

# Нарушения в системах детоксикации и их роль в фиброгенезе при хроническом вирусном гепатите С у детей

Е. А. ГАЛОВА, В. В. КРАСНОВ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Н. Новгород, Россия

Цель: оценить значение нарушений механизмов детоксикации в фиброгенезе при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) у детей.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ результатов обследования 54 детей с ХВГС в возрасте 14,0[6,0] лет. Маркерами эндогенной интоксикации служили молекулы средней массы и содержание олигопептидов в эритроцитах, плазме крови и в моче; активность механизмов детоксикации оценивали по показателям прямой и обратной алкогольдегидрогеназы, глутатион-S-трансферазы эритроцитов и плазмы крови; механизмы обезвреживания аммиака отражали уровень аммиака и аргиназы в сыворотке крови. В качестве «профибротического» маркера использовали коллаген IV типа в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследования: Содержание «протоксических» метаболитов в крови было одинаково высоким, а в моче равно низким вне зависимости от наличия/отсутствия вирусной репликации/биохимической активности ХВГС ( $p > 0,05$ ), но было ассоциировано с возрастом ( $0,014 \leq p \leq 0,05$ ). Уровень коллагена IV напрямую зависел от способности организма к элиминации «протоксикантов»:  $R = 0,63$ ,  $F = 5,19$ ,  $p = 0,018$ .

Заключение: при ХВГС у детей отмечается существенная активация «протоксических» механизмов патогенеза болезни. Уровень «протоксических» метаболитов не зависит от наличия/отсутствия вирусной репликации и биохимической активности ХВГС, но сопряжен с возрастом. С применением многомерных статистических методов представлено значение дисбаланса между накоплением и элиминацией протоксических метаболитов в иницировании и поддержании печеночного фиброгенеза при ХВГС у детей.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, дети, патогенез, фиброз, эндогенная интоксикация

## The significance of the detoxification system disorders in fibrogenesis in Chronic Viral Hepatitis C in children

E. A. Galova, V. V. Krasnov

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, N. Novgorod

Aim: to determine the relationship between of levels «protoxic» metabolites and «profibrotic» metabolites in the blood serum in children with chronic viral hepatitis C (HCV).

Material and methods: the authors examined 54 children 14.0[6,0] years old with HCV. The blood serum levels of Molecules of average mass, Oligopeptides, Alcohol dehydrogenase, Glutathione-S-transferase, Ammonia, Arginase and Collagen IV have been studied.

Results: A high level of «protoxic» metabolites in the blood serum was associated with a disorder of their elimination. The relationship with viral replication and biochemical hepatitis activity has not been identified. The collagen IV blood serum level was correlated with the accumulation and elimination of «protoxic» metabolites:  $R = 0.63$ ,  $F = 5.19$ ,  $p = 0.018$ .

Conclusion: The level of collagen IV in the children's blood serum was associated with the accumulation and the elimination of «protoxic» metabolites.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, children, pathogenesis, fibrosis, endogenous intoxication

**Для цитирования:** Е. А. Галова, В. В. Краснов. Нарушения в системах детоксикации и их роль в фиброгенезе при хроническом вирусном гепатите С у детей. Детские инфекции. 2021; 20(2):38-43. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-38-43

**For citation:** E. A. Galova, V. V. Krasnov. The significance of the detoxification system disorders in fibrogenesis in chronic viral hepatitis C in children. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2021; 20(2):38-43. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-38-43

### Информация об авторах:

**Галова Елена Анатольевна (Elena Galova, PhD)**, к.м.н., заместитель директора Университетской клиники по науке, Приволжский исследовательский медицинский университет; Н. Новгород; galova75@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9574-2933>

**Краснов Виктор Валентинович (Viktor Krasnov, MD, Professor)**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; Н. Новгород; dr.krasnov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5353-4960>

В патогенезе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) наряду с иммунологическими [1, 2] существенное значение имеют метаболические нарушения [3]. Научные исследования, посвященные вопросам диагностической значимости и коррекции метаболических отклонений при ХВГС, в том числе в детском возрасте, единичные, касаются преимущественно «профибротических» механизмов развития болезни [4–6], реже — механизмов «эндотоксикоза» [7] и имеют значительный срок давности. Работы, посвященные взаимосвязи «протоксических» и «профибротических» патогенетических механизмов имеют обзорный характер [8], оригинальные исследования отсутствуют. Между тем, применение многомерных статистических методов исследования мо-

жет служить изучению взаимосвязи метаболических звеньев патогенеза хронического вирусного гепатита С у детей [9–11] и как следствие — определению подходов в его терапии.

