



# Возможность прогнозирования развития фиброза и цирроза при аутоиммунных заболеваниях печени у детей с помощью прямых биомаркеров

Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков, Н.М. Алябьева, И.В. Зубкова, А.А. Жужула

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка возможности прогнозирования развития фиброза (ФП) и цирроза печени (ЦП) у детей с помощью определения сывороточных концентраций коллагена I типа (К-I) и гиалуроновой кислоты (ГК).

**Дизайн:** проспективное одноцентровое исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включили 80 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с хроническими болезнями печени аутоиммунной этиологии. Пациентам выполняли краевую резекцию ткани печени под лапароскопическим контролем, затем проводили морфологическое исследование полученного биоптата с определением стадии ФП по шкале METAVIR и исследовали содержание К-I и ГК в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Согласно значениям регрессионных коэффициентов, уменьшение концентрации К-I на 1 нг/мл увеличивает шансы формирования ЦП в 0,983 раза, а повышение содержания ГК на 1 нг/мл — в 1,032 раза. Увеличение концентрации ГК на 1 нг/мл также повышает шансы развития значительного ФП или ЦП в 1,036 раза. Полученные регрессионные модели являются статистически значимыми (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Выявлены статистически значимые различия в сывороточном содержании К-I и ГК при разных стадиях ФП у детей и разработаны четыре прогностические модели, три из которых обладают удовлетворительными чувствительностью и специфичностью для прогнозирования значительного фиброза и цирроза в зависимости от концентраций указанных биомаркеров.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, коллаген I типа, цирроз печени, фиброз печени, дети.

**Вклад авторов:** Кулебина Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста; Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А. — сбор и обработка материала, написание текста; Сурков А.Н. — утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А. Возможность прогнозирования развития фиброза и цирроза при аутоиммунных заболеваниях печени у детей с помощью прямых биомаркеров. Доктор.Ру. 2021; 20(3): 24–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-24-28



## Predictability of Fibrosis and Cirrhosis in Children with Autoimmune Hepatic Disorders Using Direct Biomarkers

E.A. Kulebina, A.N. Surkov, N.M. Alyabieva, I.V. Zubkova, A.A. Zhuzhula

National Medical Research Centre of Children Health of the Ministry of Health of Russia; 2/1, Lomonosovskiy Prosp., Moscow, Russian Federation 119296

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess predictability of hepatic fibrosis (HF) and hepatic cirrhosis (HC) in children using serum concentrations of type I collagen (C-I) and hyaluronic acid (HA).

**Study Design:** prospective single-site study.

Кулебина Елена Анатольевна (**автор для переписки**) — врач-педиатр, аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <http://orcid.org/0000-0001-9798-9617>. E-mail: [e.kulebina@gmail.com](mailto:e.kulebina@gmail.com)

Сурков Андрей Николаевич — д. м. н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>. E-mail: [surkov@nczd.ru](mailto:surkov@nczd.ru)

Алябьева Наталья Михайловна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>. E-mail: [aliabeva.nm@nczd.ru](mailto:aliabeva.nm@nczd.ru)

Зубкова Ирина Валентиновна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8144-3924>. E-mail: [zubkova@nczd.ru](mailto:zubkova@nczd.ru)

Жужула Анастасия Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. 119296, г. Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>. E-mail: [zhuzhula.aa@nczd.ru](mailto:zhuzhula.aa@nczd.ru)

**Materials and Methods.** The study included 80 patients aged 5 to 17 years with chronic autoimmune hepatic disorders. Patients underwent marginal liver excision with laparoscopic control, then the morphology of biopsy samples was examined, HF was determined using METAVIR scale, and ELISA was used to assess blood C-I and HA concentrations.

**Study Results.** Regressive coefficients demonstrated that reduction in C-I concentration by 1 ng/mL increases the odds of HC by 0.983 times, while HA increase by 1 ng/mL results in 1.032-fold increase in the odds of HC. Moreover, increase in HA concentration by 1 ng/mL raises the odds of marked HF or HC by 1.036 times. The resulting regression models are statistically significant ( $p < 0.001$  in both cases).

