

# Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик

**Е.А. Кулебина**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-9798-9617, e-mail: e.kulebina@gmail.com

**А.Н. Сурков**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-3697-4283, e-mail: surkov@nczd.ru

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7

## Резюме

Диагностика фиброза и цирроза печени традиционно проводится с помощью биопсии. Тем не менее за последние десятилетия учеными во всем мире показано, что принятый «золотой стандарт диагностики» – морфологическая оценка биоптата – имеет ряд ограничений. Поиск неинвазивных техник диагностики фиброза привел к разработке множества шкал с применением лабораторных маркеров. Неинвазивные методы диагностики более безопасны для пациента по сравнению с биопсией печени. Кроме того, они могут быть проведены повторно в динамике, чтобы оценить состояние печени в течение длительного времени. Большинство доступных в настоящее время неинвазивных методик диагностики значительно дешевле принятого «золотого стандарта». Их практическое использование растет с каждым годом, и в ряде стран частота выполнения биопсии печени при вирусных гепатитах В и С неуклонно снижается благодаря развитию систем сывороточной и визуализационной диагностики. Недавние исследования свидетельствуют о том, что оценка степени фиброза неинвазивными методами является такой же точной, как и морфологическое исследование. В последние годы в качестве неинвазивной диагностики стадий фиброза печени рассматривают ряд сывороточных маркеров, среди которых наибольшее число исследований посвящено гиалуроновой кислоте, коллагену IV типа, а также их комбинации с различными общепринятыми лабораторными тестами. Новейшие неинвазивные техники в ближайшем будущем произведут значимый сдвиг парадигмы в оценке печеночного фиброза. В данном обзоре мы проанализировали широко используемые, а также экспериментальные лабораторные методики, используемые в диагностике степени фиброза печени.

**Ключевые слова:** фиброз печени, гиалуроновая кислота, коллагены, гликопротеин YKL-40, ламинин, цитокины, коэффициент де Ритиса, APRI, FIB-4, индекс Форнса

**Для цитирования:** Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик. *Медицинский совет*. 2020;(11):224–232. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-224-232.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis: review of modern laboratory methods

**Elena A. Kulebina**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-9798-9617, e-mail: e.kulebina@gmail.com

**Andrey N. Surkov**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-3697-4283, e-mail: surkov@nczd.ru

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg.1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Fibrosis and cirrhosis are traditionally diagnosed by making a biopsy. However, in recent decades, scientists around the world have shown that the accepted “gold standard of diagnosis” – morphological assessment of biopsy – has a number of limitations. The search for non-invasive techniques to diagnose fibrosis has led to the development of many scales using laboratory indices. Non-invasive diagnostic techniques are safer for the patient than liver biopsy. In addition, they can be repeated in a dynamic to assess the condition of the liver over time. Most currently available non-invasive diagnostic techniques are considerably cheaper than the accepted “gold standard”. Their practical use is increasing every year, and in a number of countries the frequency of liver biopsies in viral hepatitis B and C is steadily decreasing due to the development of serum and imaging diagnostic systems. Recent studies show that the assessment of the degree of fibrosis by non-invasive methods is as accurate as a morphological study. In recent years, a number of serum markers have been considered as non-invasive diagnostics of the stages of liver fibrosis, among which the largest number of studies are devoted to hyaluronic acid, type IV collagen, and their combination with various common laboratory tests. The latest non-invasive techniques will make a significant paradigm shift in the evaluation of liver fibrosis in the near future. In this review we have analyzed widely used as well as experimental laboratory techniques used in the diagnosis of liver fibrosis.

**Keywords:** Liver fibrosis, hyaluronic acid, collagens, glycoprotein YKL-40, laminin, cytokines, De Ritis Ratio, APRI, FIB-4, Forns index

**For citation:** Kulebina E.A., Surkov A.N. Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis: review of modern laboratory methods. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):224–232. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-224-232.

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

## ВВЕДЕНИЕ

До середины XX в. хронические заболевания печени (ХЗП) часто диагностировались уже на стадии цирроза. Первыми количественными неинвазивными маркерами заболеваний печени стали сывороточные концентрации печеночных ферментов. Оценка щелочной фосфатазы и трансаминаз стала доступна с 1930-го и 1955–1956 гг. соответственно. В 1958 г. Menghini предложил технику «биопсии печени за одну секунду» и биопсийную иглу. Благодаря такому прижизненному исследованию ткани спектр известных хронических заболеваний печени стал расширяться. Появились различные методы визуализации. Внедрение все более эффективных терапевтических средств в 1980-х гг. превратило гепатологию из преимущественно описательной дисциплины в терапевтическую, способную помочь многим пациентам [1]. В настоящее время разрабатываются количественные шкалы, различные лабораторные методики оценки степени фиброза печени. Данный обзор может послужить практическим руководством в этом вопросе для врачей, напрямую работающих с оценкой степени фиброза печени у пациентов в динамике.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Фиброз печени (ФП) – результат стимуляции фиброгенеза, т. е. отложения экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и нарушения процесса фибролиза (деградации ЭЦМ). Начальное звено формирования фиброза – некроз гепатоцитов, который вызывает активацию звездчатых клеток печени (ЗКП). ЗКП аккумулируют ретинол (предшественник витамина А) и контролируют метаболизм ЭЦМ посредством секреции матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Через активацию ЗКП проходят три стадии фиброгенеза: провоспалительная фаза активации ЗКП при некрозе гепатоцитов, воспалительная фаза, при которой ЗКП дифференцируются в миофибробласты, и поствоспалительная фаза, когда миофибробласты секретируют цитокины и компоненты ЭЦМ. Цитокины способны стимулировать миофибробласты и ЗКП, создавая цепочку «положительной обратной связи», или порочный круг, делая процесс фиброгенеза необратимым. Главный цитокин, определяющий этот эффект, – трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  стимулирует продукцию ЭЦМ и уменьшает деградацию ЭЦМ за счет подавления активности ММП и активации ТИМП. ЗКП также могут быть активированы через оксидативный стресс – посредством избыточной продукции активных форм кислорода при алкогольном поражении печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и перегрузке железом. Активные формы кислорода могут продуцироваться активированными клетками Купфера. Миофибробласты меняют структуру ЭЦМ путем изменения типов отложенного коллагена, ламинина, гликопротеинов и протеогликанов (например, гепарансульфата). Изменения в секреции и

деградации компонентов ЭЦМ используются в качестве биомаркеров для некоторых неинвазивных методов скрининга фиброза печени. Изменение структуры ЭЦМ, в свою очередь, увеличивает его плотность, что используется физическими методами неинвазивной диагностики фиброза печени.

## СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

Многие сывороточные маркеры представляют собой ферменты, высвобождаемые при воспалении тканей и не являющиеся специфичными для печени: билирубин, альфа-фетопротейн, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин и аполиipoprotein A1.

Альбумин секретируется печенью, его сывороточная концентрация снижается, главным образом при тяжелом ее поражении, однако причиной снижения концентрации могут выступать и воспалительные заболевания кишечника, заболевания почек со значительным уровнем протеинурии, мальабсорбция и протеин-теряющая энтеропатия, поэтому альбумин не является специфичным для поражения печени.

Ни один из маркеров не используется по отдельности – диагностическую значимость имеют только панели, сочетающие несколько молекул [2, 3]. В последние годы были созданы комбинации биомаркеров для клинического использования. Наиболее распространенные представлены в *табл. 1*.

Все перечисленные панели базируются на не прямых маркерах, за исключением гиалуроновой кислоты и панелей ее включающих (Fibrometer и Hepascore).

Хотя некоторые из этих маркеров или их комбинации используются в клинической практике, их прогностическая ценность продолжает изучаться. Они имеют высокую чувствительность и специфичность при диагностике выраженного фиброза и цирроза, но не позволяют достаточно точно дифференцировать ранние стадии фиброза F1 и F2 по METAVIR [4], хотя при этом некоторые новые экспериментальные маркеры демонстрируют многообещающие результаты в отношении своей диагностической точности.

Сывороточные маркеры принято разделять на прямые и не прямые. Первые отражают изменения структуры ЭЦМ и представляют собой молекулы, образующиеся в результате фиброгенеза и фибролиза. Вторые связаны с нарушением функции печени в результате процесса формирования фиброза и цирроза. Прямые маркеры принято также обозначать как маркеры класса I, не прямые – класса II [5].

## ОБЩЕПРИНЯТЫЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

### Отношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса)

Аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатамино-трансферазу (АСТ) принято считать показателями функции печени, однако фактически они отражают печеночное повреждение, т. к. продуцируются в результате разрушения гепатоцитов. Совместная оценка их сывороточной концентрации более информативна по сравнению с отдельным анализом каждого показателя.

● **Таблица 1.** Диагностическая точность сывороточных маркеров фиброза печени  
 ● **Table 1.** Diagnostic accuracy of serum markers of liver fibrosis

Название панели	Маркеры	Прогностическая точность	Чувствительность	Специфичность	AUROC
APRI	АСТ, тромбоциты	Выраженный фиброз, цирроз	81 77	55 75	0,77 0,84
FIB-4	АСТ, АЛТ, тромбоциты, возраст	Выраженный фиброз, цирроз	64 90	68 58	0,74 0,87
Fibrotest	Гаптоглобин, α2-макроглобулин, аполи- попротеин А1, ГГТ, билирубин	Выраженный фиброз, цирроз	92 83	38 76	0,79 0,86
Forns Index	Возраст, тромбоциты, ГГТ, холестерин	Выраженный фиброз, цирроз	88 98	52 27	0,76 0,87
HA	Гиалуриновая кислота	Выраженный фиброз, цирроз	- 65	- 86	0,75 0,92
HepaScore	Билирубин, ГГТ, гиалуриновая кислота, α2-макроглобулин, возраст, пол	Выраженный фиброз, цирроз	66 72	79 86	0,79 0,89
Fibrometer	Тромбоциты, протромбиновый индекс, АСТ, α2-макроглобулин	Выраженный фиброз, цирроз	69 62	81 87	0,82 0,90

Примечание. Значения представлены в виде медиан.

Ф. де Ритис и соавт. предложили использовать отношение АСТ/АЛТ в 1957 г. – всего через 2 года после того, как указанные маркеры были впервые описаны.

A. Williams и J. Hoofnagle из Национального института здоровья США описали очень похожие результаты в 1988 г.: в большинстве случаев вирусных гепатитов отношение АСТ/АЛТ было < 1. Статистически значимой была корреляция между отношением АСТ/АЛТ и развитием цирроза печени. Среди 100 пациентов с хроническим гепатитом типа В среднее отношение АСТ/АЛТ составило 0,59 для пациентов, не имеющих цирроза печени, и 1,02 для пациентов с циррозом. Кроме того, отношение АСТ/АЛТ часто было значительно больше 1 в случаях впервые выявленного цирроза.

E. Giannini et al. в 1999 г. продемонстрировали, что отношение АСТ/АЛТ < 1 исключает цирроз с большой степенью достоверности.

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) в одной из публикаций указала, что «сывороточные тесты с вероятностью 90% позволяют исключить цирроз печени» [6, р. 24–30].

S. McPherson et al. показали, что коэффициент де Ритиса позволяет исключить выраженный фиброз печени с вероятностью 95% [7].