**Цель исследования:** оценить значение нарушений механизмов детоксикации в фиброгенезе при хроническом вирусном гепатите С у детей.

### Материалы и методы исследования

Исследование носило характер сплошного, одноцентрового, пилотного. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 54 детей (20 девочек, 34 мальчика) с ХВГС в возрасте 14,0[6,0] лет (основная группа). Критериями включения в исследование

служили: верифицированный диагноз ХВГС, возраст 7–17 лет, отсутствие других (В, D) парентеральных вирусных гепатитов, отсутствие наследственного заболевания печени и/или онкогематологического заболевания. Диагноз ХВГС устанавливали по данным клинического, лабораторного и инструментального обследования с выявлением антител к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С методом иммуноферментного анализа («ИФА-anti HCV-спектр GM», НПО «Диагностические системы», Россия) и РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции в режиме «Real time» («РеалБест РНК ВГС», ЗАО «Вектор Бест», Россия). Наличие и степень фиброза печени определяли методом непрямой эластометрии («Fibroscan», Франция), предусматривающей классификацию фиброза (FO-FIV) по шкале Metavir. В качестве «профибротического» маркера использовали коллаген IV типа (KIV, K4) в сыворотке крови, определяемый иммуноферментным анализом (Biotrin International Ltd., Ирландия). Маркерами эндогенной интоксикации служили молекулы средней массы (МСМ) эритроцитов, плазмы крови, мочи, определяемые методом М.Я. Малаховой (1995) и содержание олигопептидов (ОП) в эритроцитах, плазме крови и в моче, определяемые методом О.Н. Lowry (1951); рассчитывали коэффициенты смещения спектра плазмы (КССП), степени эндогенной интоксикации (КСЭИ) и индекс интоксикации (ИИ). Активность механизмов детоксикации оценивали по показателям прямой и обратной алкогольдегидрогеназы (АлДГпр, АлДГобр) в плазме крови, А. Shimasue et al. (1971); уровню глутатион-S-трансферазы эритроцитов (ГТэр) и плазмы (ГТпл) крови (W.H. Nabig et al., 1974). Состояние механизмов обезвреживания аммиака отражали уровень аммиака (Sentanel, Италия) и аргиназы (Arg), Bio Vendor (Чехия) в сыворотке крови. Группу сравнения составили 20 детей 1-ой и 2-ой групп здоровья, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами в основной группе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Описательная статистика признака включала медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR); сравнительный анализ количественных показателей проводили с применением теста Манна Уитни (U); взаимосвязи между признаками изучали методом корреляции Спирмена ( $r_s$ ) и гамма ( $\gamma$ ). С применением факторного анализа (VARIMAX) выделяли «протоксические» факторы; взаимосвязь «протоксических» и «профибротических» механизмов оценивали по данным регрессионного анализа с указанием коэффициента аппроксимации (R) и критерия Фишера (F). Нулевую гипотезу о наличии различий в группах и статистической значимости полученных результатов принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Давность ХВГС у обследованных детей составила  $7,9 \pm 0,5$  лет. Посттрансфузионный ХВГС отмечался почти у каждого второго (24/44%) пациента, в т.ч. вследствие трансфузии препаратов крови в период новорожденности 16/67%; перинатальный путь передачи вируса гепатита С был зарегистрирован у трети (17/31%) пациентов, в каждом четвертом случае (13/24%) случае путь инфицирования определить не удалось. В клинической картине ХВГС преобладали астеновегетативный (35/65%), диспепсический (31/57%) синдромы; реже (до трети случаев) — мезенхимально-воспалительный и абдоминальный болевой синдромы. Астеновегетативный синдром проявлялся быстрой утомляемостью (28/81%) и/или головными болями (26/74%) и/или проходящей слабостью (25/71%); диспепсический синдром — сниженным аппетитом (20/65%) и/или кишечной дисфункцией (21/67%) в виде запоров и/или диареи; абдоминальный болевой синдром — наличием жалоб на тяжесть и/или дискомфорт и/или периодические боли в эпигастральной области (14/26%) и/или в правом подреберье (5/9%); мезенхимально-воспалительный синдром — незначительной (до +2 см у края реберной дуги) гепатомегалией (15/28%) и редко (9%) спленомегалией; внепеченочные знаки в виде пальмарной эритемы и телеангиоэктазий отмечались в единичных случаях (4/7%). Биохимическую активность ХВГС регистрировали у каждого второго (32/59%) ребенка, однако в большинстве случаев (20/63%) она не превышала I-ой степени. По данным непрямой эластометрии, фиброз печени был выявлен у 6/11% больных, в т.ч. F1 ( $6,4 \pm 0,12$  кПа) — у 4 детей, F2 ( $8,1 \pm 0,21$  кПа) — у 2 пациентов. В большинстве (33/61%) случаев у детей имелись сопутствующие заболевания органов пищеварения: хронический гастродуоденит и/или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (20/61%) и билиарные нарушения (19/57%) в виде дисфункции желчевыводящих путей и/или хронического холецистита и/или деформации желчного пузыря в виде перетяжек и перегибов его отделов.

