хроническими формами ее патологии.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т. 16. — № 4. — С. 65—78.

- [2] Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15. — № 2. — С. 13—20.
- [3] Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
- [4] Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х. и др. Диагностическая роль выявления коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С для определения стадии фиброза печени // Тер. архив. — 2005. — Т. 77. — № 4. — С. 50—55.
- [5] Bedossa P., Dargere D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*. — 2003. — V. 38. — P. 1449—1457.
- [6] Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2008. — V. 68. — № 4. — P. 260—269.
- [7] 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. — V. 381. — № 2. — P. 107—113.
- [8] Lebensztejn D.M., Sobaniec-Lotowska M.E., Bauer M. et al. Serum fibrosis markers as predictors of an antifibrotic effect of interferon alfa in children with chronic hepatitis B // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — V.17. — № 8. — P. 843—848.
- [9] Poynard T., Morra R., Ingiliz P. et al. Biomarkers of liver fibrosis // *Adv. Clin. Chem.* — 2008. — V. 46. — № 1. — P. 131—160.
- [10] Saltik-Temizel I.N., Kocak N., Ozen H. Serum hyaluronic acid concentrations in children with cirrhosis // *Indian J. Gastroenterol.* — 2004. — V. 23. — № 4. — P. 129—130.

## **DIAGNOSTICS OF THE HEPATIC FIBROSIS AND CIRRHOSIS IN CHILDREN BY MEANS OF SERUM MARKERS**

**A.N. Surkov, A.S. Potapov, I.E. Smirnov,  
A.G. Kucherenko, T.S. Chetkina, O.F. Tatyana**

Scientific Center of Children's Health  
Russian Academy of Medical Sciences  
*Lomonosovsky prosp., 2/62, Moscow, Russia, 119991*  
*tel. +79114636467, email: somvoz@live.ru*

Possibilities of application of hyaluronic acid and type IV collagen levels in serum for noninvasive diagnostics of various stages of hepatic fibrosis in children with chronic liver diseases are studied. It is established that serum concentration of these biochemical markers significantly change at the expressed sclerotic processes in hepatic tissue. Hyaluronic acid and type IV collagen are reliable noninvasive markers of severe fibrosis and cirrhosis of liver, can be used in pediatric practice for specification of a stage of process in hepatic parenchyma at impossibility of carrying out liver biopsy, and also for an estimation of dynamics of fibrosis and monitoring of efficiency of therapy at chronic liver diseases.

**Key words:** hyaluronic acid, type IV collagen, hepatic cirrhosis, diagnostic, children.