**Conclusion.** We found statistically significant differences in serum concentration of C-I and HA at various hepatic fibrosis stages in children and developed four predicative models; three of them have satisfactory sensitivity and specificity to predict marked fibrosis and cirrhosis depending on biomarker concentration.

**Keywords:** hyaluronic acid, type I collagen, hepatic cirrhosis, hepatic fibrosis, children.

**Contributions:** Kulebina, E.A. — study concept and design; material collection and processing; statistical data processing; text preparation and editing; Alyabieva, N.M., Zubkova, I.V. and Zhuzhula, A.A. — material collection and processing; manuscript preparation; Surkov, A.N. — approval of the final version; cohesion of all parts of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kulebina E.A., Surkov A.N., Alyabieva N.M., Zubkova I.V., Zhuzhula A.A. Predictability of Fibrosis and Cirrhosis in Children with Autoimmune Hepatic Disorders Using Direct Biomarkers Doctor.Ru. 2021; 20(3): 24–28. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-24-28

## ВВЕДЕНИЕ

К одной из основных проблем глобального здравоохранения относятся хронические болезни печени (ХБП), в исходе которых ежегодно во всем мире умирают около 2 млн человек [1]. Фибротические изменения органов, являющиеся результатом прогрессирования хронических воспалительных заболеваний различной этиологии, приводят к 45% смертей от всех причин во всем мире [2].

Безусловно, фиброз печени (ФП) напрямую коррелирует с функцией органа, определяя качество жизни пациентов и прогноз болезни, и представляет собой основной фактор риска гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4]. Кроме того, портальная гипертензия вследствие ФП является основной причиной клинических осложнений, включая кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка и прямой кишки, печеночную энцефалопатию, асцит, спонтанный бактериальный перитонит и др. [3].

Конечная стадия ФП — цирроз печени (ЦП), декомпенсация которого может приводить к летальному исходу. Согласно международным данным, ЦП в настоящее время является 11-й по частоте причиной смерти в мире [1] и 4-й в Центральной Европе [5, 6].

ФП характеризуется прогрессирующим накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который нарушает физиологическую архитектуру органа [7]. При воздействии на печень различных триггеров (вирусов, токсинов, аутоантител, промежуточных продуктов обмена веществ) происходят повреждение гепатоцитов и инфильтрация ткани иммунными клетками, активирующими трансдифференцировку печеночных звездчатых клеток (ПЗК) в коллаген-продуцирующие миофибробласты [8, 9]. При кратковременном повреждении этот процесс уравновешивается посредством антифибротических механизмов, что приводит к инактивации или апоптозу миофибробластов и рассасыванию рубца. Напротив, при ХБП дисбаланс профиброгенных и антифиброгенных факторов вызывает стойкую активацию ПЗК, что приводит к избыточной продукции ЭЦМ [8, 9].

На молекулярном уровне сложная система цитокин-индуцированных сигнальных путей организует профиброгенные клеточные взаимодействия. Результаты современных исследований доказывают, что трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), активацию каспазы 1 NLRP3-инфламмосомой, а также регуляцию канонической сигнализации WNT/ $\beta$ -катенин можно считать ключевыми сигнальными путями, связанными с активацией ПЗК и прогрессированием ФП [10–12].

ЭЦМ представлен различными компонентами, среди которых основными являются коллагены типов I (К-I), III и IV, а также гиалуроновая кислота (ГК) [13–15]. В последние годы определение их концентраций в сыворотке крови рассматривают в качестве потенциальной методики неинвазивной градации различных стадий ФП [16, 17], которая позволила бы отказаться от проведения биопсии печени, до настоящего времени прочно сохраняющей статус «золотого стандарта» диагностики выраженности структурных поражений органа [18]. Однако результаты соответствующих исследований весьма противоречивы и неоднозначны [19], а в педиатрии данный вопрос рассмотрен лишь в небольшом количестве публикаций [20, 21].