По данным биохимического исследования крови, у детей с ХВГС отмечались изменения в содержании «протоксических» метаболитов, свидетельствующие об эндотоксикозе и существенном напряжении механизмов детоксикации (табл. 1).

Установлено повышенное содержание МСМп ( $p = 0,001$ ) на фоне снижения МСМэр ( $p = 0,001$ ) и МСМм ( $p = 0,001$ ). Содержание МСМ в биологических средах не зависело от наличия или отсутствия вирусной репликации и/или биохимической активности ХВГС, но было ассоциировано с наличием признаков печеночной недостаточности (МСМп:  $\gamma = 0,38$ ,  $p = 0,045$ ) по данным биохимического исследования крови и с возрастом (МСМп:  $\gamma = 0,25$ ,  $p = 0,041$ ). Существенных отличий в уровнях ОП при ХВГС нами не выявлено.

**Таблица 1.** Показатели эндогенной интоксикации, детоксицирующей функции печени и коллагена 4 типа в сыворотке крови при ХВГС у детей (Ме[IQR])

**Table 1.** Indicators of endogenous intoxication, detoxifying liver function and collagen IV in blood serum in children with HCV (Me[IQR])

Показатель / Indicator	Группа сравнения Comparison group n = 20	ХВГС общая группа General group n = 54	Наличие репликации Replication group n = 38	Отсутствие репликации Non-replication group n = 16	Наличие б/х активности Biochemical activity group n = 32	Отсутствие б/х активности Non-biochemical activity group n = 22
МСМэ, у.е. Average-mass molecule of red blood cells, s.u.	28,84[4,65]	17,42[3,53]*	17,38[3,82]*	17,71[2,43]*	17,86[4,21]*	16,59[3,54]*
МСМп, у.е. Average-mass molecule of plasma, s.u.	6,23[1,71]	8,61[3,13]*	8,01[2,93]*	10,05[3,01]*	8,17[2,39]*	9,48[3,37]*
МСМм, у.е. Average-mass molecule of urine, s.u.	23,33[1,76]	16,45[8,19]*	16,44[8,43]*	17,73[21,04]*	14,58[2,39]*	18,46[12,00]*
ОПэ, г/л Oligopeptides of red blood cells, g/l	0,19[0,12]	0,20[0,08]	0,20[0,08]	0,22[0,080]	0,20[0,08]	0,16[0,080]
ОПп, г/л Oligopeptides of plasma, g/l	0,11[0,06]	0,11[0,04]	0,11[0,03]	0,11[0,060]	0,11[0,02]	0,12[0,030]
ОПм, г/л Oligopeptides of urine, g/l	1,35[0,47]	1,12 [0,65]	1,05[0,54]	1,66[1,80]	1,09[0,75]	1,14[1,38]
АлДГ пр, нмоль/мл х мин Alcohol dehydrogenase direct reaction, nmol/ml x min	6,63[3,23]	9,78[3,98]*	8,63[4,63]*	7,29[3,98]	7,96[5,27]*	7,97[3,98]*
АлДГ обр, нмоль/мл х мин Alcohol dehydro genase reverse reaction, nmol/ml x min	57,87[38,58]	96,45[57,87]*	96,45[57,87]*	81,99[48,22]*	96,45[77,16]*	96,45[38,58]*
ГТэр, мкмоль/мин х гНб Glutathione-S-transferase plasma, mcmol/min x gHb	1,32[0,71]	1,95[1,56]*	1,84[1,50]*	2,22[1,34]*	1,74[1,62]*	1,96[1,01]*
ГТпл, мкмоль/мин х л Glutathione-S-transferase red blood cells, mcmol/min x gHb	2,42[1,94]	3,47[3,02]*	3,01[3,24]*	3,70[3,14]*	3,01[2,77]*	4,28[3,13]*
Аммиак, ммоль/л Ammonia, mcmol/l	47,79[11,88]	66,35[39,18]*	75,06[31,81]*;**	54,68[13,63]*	71,96[60,33]*	73,44[49,92]*
Арг, нг/мл Arginase, ng/ml	3,63[0,34]	4,75[5,60]*	7,00[7,20]*	4,20[3,70]	7,30[7,00]*	5,30[6,60]
К4, нг/мл Collagen IV, ng/ml	151,28[47,44]	186,98[84,69]*	185,54[81,62]*	185,84[100,54]	184,41[63,69]*	187,89[84,54]