### APRI

APRI – показатель отношения сывороточной концентрации АСТ к уровню тромбоцитов. Он рассчитывается следующим образом:

$$\text{APRI} = (\text{АСТ пациента} / \text{верхняя граница АСТ}) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}).$$

Смысл расчета прост: отношение имеющегося показателя АСТ к верхнему пределу нормы по АСТ необходимо умножить на 100 и разделить на число тромбоцитов. Если значение индекса больше 1,0, то вероятность выраженного фиброза велика, если меньше 0,5, то с высокой степенью вероятности можно утверждать об отсутствии значимого

фиброза и цирроза. Тест APRI – один из наиболее простых тестов для исключения выраженного фиброза и цирроза с высокой степенью достоверности результата. Наиболее интенсивно тест был изучен у пациентов с хроническим гепатитом С. Метаанализ 40 исследований, включающих в общей сложности 8 739 пациентов с HCV-инфекцией, показал, что значение AUROC для APRI составляет 0,77 для умеренной степени фиброза печени F2 по шкале METAVIR, 0,80 – для выраженного фиброза и 0,83 – для цирроза [8]. Подобные результаты были получены при диагностике цирроза в группе пациентов с хроническим гепатитом В [9].

Согласно последним исследованиям APRI позволяет диагностировать выраженный фиброз с точностью, не уступающей более сложным современным группам методов [10, 11].

В сравнении четырех тестовых систем: Fibrotest, APRI, FIB-4 и индекс Fornis – при лечении 1 208 пациентов с хроническим гепатитом С телпревиром APRI показал наиболее достоверные результаты [12], подтвердив свою валидность, установленную в предыдущих исследованиях [13].

Метаанализ 22 исследований (n = 4 266) показал, что суммарные значения AUROC теста APRI для значительного фиброза и цирроза составили 0,76 [95% доверительный интервал (ДИ), 0,74–0,79] и 0,82 (95% ДИ: 0,79–0,86) соответственно. Для выраженного фиброза порог APRI был равен 0,5 при чувствительности 81% и специфичности 50%.

В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по оценке степени фиброза и цирроза печени у пациентов с гепатитом С говорится, что «в условиях ограниченных ресурсов для оценки степени фиброза печени следует использовать индекс APRI или FIB-4, т. к. другие тесты (например, эластография и Fibrotest) несут значительные экономические затраты и требуют специального оборудования»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva: World Health Organization, 2014. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755\\_eng.pdf;jsessionid=6130CB7D5F52DB0482B34B8DB731497D?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755_eng.pdf;jsessionid=6130CB7D5F52DB0482B34B8DB731497D?sequence=1).

НАЖБП, прочно утвердившаяся в качестве нозологической единицы только в 1979 г., в настоящее время становится наиболее распространенным заболеванием печени. Поскольку заболевание бессимптомно и не имеет специфических серологических маркеров, диагностика на начальном этапе представляет большую сложность. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени является первым диагностическим этапом. Однако, как показывает группа Таррег из Бостона на 358 пациентах с НАЖБП, подтвержденной морфологически, у 17,6% пациентов имеет место прогрессирующий фиброз, а 16,7% пациентов без обнаруженного по данным УЗИ стеатоза имеют выраженный неалкогольный стеатогепатит (NASH) с оценкой активности NFALD (NAS) > 4. Таким образом, для оценки состояния печени при НАЖБП исключительно УЗИ недостаточно. Одной из задач данного исследования явилось установить диагностическую точность APRI при НАЖБП: было выявлено, что значение APRI > 1 – значимый предиктор прогрессирующего фиброза в исследуемой популяции пациентов с НАЖБП [14].

В 2015 г. G. Xiao et al. сравнили APRI и FIB-4, две наиболее изученные шкалы неинвазивной диагностики фиброза печени, в метаанализе 39 статей с 9 377 пациентами с гепатитом В [15]. Для постановки диагноза «цирроз печени» APRI должен иметь AUROC 0,726, а FIB-4 – AUROC 0,844. Авторы пришли к выводу, что APRI и FIB4 могут диагностировать фиброз, связанный с HBV, с высокой чувствительностью и точностью.

#### FIB-4

FIB-4 представляет собой комбинацию из четырех простых переменных: АСТ, АЛТ, возраст и количество тромбоцитов. Показатель рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{FIB-4} = \frac{[\text{возраст (годы)} \times \text{АСТ (ЕД/л)}]}{[\text{количество тромбоцитов (10}^9\text{/л)} \times \text{sqrtАЛТ (ЕД/л)}]}$$

Первоначально данный индекс был оценен у пациентов с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусным гепатитом С. FIB-4 изучался как метод диагностики прогрессирующего фиброза и цирроза у пациентов с вирусным гепатитом С, а также в более недавнем исследовании 89 пациентов с вирусными гепатитами В и С [16]. В недавнем исследовании 388 пациентов установлено, что индекс FIB-4 сопоставим с APRI со значениями AUROC около 0,8 и 0,73 [11].

А.Ф. Шептулина и соавт. в своей работе показали, что применение индекса FIB-4 у больных первичным склерозирующим холангитом позволяет с высокой точностью (80,7%) установить у них стадию выраженного фиброза печени ( $F \geq 2$ ) [17].

#### Fibrotest

Fibrotest (Biopredictive) является, вероятно, самой проверенной из известных панелей. Это запатентованная комбинация из пяти сывороточных биохимических маркеров (альфа-2-макроглобулин, аполиipoprotein A1, гаптоглобин,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза и билирубин), сыво-

роточная концентрация которых изменяется при формировании фиброза печени. Значение Fibrotest коррелирует со степенью повреждения печени. Метаанализ восьми исследований, включающий 1 842 пациентов, показал среднее значение AUROC 0,84 для диагностики выраженного фиброза [18], подтверждая предыдущие исследования, которые указывали на достоверность теста для диагностики прогрессирующего фиброза и цирроза. На результаты может повлиять острое воспаление, которое приводит к повышению уровня  $\alpha$ -2-макроглобулина и гаптоглобина в сыворотке крови. Снижение значения Fibrotest отмечается после проведения специфической терапии основного заболевания печени [19].

#### Индекс Форнса

Индекс Форнса объединяет четыре простые переменные: количество тромбоцитов, уровень холестерина, возраст и ГГТ. В недавнем обзоре 22 исследований медиана AUROC, полученная по индексу Форнса, составила 0,76 для выраженного фиброза и 0,87 для цирроза, аналогично тому, который был получен при APRI [20].