**Целью нашего исследования** стала оценка возможности прогнозирования развития ФП и ЦП у детей с помощью определения концентраций К-I и ГК в сыворотке крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное одноцентровое исследование было проведено на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующий отделением — д. м. н. А.Н. Сурков) в период с 2018 по 2020 г. и включало 80 детей в возрасте от 5 до 17 лет (36 мальчиков и 44 девочки) с ХБП аутоиммунной этиологии. Размер выборки предварительно не рассчитывался, что связано с относительно редкой встречаемостью патологии. Медиана возраста составила 14 [10; 17] лет.

Критерии включения: возраст от 5 до 17 лет; наличие ХБП, подтвержденной на основании клинико-лабораторного, инструментального и патоморфологического обследования; подписанная пациентом либо родителем несовершеннолетнего пациента форма информированного согласия на проведение инвазивного вмешательства.

Критерии невключения: отказ от подписания информированного согласия; неспособность ребенка коммуницировать с исследователем; любые неврологические и психические заболевания; наличие выраженной коагулопатии; тяжелое соматическое состояние; противопоказания для инвазивного вмешательства.

Всем пациентам под лапароскопическим контролем проводили краевую резекцию фрагмента ткани печени, после чего полученный гистологический материал обрабатывали по стандартной методике с заливкой в парафиновые блоки, а затем получали серийные ультратонкие срезы с помощью микротомы. Дифференцировку морфологических структур выполняли путем окраски микропрепаратов гематоксилином

и эозином, а компоненты соединительной ткани идентифицировали пикрофуксином по методу Ван Гизона. Посредством световой микроскопии один патолог слепым методом осуществлял гистологическое исследование биоптатов с градацией выраженности ФП по шкале METAVIR, а именно: стадия F0 — фиброз отсутствует; стадия F1 — незначительный портальный фиброз без септ; стадия F2 — умеренный портальный фиброз с отдельными септами; стадия F3 — значительный портальный фиброз, много септ, но без цирроза; стадия F4 — цирроз.

В день выполнения биопсии печени у всех пациентов производили взятие венозной крови натощак в количестве 3–5 мл из локтевой или подкожной вены запястья с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton, Dickinson and Company, США). Биологические образцы собирали в одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США). Затем выполняли центрифугирование образцов в течение 20 мин при 1000 g, после чего алиquotировали в микроцентрифужные пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл и замораживали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Повторные циклы замораживания/оттаивания не допускались.

Сывороточные концентрации К-I и ГК определяли методом ИФА на медицинском микропланшетном ридере Sunrise (Tecan, Австрия) с использованием специальных наборов реагентов: Collagen Type I (Cloud-Clone Corp.) и Hyaluronic Acid (Corgenix Inc.).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета прикладной программы IBM SPSS Statistics 21 (StatSoft Inc., США). Для анализа вида распределений применяли критерий Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Поскольку распределение уровней исследованных показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Краскела — Уоллиса, а при обнаружении статистически значимых различий проводили парные сравнения с применением непараметрического теста Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты исследований представлены в виде абсолютных значений, долей, а также медианы параметра и интер-

квартильного отрезка (25-й и 75-й перцентили). Для отнесения пациентов к группам низкого и высокого риска развития значительного ФП и ЦП построение прогностических моделей осуществляли с помощью дискриминантного анализа, а прогнозирование развития значительного ФП и ЦП — с помощью бинарной логистической регрессии.

Одобрение исследования получено на совместном заседании ученого совета и локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 7 от 12.11.2018 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных преобладали дети с аутоиммунным гепатитом (АИГ) — 31 (38,8%); несколько меньше было больных с АИГ в сочетании с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) — 18 (22,5%); с ПСХ — 14 (17,5%), с АИГ в сочетании с аутоиммунной холангиопатией — 9 (11,3%); наименьшее количество больных страдали первичным билиарным холангитом (ПБХ) и аутоиммунным холангитом — по 3 (3,7%) ребенка соответственно; АИГ в сочетании с ПБХ — 2 (2,5%) ребенка.