\* — статистическая значимость различий с показателями в группе сравнения ( $0,001 \leq p < 0,050$ ), \*\* — статистическая значимость различий в группах в зависимости от наличия/отсутствия вирусной репликации,  $p = 0,004$ / Note: \* — differences with the Comparison group ( $0,001 \leq p < 0,050$ ), \*\* — differences between the Replication group and Non-replication group,  $p = 0,004$

Показатели ОП эритроцитов, плазмы крови и мочи имели однонаправленные изменения с показателями МСМ эритроцитов, плазмы крови и мочи ( $0,35 \leq r_s \leq 0,81$ ,  $0,001 \leq p \leq 0,035$ ) соответственно. Содержание ОП в биологических средах также не зависело от наличия

или отсутствия вирусной репликации и/или биохимической активности ХВГС, но коррелировало с возрастом (ОПм:  $\gamma = 0,35$ ,  $p = 0,014$ ).

Коэффициенты смещения спектрограммы плазмы (КССП) и степени эндогенной интоксикации (КСЭИ),

**Таблица 2.** Результаты факторного анализа показателей эндогенной интоксикации и детоксицирующей функции печени  
**Table 2.** Results of factor analysis of endogenous intoxication indicators and detoxifying liver function

Показатель /Indicator	f1	f2	f3	f4
МСМэ, Average-mass molecule of red blood cells	0,118	0,009	0,174	<b>0,727</b>
МСМп, Average-mass molecule of plasma	0,544	-0,557	0,352	0,166
МСМм, Average-mass molecule of urine	-0,093	<b>-0,957</b>	0,091	0,100
ОПэ, Oligopeptides of red blood cells	-0,228	-0,131	-0,669	0,277
ОПп, Oligopeptides of plasma	<b>0,764</b>	0,078	0,362	0,173
ОПм, Oligopeptides of urine	0,002	<b>-0,844</b>	-0,203	0,268
КССП, Coefficient of the plasma spectrum offset	<b>0,877</b>	-0,033	-0,194	-0,116
КСЭИ, Degree factor of endogenous intoxication	0,016	<b>0,895</b>	-0,008	0,223
ИИ, Intoxication index	0,566	-0,115	0,044	0,652
АлДГпр, Alcohol dehydrogenase direct reaction	0,609	0,150	0,434	-0,372
АлДГобр, Alcohol dehydrogenase reverse reaction	<b>0,891</b>	0,088	-0,107	0,121
ГТэр, Glutathione-S-transferase plasma	0,209	0,164	<b>-0,764</b>	-0,154
ГТпл, Glutathione-S-transferase red blood cells	0,130	0,110	0,537	0,204
Аммиак, Ammonia	0,253	0,188	0,109	-0,622
Аргиназа, Arginase	0,131	0,034	-0,524	-0,178
Удельный вес фактора, абс., Cofactor, abs	<b>0,22</b>	<b>0,19</b>	<b>0,15</b>	<b>0,12</b>

в таблице выделены показатели, вес которых преодолел пограничную величину 0,7 — как статистически значимую / Note: the indicators whose weight exceeded the limit value of 0.7 are highlighted

индекс интоксикации (ИИ) были выше таковых в группе сравнения и составляли 1,41 [0,33], 1,70 [0,95] и 4,52 [2, 17] при  $0,030 \leq p < 0,050$  соответственно.