#### Гиалуриновая кислота

Гиалуриновая кислота (гиалуронан, ГК) – высокомолекулярное соединение, гликозаминогликан, одно из составляющих ЭЦМ. Она поступает в кровоток и быстро поглощается и разрушается эндотелиальными клетками печени. Повышенные уровни ГК могут отражать увеличение ее продукции или снижение клиренса циркулирующей ГК и, следовательно, могут коррелировать с воспалительной активностью и фиброзом. У пациентов с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С значение AUROC для ГК составляет 0,79, но является менее показательным для фиброза средней и легкой степени.

По данным А.П. Щекотовой и соавт., ГК является оптимальным тестом дифференциации хронического гепатита и цирроза печени, т. к. обладает максимальной чувствительностью, эффективностью. Чувствительность определения ГК для диагностики цирроза при концентрации выше 100 нг/мл составляет 100%, специфичность – 80%, отрицательное прогностическое значение для исключения ЦП – 1,0 [21].

#### Hepascore

Hepascore сочетает ГК с рядом других параметров: билирубин, ГГТ,  $\alpha$ -2-макроглобулин, возраст, пол. Значение AUROC для Hepascore при диагностике цирроза равно 0,89 [20].

#### Fibrometer

Fibrometer (Echosens, Франция) объединяет глюкозу, АСТ, ферритин, тромбоциты, АЛТ, массу тела и возраст. Недавние исследования показали, что среднее значение AUROC для Fibrometer составляет 0,82 для выраженного фиброза и 0,91 для цирроза печени, особенно при непосредственном сравнении APRI и Fibrotest [20]. Кроме того, показано отчетливое улучшение показателя Fibrometer при соблюдении специфической противовирусной терапии в случае хронических вирусных гепатитов.

### Cirrhometer

Cirrhometer (Echosens, Франция) сочетает в себе те же параметры, что и Fibrometer, но с определенными коэффициентами, предназначенными для диагностики цирроза печени. J. Boursier et al. опубликовали долгосрочное наблюдение за 373 пациентами в течение 9,5 года, что составило 3 508 человеко-лет [22]. Индекс Cirrhometer был единственным предиктором летального исхода, связанного с заболеванием печени. Сочетание Fibrometer и Cirrhometer обеспечивает большую прогностическую ценность, чем FIB4, APRI, Fibrotest и Herascore. Авторы показывают, что сывороточные маркеры могут быть более прогностически ценными, чем биопсия, кроме того, они не сравнивают различные параметры в один момент времени, а отслеживают группу пациентов в динамике, а в конце наблюдения определяют, какие параметры оказались наиболее прогностически ценными. При этом большинство исследований сравнивают неинвазивный маркер с «золотым стандартом» – биопсией печени.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ

### Прямые экспериментальные маркеры

Большинство экспериментальных сывороточных маркеров, предложенных для диагностики фиброза и цирроза, являются прямыми маркерами, связанными с метаболизмом ЭЦМ. Их можно расценивать как экспериментальные, поскольку они до сих пор не получили широкого клинического применения.

### Коллагены

Значимое увеличение синтеза коллагена активированными ЗКП может быть индикатором фиброгенеза. Коллаген синтезируется в качестве предшественника с удлинением пропептида как на N-, так и на C-конце. Перед отложением коллагена в ЭЦМ пропептиды расщепляются N- и C-концевыми протеазами. N-терминальный пропептид коллагена III типа был объектом многих исследований в качестве маркера фиброза печени. Имеются сообщения о том, что N-терминальный

пропептид коллагена III типа способен диагностировать цирроз печени с чувствительностью 94% и специфичностью 81% (табл. 2).

В одном из исследований, сравнивающим взрослую и педиатрическую когорты пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), значимая корреляция с прогрессирующим фиброзом была получена у взрослых (AUROC 0,894). Сывороточная концентрация N-терминального пропептида коллагена III типа (PIIINP) повышена при гепатите и коррелирует с концентрацией аминотрансфераз. Таким образом, PIIINP может с высокой вероятностью считаться маркером воспаления, нежели показателем фиброза [23].

Следует помнить, что PIIINP и все другие маркеры, связанные с ЭЦМ, неспецифичны для печени, увеличение их сывороточной концентрации может отражать фиброз или воспаление в других органах. N-терминальный пропептид коллагена I типа также был изучен как маркер фиброза печени, но, как и PIIINP, повышение его сывороточной концентрации может быть связано с воспалительными изменениями в печени. Сывороточная концентрация коллагена IV типа коррелирует со степенью фиброза печени [24].

Гликопротеин YKL-40 (хрящевой гликопротеин), участвующий в ремоделировании ЭЦМ, образуется в ткани печени, особенно в ЗКП. Концентрация YKL-40 в сыворотке коррелирует с другими маркерами, связанными с ЭЦМ, такими как PIIINP и ГК. Несколько исследований показали, что сывороточные концентрации YKL-40 повышены у пациентов с заболеваниями печени – значение AUROC равнялось 0,81 у пациентов с выраженным фиброзом в исходе ХГС. Как и в случае с другими компонентами ЭЦМ, YKL-40 может образовываться не только в печени.

### Ламинин

Сывороточный уровень ламинина также был оценен в качестве маркера фиброза печени, и в недавнем исследовании 87 пациентов с хроническим гепатитом В он показал чувствительность 71,9% и специфичность 80,0% при выраженном фиброзе F3 по METAVIR [25].