По данным морфологического исследования гепатобиоптатов, незначительный ФП (стадия F1) выявлен у 9 (11,3%), умеренный ФП (стадия F2) — у 17 (21,3%), значительный ФП — у 27 (33,7%), ЦП — также у 27 (33,8%) пациентов.

Согласно критерию Краскела — Уоллиса, отмечались статистически значимые различия сывороточных концентраций К-I и ГК при разных стадиях ФП ( $p = 0,032$  и  $p < 0,001$  соответственно), что явилось основанием для продолжения статистического анализа с применением критерия Манна — Уитни для попарных сравнений. Полученные результаты приведены в таблице.

Как видно из таблицы, концентрация К-I в сыворотке крови статистически значимо ниже при значительном ФП и ЦП, чем при незначительном ФП, а сывороточное содержание ГК, напротив, выше при значительном ФП и ЦП, чем при незначительном ФП, а также выше при ЦП, чем при умеренном и значительном ФП.

Следующим этапом исследования стало выявление зависимости формирования фибротических изменений печени от содержания прямых биомаркеров в сыворотке крови.

Так, с помощью метода дискриминантного анализа нами разработаны и описаны две прогностические модели: № 1 для градации пациентов с низким и высоким риском развития ЦП (F4); № 2 — с низким и высоким риском развития

Таблица / Table

### Сывороточное содержание коллагена I типа и гиалуроновой кислоты у детей с разными стадиями фиброза печени (ФП) (n = 80)

Serum collagen I and hyaluronic acid in children with hepatic fibrosis (HF) at various stages

Биомаркеры, нг/мл / Biomarkers, ng/mL	Стадии ФП по шкале METAVIR / HF stages (METAVIR)				P
	F1 (n = 9) <sub>1</sub>	F2 (n = 17) <sub>2</sub>	F3 (n = 27) <sub>3</sub>	F4 (n = 27) <sub>4</sub>	
Коллаген I типа / Type I collagen	171,08 [125,59; 301,08]	145,31 [85,82; 227,42]	163,57 [112,79; 211,40]	123,00 [90,51; 160,92]	$p_{1-3} = 0,025$ $p_{1-4} = 0,006$
Гиалуроновая кислота / Hyaluronic acid	28,70 [23,65; 34,90]	28,25 [24,83; 46,10]	35,80 [29,20; 46,05]	60,90 [40,75; 134,50]	$p_{1-3} = 0,041$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$

значительного ФП–ЦП (F3–F4) в соответствии с концентрациями К-I и ГК в сыворотке крови.

Уравнение для модели № 1:

$$Y_{\text{цп}} = 0,612 - 0,008 \times X_{\text{к-1}} + 0,009 \times X_{\text{гк}},$$

где  $Y_{\text{цп}}$  — дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия ЦП,  $X_{\text{к-1}}$  — концентрация К-I (нг/мл),  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл). Константа дискриминации равна 0,263.

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития ЦП определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более 0,263 пациент относился к группе высокого риска ЦП, при значении функции менее 0,263 — к группе низкого риска. Чувствительность модели составила 60,9%, специфичность — 87,2%.

Уравнение для модели № 2:

$$Y_{\text{цп}} = -0,685 + 0,009 \times X_{\text{гк}},$$

где  $Y_{\text{цп}}$  — дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия значительного ФП или ЦП,  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл). Константа дискриминации равна -0,147.

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития значительного ФП или ЦП определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более -0,147 пациент относился к группе высокого риска значительного ФП или ЦП, при значении функции менее -0,147 — к группе низкого риска. Чувствительность этой модели оказалась низкой — 30,8%, а специфичность, напротив, высокой — 96,0%.