Выявлены изменения, свидетельствующие об интенсификации механизмов обезвреживания аммиака: гипераммониемия ( $p = 0,001$ ) в сочетании с повышением уровня аргиназы ( $p = 0,001$ ) в сыворотке крови; при наличии вирусной репликации уровень аммиака нарастал ( $\gamma = 0,66, p = 0,001$ )

Накопление «протоксических» метаболитов при ХВГС отмечалось на фоне существенного напряжения процессов немикросомальной трансформации токсических метаболитов, маркерами которого были повышенные уровни АлДГпр ( $p = 0,010$ ), АлДГобр ( $p = 0,002$ ), ГТэр ( $p = 0,002$ ) и ГТпл ( $p = 0,040$ ); Активность этих механизмов не зависела от наличия вирусной репликации и/или биохимической активности вирусного гепатита, но была выше при наличии признаков печеночной недостаточности (АлДГобр:  $r_s = 0,41, p = 0,003$ ) по данным биохимического анализа крови и «истощалась» по мере увеличения длительности заболевания (АлДГпр:  $r_s = -0,42, p = 0,028$ ; ГТэр:  $r_s = -0,41, p = 0,050$ ).

Уровень коллагена IV (KIV) в сыворотке крови при ХВГС превышал таковой в группе сравнения ( $p = 0,025$ ), коррелировал с наличием вирусной реплика-

ции ( $\gamma = 0,30, p = 0,045$ ), отдельными показателями, отражающими биохимическую активность гепатита: АЛТ ( $\gamma = 0,27, p = 0,033$ ), гамма ГТ ( $\gamma = 0,45, p = 0,050$ ), ЩФ ( $\gamma = 0,50, p = 0,046$ ); с увеличением плотности ткани печени по данным непрямо́й эластометрии ( $\gamma = 0,30, p = 0,045$ ); неоднородностью паренхимы печени, выявляемой при ультразвуковом исследовании ( $\gamma = 0,94, p = 0,008$ ); индексом резистентности кровотока в печеночной артерии ( $\gamma = 0,21, p = 0,042$ ) по данным доплерографии сосудов печени (табл. 1).

С применением многофакторного анализа были выделены 4 «протоксических» фактора, каждый из которых имел значение в патогенезе эндотоксикоза; общий процент объясняемой дисперсии ( $\sigma^2$ ) модели составил 68% (табл. 2).

Наибольший удельный вес ( $\sigma^2 = 22\%$ ) имел первый фактор (f1), он был сформирован положительными влияниями от показателей, характеризующих состояние немикросомального окисления токсических веществ с образованием «протоксикантов»: ОПп (0,764) и КССП (0,877) и АлДГобр (0,891),

Второй фактор (f2) объяснял 19% общей дисперсии, был образован отрицательными вкладами от показателей молекул средней массы мочи (0,957), олигопептидов в моче (-0,844), и положительным — от КСЭИ

(0,895). Данный фактор отражал способность организма к элиминации «протоксических» метаболитов в условиях эндотоксикоза.

Третий фактор ( $f_3$ ) составлял 15% общей дисперсии, характеризовал напряжение механизмов антиоксидантной защиты, системы глутатиона при ХВГС в условиях эндотоксикоза ( $\Gamma\text{Эр} = -0,764$ ).

Четвертый фактор ( $f_4$ ) (удельный вес  $\sigma^2 = 12\%$ ) был образован положительным влиянием от показателя МСМэ (0,727) и мог свидетельствовать о морфо-функциональном состоянии мембран эритроцитов на фоне эндогенной интоксикации.

Линейный регрессионный анализ выявил взаимосвязь между уровнем коллагена IV в сыворотке крови и  $f_1$  и  $f_2$ , которые отражали баланс между образованием и элиминацией «протоксикантов»:  $K_4 = 182,33 + 10,26 \times f_1 + 26,73 \times f_2$ ,  $R = 0,63$ ,  $F = 5,19$ ,  $p = 0,018$ .