- **Таблица 2.** Диагностическая точность некоторых экспериментальных сывороточных маркеров фиброза печени
- **Table 2.** Diagnostic accuracy of some experimental serum markers of liver fibrosis

Маркер	Прогностическая точность	Чувствительность	Специфичность	AUROC
PIIINP (N-терминальный пропептид коллагена III типа)	Выраженный фиброз, цирроз	74 64	75 66	0,72 0,76
PIINP (N-терминальный пропептид коллагена I типа)	Выраженный фиброз, цирроз	70 63	73 73	- -
YKL-40, или CHI3L1 (хрящевой гликопротеин, или хитиназа-3-подобный белок 1)	Выраженный фиброз, цирроз	78 80	81 71	0,81 0,80
TIMP (тканевой ингибитор металлопротеиназ)	Выраженный фиброз, цирроз	66 91	72 65	0,71 0,90
sH2a + ALТ (растворимый гаптоглобин 2a + аланинаминотрансфераза)	Выраженный фиброз, цирроз	65 -	85 -	0,79 0,86

Примечание. Значения представлены в виде медиан.

### **Цитокины (ТФР-β, ФНО-α, ТФР, ФРСТ, ММП, ТИМП)**

Как упоминалось выше, некоторые цитокины играют значимую роль в фиброгенезе, в связи с чем они были исследованы как потенциальные неинвазивные маркеры фиброза печени. ТФР-β стимулирует синтез молекул ЭЦМ в ЗКП. Уровни ТФР-β коррелируют с наличием фиброза печени у пациентов с алкогольным поражением печени и ХГС, а в недавнем исследовании значение AUROC, полученное у пациентов с выраженным фиброзом, составило 0,835 [23].

Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) отражает присутствие фиброза печени при алкогольном ее поражении и у пациентов с ХГВ.

Тромбоцитарный фактор роста также предложен в качестве маркера прогрессирования фиброза.

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) синтезируется ЗКП и гепатоцитами, степень его синтеза зависит от сывороточной концентрации ТФР-β и отражает процесс фиброгенеза. Повышение его концентрации коррелирует с фиброзом и снижается при циррозе, когда активный фиброгенез затихает. В исследованиях значение AUROC для ФРСТ при циррозе и выраженном фиброзе составляет 0,955 и 0,887 соответственно.

Фибролитический процесс, происходящий в ткани печени, отражается сывороточными уровнями матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП). Концентрация ММП-1 снижается, а ТИМП-1 повышается во время фиброгенеза у пациентов с ХГС. Концентрации ТИМП-1 и ММП-2, которые секретируются активированными ЗКП, хорошо коррелируют с циррозом.

### **Непрямые экспериментальные маркеры**

#### **Цитокератин 18**

Изучение непрямых экспериментальных маркеров формирования фиброза началось относительно недавно. Один из маркеров клеточного повреждения и апоптоза – цитокератин 18 (ЦК 18). Оценка его сывороточной концентрации была проведена в когорте из 143 пациентов с алкогольным поражением печени, значение AUROC для выраженного фиброза равнялось 0,84 [26].

#### **Белок Гольджи 73 (мембранный белок Гольджи)**

Высвобождение белка Гольджи 73 (БГ 73) было оценено в двух исследованиях с участием 229 и 296 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени, было получено значение AUROC, равное 0,9 у пациентов со сформированным циррозом печени [27, 28].

#### **Ферритин**

В исследовании, включающем 111 человек с НАЖБП, были оценены уровни сывороточного ферритина, показатель AUROC составил 0,87 для прогрессирующего фиброза и цирроза в сочетании с индексом массы тела (ИМТ).

#### **Малоновый диальдегид и супероксиддисмутаза**

Показатели окислительного стресса, такие как малоновый диальдегид (МДА) и супероксиддисмутаза, коррелируют с фиброзом в исследовании с участием 150 пациентов с ХГС, со значениями AUROC, равными 0,9 и 0,8 при выраженном фиброзе и циррозе соответственно. Опять же, как упоминалось выше, основным недостатком всех этих маркеров является отсутствие специфичности для ткани печени, т. к. они могут высвобождаться из других поврежденных тканей организма.

По данным И.А. Булатовой и соавт., у 80% пациентов с ХГС отмечается активация процессов перекисного окисления липидов, что проявляется в статистически значимом увеличении концентрации МДА в 4 раза по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) [29].

### **Интерферон-L3**

Экспрессия интерферона-L3 (ИФН-L3) несколько более ограничена тканью печени при вирусной инфекции. Имеются сообщения о корреляции между концентрацией ИФН-L3 и прогрессированием ХГС: в недавнем исследовании 119 пациентов с ХГС сывороточный ИФН-L3 был повышен при выраженном фиброзе [30].

### **Протеом**

Эмпирический подход использовался в нескольких исследованиях, чтобы найти различия в протеоме при развитии фиброза и цирроза печени. Таким образом, был идентифицирован ряд потенциальных маркеров, например, связанный с микрофибриллами белок 4 (MFAP-4), который имел значение AUROC 0,97 для цирроза и 0,76 для прогрессирующего фиброза.

Другим потенциальным маркером фиброза печени в исследовании пациентов с ХГС был α-2-макроглобулин – значение AUROC 0,80 для выявления значительного фиброза и 0,92 для прогрессирующего фиброза [31].

Также в другом исследовании в качестве потенциального маркера был идентифицирован белок, связывающий витамин D (VDBP), в дополнение к установленному α-2-макроглобулину и аполипопротеину [32].

### **Гликом**

Аналогичным образом были исследованы различия в гликоме пациентов. Анализируя связывание гликопротеинов сыворотки с группой из нескольких лектинов, 183 пациента с ХГС были протестированы, что дало AUROC 0,80 для умеренного фиброза; 0,88 для выраженного фиброза и 0,93 для цирроза, выше, чем полученные при прямом сравнении с несколькими установленными маркерами [33]. В другом исследовании N-гликом сыворотки 128 пациентов с хроническим гепатитом В был проанализирован с помощью ДНК-ассистированного углеводного электрофореза (DSA-FACE). Выбранные соотношения пиков показали корреляцию с фиброзом со значением AUROC 0,675, 0,736 и 0,754 при диагностике умеренного фиброза, выраженного фиброза и цирроза соответственно [34]. Эти эмпирические подходы имеют существенный недостаток – сложность анализа.