Далее с помощью метода бинарной логистической регрессии нами были разработаны и описаны еще две прогностические модели: № 1 — для определения вероятности развития ЦП (F4); № 2 — для прогнозирования выраженного ФП–ЦП (F3–F4) в зависимости от концентраций К-I и ГК в сыворотке крови.

Уравнение для модели № 1:

$$p = 1/(1 + 2,718^{-z}) \times 100\% \\ z = -0,154 - 0,017 \times X_{\text{к-1}} + 0,031 \times X_{\text{гк}},$$

где  $p$  — вероятность наличия ЦП,  $X_{\text{к-1}}$  — концентрация К-I (нг/мл),  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл).

Как показывают значения регрессионных коэффициентов, факторы К-I и ГК имеют связь с вероятностью развития ЦП. Уменьшение концентрации К-I на 1 нг/мл увеличивает шансы формирования ЦП в 0,983 раза, а повышение уровня ГК на 1 нг/мл — в 1,032 раза. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). По значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 52,1% факторов, определяющих вероятность развития ЦП. Чувствительность ее составила 54,5%, специфичность — 91,1%, диагностическая эффективность — 79,1%.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J. et al. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70(1): 151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Wynn T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(8): 583–94. DOI: 10.1038/nri1412

Уравнение для модели № 2:

$$p = 1/(1 + 2,718^{-z}) \times 100\% \\ z = -1,091 + 0,035 \times X_{\text{гк}},$$

где  $p$  — вероятность наличия значительного ФП–ЦП,  $X_{\text{гк}}$  — концентрация ГК (нг/мл).

В соответствии со значениями регрессионных коэффициентов, ГК имеет прямую связь с вероятностью развития значительного ФП или ЦП. Увеличение концентрации ГК на 1 нг/мл повышает шансы их формирования в 1,036 раза. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). По значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 24,4% факторов, определяющих вероятность развития значительного ФП или ЦП. Чувствительность ее составила 83,3%, специфичность — 60%, диагностическая эффективность — 74,6%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены статистически значимые различия в сывороточном содержании К-I и ГК при разных стадиях ФП у детей и разработаны четыре прогностические модели, три из которых обладали удовлетворительной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования значительного ФП и ЦП в зависимости от концентраций указанных биомаркеров.

Ранее в различных исследованиях сообщалось о многих неинвазивных показателях, применяемых для прогнозирования ФП: количество тромбоцитов, соотношение АСТ/АЛТ (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio — AAR), индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов (AST/platelet ratio index — APRI), индекс отношения ААР/количество тромбоцитов (AARPRI), тест FIB-4 (fibrosis index based on the 4 factors), основанный на подсчете возраста, активности АСТ, АЛТ и количества тромбоцитов [22].

Так, например, для ФП, вызванного гепатитом В (стадии F2–F4 по сравнению с F0–F1), APRI и FIB-4 показали умеренную чувствительность и точность с площадью под ROC-кривыми 0,81 и 0,81 соответственно [23, 24]. APRI и FIB-4 не подходят для оценки регресса ФП после противовирусной терапии [25]. FIB-4 и индекс Лока оказались полезными для оценки ЦП, связанного с гепатитом С (стадия F4 по сравнению с F0–F3): площадь под ROC-кривыми составила 0,833 и 0,847 соответственно [26]. Индекс APRI показал умеренную диагностическую точность для оценки ЦП (площадь под ROC-кривой — 0,832) [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что прямые биомаркеры фиброобразования имеют определенную диагностическую значимость в градации стадий фиброза печени, однако с учетом специфичности аутоиммунного поражения печени необходимы дальнейшие исследования с участием больших групп пациентов с хроническими болезнями печени различной этиологии. Использование неинвазивных биомаркеров и их сочетаний может помочь в принятии клинических решений, уменьшить количество госпитализаций и устранить необходимость значительного количества процедур инвазивной биопсии.

3. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M. et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol. Int.* 2018; 12(suppl.1): S34–43. DOI: 10.1007/s12072-017-9808-z
4. Llovet J.M., Zucman-Rossi J., Pikarsky E. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18

5. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M. et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J. Hepatol.* 2018; 68(3): 563–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.020
6. Marcellin P., Kutala B.K. Liver diseases: a major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018; 38(suppl.1): S2–6. DOI: 10.1111/liv.13682
7. Iredale J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J. Clin. Investig.* 2007; 117(3): 539–48. DOI: 10.1172/JCI30542
8. Elpek G.O. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7260–76. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7260
9. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7312–24. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7312
10. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (review). *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6): 7879–89. DOI: 10.3892/mmr.2017.7641
11. Xu F., Liu C., Zhou D. et al. TGF-beta/SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2016; 64(3): 157–67. DOI: 10.1369/0022155415627681
12. Nishikawa K., Osawa Y., Kimura K. Wnt/beta-catenin signaling as a potential target for the treatment of liver cirrhosis using antifibrotic drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10): 3103. DOI: 10.3390/ijms19103103
13. Younesi S., Parsian H. Diagnostic accuracy of glycoproteins in the assessment of liver fibrosis: a comparison between laminin, fibronectin, and hyaluronic acid. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019; 30(6): 524–31. DOI: 10.5152/tjg.2019.17339
14. Tsuji Y., Namisaki T., Kaji K. et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20(2): 985–95. DOI: 10.3892/etm.2020.8798
15. Nielsen M.J., Villesen I.F., Gudmann N.S. et al. Serum markers of type III and IV procollagen processing predict recurrence of fibrosis in liver transplanted patients. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 14857. DOI: 10.1038/s41598-019-51394-4
16. Chen S.H., Wan Q.S., Wang T. et al. Fluid biomarkers for predicting the prognosis of liver cirrhosis. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 7170457. DOI: 10.1155/2020/7170457
17. Agbim U., Asrani S.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 13(4): 361–74. DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641
18. Neuberger J., Patel J., Caldwell H. et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut.* 2020; 69(8): 1382–403. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321299
19. Chin J.L., Pavlides M., Moolla A. et al. Non-invasive markers of liver fibrosis: adjuncts or alternatives to liver biopsy? *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 159. DOI: 10.3389/fphar.2016.00159
20. Wang Y., Pan W., Zhao D. et al. Diagnostic value of serum procollagen III N-terminal peptide for liver fibrosis in infantile cholestasis. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 131. DOI: 10.3389/fped.2020.00131
21. Mercedes R., Brown J., Minard C. et al. A liver biopsy validation pilot study of shear wave elastography, APRI, FIB-4, and novel serum biomarkers for liver fibrosis staging in children with chronic viral hepatitis. *Glob. Pediatr. Health.* 2020; 7: 2333794X20938931. DOI: 10.1177/2333794X20938931
22. Wang H.-W., Peng C.-Y., Lai H.-C. et al. New noninvasive index for predicting liver fibrosis in Asian patients with chronic viral hepatitis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 3259. DOI: 10.1038/s41598-017-03589-w
23. Teshale E., Lu M., Rupp L.B. et al. APRI and FIB-4 are good predictors of the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis B: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *J. Viral Hepat.* 2014; 21(12): 917–20. DOI: 10.1111/jvh.12279
24. 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
25. Kim W.R., Berg T., Asselah T. et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J. Hepatol.* 2016; 64(4): 773–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.012
26. Joo S.K., Kim J.H., Oh S. et al. Prospective comparison of noninvasive fibrosis assessment to predict advanced fibrosis or cirrhosis in Asian patients with hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(8): 697–704. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000215
27. Lin Z.H., Xin Y.-N., Dong Q.-J. 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): 726–36. DOI: 10.1002/hep.24105 

Поступила / Received: 26.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2021