Кроме всех вышеописанных показателей, был идентифицирован ряд экспериментальных маркеров, специфич-

ных для печени. В недавнем исследовании 293 пациентов с ХГВ сывороточная концентрация трансферрина была ниже при прогрессирующем фиброзе и циррозе печени (F3, F4), чем при слабом фиброзе (F1, F2) [35]. Установлено, что сывороточные уровни бета-цепей комплемента C3 и C4 (синтезируются в печени), проанализированные с помощью двумерного гель-электрофореза, снижаются у пациентов с ХГС на стадии цирроза печени [36]. Количество асиалогликопротеиновых рецепторов клеток печени значительно уменьшается при выраженном фиброзе и циррозе печени [37].

Растворимая форма рецептора sH2a секретируется в плазму, при этом у здоровых людей сохраняется ее стойкая концентрация в сыворотке, а при сформированном циррозе отмечается значительное (трехкратное) ее уменьшение [38]. Исследование у пациентов с ХГС показало значение AUROC 0,72 для прогрессирующего фиброза. В комбинации с АЛТ значения AUROC равнялись 0,86 для выраженного фиброза и цирроза печени и 0,79 для умеренного фиброза [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, можно предположить, что неинвазивные маркеры фиброза печени в настоящее время исследованы в достаточной степени для того, чтобы в будущем заменить биопсию печени в качестве нового золотого стандарта.

Доступные инструменты, такие как FIB-4, индекс де Ритиса и APRI, особенно в совокупности с визуализационными техниками, должны стать первым шагом в оценке фиброза печени и цирроза печени. Большую часть биопсий печени можно было избежать. Некоторые из экспериментальных сывороточных маркеров, особенно те, которые являются специфичными для печени, в сочетании с новыми методами визуализации и физическими методами могут занять центральную позицию и заменить биопсию в диагностике фиброза печени в ближайшем будущем. 

Поступила / Received: 01.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 20.04.2020

Принята в печать / Accepted: 07.05.2020

## Список литературы

- Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer G.Z. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11567–11583. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
- Ahmad W, Ijaz B, Gull S, Asad S, Khaliq S, Jahan S, et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Viral J*. 2011;8:53. doi: 10.1186/1743-422X-8-53.
- Liu T, Wang X, Karsdal M.A., Leeming D.J., Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights*. 2012;7:105–117. doi: 10.4137/BMI.S10009.
- Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut*. 2010;59(7):861–866. doi: 10.1136/gut.2010.214650.
- Gressner O.A., Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta*. 2014;433:111–122. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.021.
- Adams L.A. Non-invasive diagnosis of fibrosis in NAFLD, how reliable is it? EASL postgraduate course metabolic liver disease. In: Dufour J.-F., Ratziu V., Tilg H. (eds). *The International Liver Congress 2015*. Vienna, Austria, April 22–23, 2015; 2015. 112 p. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/54d1/afbc2632f6a7c5bd1537f32550a86518b1.pdf>.
- McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., Burt A.D., Day C.P. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265–1269. doi: 10.1136/gut.2010.216077.
- Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726–736. doi: 10.1002/hep.24105.
- Zhu X., Wang L.C., Chen E.Q., Chen X.B., Chen L.Y., Liu L. et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9):2742–2749. doi: 10.1007/s10620-011-1659-1.
- Usluer G., Erben N., Aykin N., Dagli O., Aydogdu O., Barut S. et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:1873–1878. doi: 10.1007/s10096-011-1513-6.
- Martin J., Khatri G., Gopal P., Singal A.G. Accuracy of ultrasound and non-invasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1841–1847. doi: 10.1007/s10620-015-3531-1.
- Haseltine E.L., Penney M.S., George S., Kieffer T.L. Successful treatment with telaprevir-based regimens for chronic hepatitis C results in significant improvements to serum markers of liver fibrosis. *J Viral Hepat*. 2015;22(9):701–707. doi: 10.1111/jvh.12382.
- Papastergiou V., Stampori M., Lisgos P., Pselas C., Prodromidou K., Karatapanis S. Durability of a sustained virological response, late clinical sequelae, and long-term changes in aspartate aminotransferase to the platelet ratio index after successful treatment with peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(7):798–805. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835eb8bf.
- Tapper E.B., Krajewski K., Lai M., Challies T., Kane R., Afdhal N., Lau D. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(4):276–280. doi: 10.1093/gastro/gou034.
- Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292–302. doi: 10.1002/hep.27382.
- Stibbe K.J., Vermeer C., Francke J., Hansen B.E., Zondervan P.E., Kuipers E.J. et al. Comparison of noninvasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7–8):962–972. doi: 10.3109/00365521.2011.574725.
- Шентулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):52–63. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-52-63.
- Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Ratziu V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep*. 2011;10(2):87–97. doi: 10.1007/s11901-011-0096-0.
- Poynard T., Moussalli J., Munteanu M., Thabut D., Lebray P., Rudler M. et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(4):675–683. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.015.
- Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807–820. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
- Щекотова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и васкулоэндотелиального фактора роста для диагностики хронического гепатита и цирроза печени. *Пермский медицинский журнал*. 2013;4(4):84–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20226896>.
- Boursier J., Brochard C., Bertrais S., Michalak S., Gallois Y., Fouchard-Hubert I. et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):178–188. doi: 10.1111/apt.12813.
- Valva P., Casciato P., Diaz Carrasco J.M., Gadano A., Galdame O., Galoppo M.C. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0023218.
- European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- Li F., Zhu C.L., Zhang H., Huang H., Wei Q., Zhu X., Cheng X.Y. Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis

- in patients with chronic hepatitis B. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(1):9–14. doi: 10.1016/S1413-8670(12)70267-2.
26. Lavallard VJ., Bonnafous S., Patouraux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R. et al. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non-invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One.* 2011;6(3):e17599. doi: 10.1371/journal.pone.0017599.
  27. Liu X., Wan X., Li Z., Lin C., Zhan Y., Lu X. Golgi protein 73(GP73), a useful serum marker in liver diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1311–1316. doi: 10.1515/CCLM.2011.640.
  28. Morota K., Nakagawa M., Sekiya R., Hemken P.M., Sokoll L.J., Elliott D. et al. A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin,  $\alpha$ -fetoprotein, and PIVKAll in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(4):711–718. doi: 10.1515/CCLM.2011.097.
  29. Булатова И.А., Шекотова А.П., Насыбуллина Н.И., Падучева С.В., Шекотов В.В. Лабораторные маркеры поражения печени при хроническом гепатите С. *Современные технологии в медицине.* 2017;9(3):87–92. Режим доступа: <https://readera.ru/14317125>.
  30. Aoki Y., Sugiyama M., Murata K., Yoshio S., Kurosaki M., Hashimoto S. et al. Association of serum IFN- $\lambda$ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2015;50(8):894–902. doi: 10.1007/s00535-014-1023-2.
  31. Cheung K.J., Tillemann K., Deforce D., Colle I., Moreno C., Gustot T., Van Vlierberghe H. Usefulness of a novel serum proteome-derived index FI-PRO (fibrosis-protein) in the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):701–710. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283471b74.
  32. Ho A.S., Cheng C.C., Lee S.C., Liu M.L., Lee J.Y., Wang W.M., Wang C.C. Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci.* 2010;17(1):58. doi: 10.1186/1423-0127-17-58.
  33. Ito K., Kuno A., Ikehara Y., Sugiyama M., Saito H., Aoki Y. et al. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012;56(4):1448–1456. doi: 10.1002/hep.25815.
  34. Qu Y., Gao C.F., Zhou K., Zhao Y.P., Xu M.Y., Lu L.G. Serum N-glycomic markers in combination with panels improves the diagnosis of chronic hepatitis B. *Ann Hepatol.* 2012;11(2):202–212. Available at: <https://europepmc.org/article/med/22345337>.
  35. Cho H.J., Kim S.S., Ahn S.J., Park J.H., Kim D.J., Kim Y.B. et al. Serum transferrin as a liver fibrosis biomarker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(4):347–354. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.347.
  36. Gangadharan B., Antrobus R., Chittenden D., Rossa J.I., Bapat M., Klenerman P. et al. New approaches for biomarker discovery: the search for liver fibrosis markers in hepatitis C patients. *J Proteome Res.* 2011;10(5):2643–2650. doi: 10.1021/pr101077c.
  37. Du S., Mao Y., Tong J., Li F., Che L., Li S. et al. A novel liver function evaluation system using radiopharmacokinetic modeling of technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin. *Nucl Med Commun.* 2013;34(9):893–899. doi: 10.1097/MNM.0b013e328362e7c7.
  38. Benyair R., Kondratyev M., Veselkin E., Tolchinsky S., Shenkman M., Lurie Y., Lederkremer G.Z. Constant serum levels of secreted asialoglycoprotein receptor sH2a and decrease with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(48):5305–5309. doi: 10.3748/wjg.v17.i48.5305.
  39. Veselkin E., Kondratyev M., Lurie Y., Ron E., Santo M., Reif S. et al. A secreted form of the asialoglycoprotein receptor, sH2a, as a novel potential noninvasive marker for liver fibrosis. *PLoS One.* 2011;6(11):e27210. doi: 10.1371/journal.pone.0027210.

## References

1. Lurie Y., Webb M., Cytter-Kuint R., Shteingart S., Lederkremer G.Z. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567–11583. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11567.
2. Ahmad W., Ijaz B., Gull S., Asad S., Khaliq S., Jahan S. et al. A brief review on molecular, genetic and imaging techniques for HCV fibrosis evaluation. *Virology.* 2011;8:53. doi: 10.1186/1743-422X-8-53.
3. Liu T., Wang X., Karsdal M.A., Leeming D.J., Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights.* 2012;7:105–117. doi: 10.4137/BMI.S10009.
4. Castera L., Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut.* 2010;59(7):861–866. doi: 10.1136/gut.2010.214650.
5. Gressner O.A., Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta.* 2014;433:111–122. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.021.
6. Adams L.A. Non-invasive diagnosis of fibrosis in NAFLD, how reliable is it? EASL postgraduate course metabolic liver disease. In: Dufour J.-F., Ratziu V., Tilg H. (eds). *The International Liver Congress 2015.* Vienna, Austria, April 22–23, 2015; 2015. 112 p. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/54d1/afbf2632f6a7c5bd15373f32550a86518b1.pdf>.
7. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., Burt A.D., Day C.P. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59(9):1265–1269. doi: 10.1136/gut.2010.216077.
8. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H. et al. Performance of the aspartate aminotransferase to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–736. doi: 10.1002/hep.24105.
9. Zhu X., Wang L.C., Chen E.Q., Chen X.B., Chen L.Y., Liu L. et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci.* 2011;56(9):2742–2749. doi: 10.1007/s10620-011-1659-1.
10. Usluer G., Erben N., Aykin N., Dagli O., Aydogdu O., Barut S. et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:1873–1878. doi: 10.1007/s10096-011-1513-6.
11. Martin J., Khatri G., Gopal P., Singal A.G. Accuracy of ultrasound and non-invasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(6):1841–1847. doi: 10.1007/s10620-015-3531-1.
12. Haseltine E.L., Penney M.S., George S., Kieffer T.L. Successful treatment with telaprevir-based regimens for chronic hepatitis C results in significant improvements to serum markers of liver fibrosis. *J Viral Hepat.* 2015;22(9):701–707. doi: 10.1111/jvh.12382.
13. Papastergiou V., Stampori M., Lisgos P., Pselas C., Prodromidou K., Karatapanis S. Durability of a sustained virological response, late clinical sequelae, and long-term changes in aspartate aminotransferase to the platelet ratio index after successful treatment with peginterferon/ribavirin for chronic hepatitis C: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):798–805. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835eb8bf.
14. Tapper E.B., Krajewski K., Lai M., Challies T., Kane R., Afhdal N., Lau D. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(4):276–280. doi: 10.1093/gastro/gou034.
15. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015;61(1):292–302. doi: 10.1002/hep.27382.
16. Stibbe K.J., Verveer C., Francke J., Hansen B.E., Zondervan P.E., Kuipers E.J. et al. Comparison of noninvasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7–8):962–972. doi: 10.3109/00365521.2011.574725.
17. Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(3):52–63. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-52-63.
18. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Ratziu V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep.* 2011;10(2):87–97. doi: 10.1007/s11901-011-0096-0.
19. Poynard T., Moussalli J., Munteanu M., Thabut D., Lebray P., Rudler M. et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(4):675–683. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.015.
20. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):807–820. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
21. Schekotova A.P., Bulatova I.A., Roitman A.P. Sensitivity and specificity of hyaluronic acid, de ritis coefficient and vasculoendothelial growth factor determination for diagnosis of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis. *Perm Medical Journal.* 2013;4(4):84–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20226896>.
22. Boursier J., Brochard C., Bertrais S., Michalak S., Gallois Y., Fouchard-Hubert I. et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):178–188. doi: 10.1111/apt.12813.
23. Valva P., Casciato P., Diaz Carrasco J.M., Gadano A., Galdame O., Galoppo M.C. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0023218.
24. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-

- invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
25. Li F, Zhu C.L., Zhang H., Huang H., Wei Q., Zhu X., Cheng X.Y. Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(1):9–14. doi: 10.1016/S1413-8670(12)70267-2.
  26. Lavallard V.J., Bonnafous S., Patoureaux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R. et al. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS One*. 2011;6(3):e17599. doi: 10.1371/journal.pone.0017599.
  27. Liu X., Wan X., Li Z., Lin C., Zhan Y., Lu X. Golgi protein 73 (GP73), a useful serum marker in liver diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(8):1311–1316. doi: 10.1515/CCLM.2011.640.
  28. Morota K., Nakagawa M., Sekiya R., Hemken P.M., Sokoll L.J., Elliott D. et al. A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin,  $\alpha$ -fetoprotein, and PIVKAll in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(4):711–718. doi: 10.1515/CCLM.2011.097.
  29. Bulatova I.A., Shchyokotova A.P., Nasibullina N.I., Paducheva S.V., Shchyokotov V.V. Laboratory markers of liver damage in chronic hepatitis C. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(3):87–92. (In Russ.) Available at: <https://readera.ru/14317125>.
  30. Aoki Y., Sugiyama M., Murata K., Yoshio S., Kurosaki M., Hashimoto S. et al. Association of serum IFN- $\lambda$ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. 2015;50(8):894–902. doi: 10.1007/s00535-014-1023-2.
  31. Cheung K.J., Tillemann K., Deforce D., Colle I., Moreno C., Gustot T., Van Vlierberghe H. Usefulness of a novel serum proteome-derived index FI-PRO (fibrosis-protein) in the prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):701–710. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283471b74.
  32. Ho A.S., Cheng C.C., Lee S.C., Liu M.L., Lee J.Y., Wang W.M., Wang C.C. Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):58. doi: 10.1186/1423-0127-17-58.
  33. Ito K., Kuno A., Ikehara Y., Sugiyama M., Saito H., Aoki Y. et al. Lect-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2012;56(4):1448–1456. doi: 10.1002/hep.25815.
  34. Qu Y., Gao C.F., Zhou K., Zhao Y.P., Xu M.Y., Lu L.G. Serum N-glycomic markers in combination with panels improves the diagnosis of chronic hepatitis B. *Ann Hepatol*. 2012;11(2):202–212. Available at: <https://europepmc.org/article/med/22345337>.
  35. Cho H.J., Kim S.S., Ahn S.J., Park J.H., Kim D.J., Kim Y.B. et al. Serum transferrin as a liver fibrosis biomarker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(4):347–354. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.347.
  36. Gangadharan B., Antrobus R., Chittenden D., Rossa J., Bapat M., Klenerman P. et al. New approaches for biomarker discovery: the search for liver fibrosis markers in hepatitis C patients. *J Proteome Res*. 2011;10(5):2643–2650. doi: 10.1021/pr101077c.
  37. Du S., Mao Y., Tong J., Li F., Che L., Li S. et al. A novel liver function evaluation system using radiopharmacokinetic modeling of technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin. *Nucl Med Commun*. 2013;34(9):893–899. doi: 10.1097/MNM.0b013e328362e7c7.
  38. Benyair R., Kondratyev M., Veselkin E., Tolchinsky S., Shenkman M., Lurie Y., Lederkremer G.Z. Constant serum levels of secreted asialoglycoprotein receptor sH2a and decrease with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(48):5305–5309. doi: 10.3748/wjg.v17.i48.5305.
  39. Veselkin E., Kondratyev M., Lurie Y., Ron E., Santo M., Reif S. et al. A secreted form of the asialoglycoprotein receptor, sH2a, as a novel potential noninvasive marker for liver fibrosis. *PLoS One*. 2011;6(11):e27210. doi: 10.1371/journal.pone.0027210.

#### Информация об авторах:

**Кулебина Елена Анатольевна**, педиатр, гастроэнтеролог, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; e-mail: e.kulebina@gmail.com

**Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7; e-mail: surkov@nczd.ru

#### Information about the authors:

**Elena A. Kulebina**, pediatrician, gastroenterologist, Postgraduate Student of the Department of Gastroenterology with a Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; e-mail: e.kulebina@gmail.com

**Andrey N. Surkov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology with a Hepatology Group, National Medical Research Center for Children's Health state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics of the Faculty of Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: surkov@nczd.ru