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном значении «протоксических» факторов в патогенезе ХВГС в целом и в качестве возможных индукторов печеночного фиброгенеза. «Эндотоксикоз» являясь следствием снижения дезинтоксикационной и белоксинтезирующей функции гепатоцитов, может инициировать фиброгенез путем трансформации «покоящихся» клеток Ито в фиброзирующие миофибробласты в т.ч. под действием недоокисленных продуктов метаболизма [12]. Начальная стадия фиброгенеза (инициация) сопровождается синтезом цитокинов и белков экстрацеллюлярного матрикса, в т.ч. коллагенов различных типов [13]. В случае достаточной продукции противовоспалительных цитокинов клетки Ито подвергаются апоптозу и печеночный фиброгенез не прогрессирует [14, 15]. При продолжающейся длительной стимуляции клеток Ито, в т.ч. недоокисленными метаболитами, развивается фаза пролонгации, которая характеризуется превращением клеток Ито в контракильные миофибробластоподобные клетки, синтезирующие экстрацеллюлярный фибриллярный коллаген [16] и далее имеет место прогрессирование процесса фиброгенеза (фаза резолюции, разрешения фиброзной ткани), который характеризуется самоподдерживаемой индукцией непрерывной активации клеток Ито [17].

Обращает внимание, что активность «протоксических» механизмов не зависела от наличия/отсутствия ВГС-репликации и/или биохимической активности гепатита, а, следовательно, коррекция эндотоксикоза в составе комплексной терапии ХВГС может выступать в качестве одного из патогенетически обоснованных путей предупреждения печеночного фиброгенеза у детей на любом из этапов лечения болезни.

Полученные данные подтвердили диагностическую значимость определения K4 в сыворотке крови при ХВГС в качестве возможного маркера фиброза печени [18, 19]. Развитие и прогрессирование фиброза в печени сопряжено с накоплением различных коллагенов в межклеточном матриксе и повышенным содержанием

продуктов их распада в сыворотке крови [20]. Выявленная нами взаимосвязь между уровнем K4 в сыворотке крови и наличием вирусной репликации и биохимической активности ХВГС может быть обусловлена тем, что K4 служит структурным компонентом базальных мембран и связан с ростом фиброзных депозитов, разрушение которых может сопровождаться его выходом в кровь [21].

Полученные данные свидетельствуют о том, что одним из путей предупреждения формирования и прогрессирования фиброза печени при ХВГС у детей может служить коррекция эндотоксикоза.

## Выводы

■ При ХВГС у детей отмечается существенное активирование «протоксических» механизмов патогенеза болезни. Уровень «протоксических» метаболитов не зависит от наличия/отсутствия вирусной репликации и биохимической активности ХВГС, но сопряжен с возрастом.

■ С применением многомерных статистических методов представлено значение дисбаланса между накоплением и элиминацией протоксических метаболитов в иницировании и поддержании печеночного фиброгенеза при ХВГС у детей.

## Литература/References:

1. Давидович Н.В., Соловьева Н.В. Иммунный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Естественные науки. 2015; 1:68–78. [Davidovich N.V., Solov'eva N.V. Immune response in viral hepatitis C: the role of natural killer cells. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) Federal'nogo Universiteta. Seriya: Estestvennye nauki.* 2015; 1: 68–78. (In Russ.)]
2. Парахонский А.П. Иммунопатогенез и терапия патологии печени вирусной этиологии. Живые и биокосные системы. 2014; 9:15. [Parakhonsky A.P. Immunopathogenesis and therapy of liver disease of viral etiology. *Zhivye i Biokosnye Sistemy.* 2014; 9:15 (In Russ.)]
3. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Горячева Л.Г., Ефремова Н.А., Рогозина Н.В., Белова В.В. Прогностическое значение биохимических показателей при неонатальных гепатитах разной этиологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 12:3–7. [Alekseyeva L.A., Bessonova T.V., Goryatcheva L.G., Efremova N.A., Rogozina N.V., Belova V.V. The prognostic value of biochemical indicators under neonatal hepatitis of different etiology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2013; 12:3–7. (In Russ.)]
4. Романова С.В., Жукова Е.А., Видманова Т.А., Кортоташвили Л.В. Механизмы формирования фиброза при хронических заболеваниях печени у детей. Педиатрия. 2012; 91(4):32–37. [Romanova S.V., Zhukova E.A., Vidmanova T.A., Kortotashvili L.V. Mechanisms of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Pediatriya.* 2012; 91(4):32–37. (In Russ.)]
5. Сурков А.Н. Современные методы диагностики фиброза печени у детей. Педиатрическая фармакология. 2009; 6(3):45–51. [Surkov A.N. Modern diagnostic tools for detecting hepatic fibrosis

- in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2009; 6(3):45–51. (In Russ.)
6. Останин А.А., Гельфгат Е.Л., Шипунов М.В., Шевела Е.Я., Курганова Е.В., Хван Л.А., Пальцев А.И., Старостина Н.М., Черных Е.Р. Прогностическая модель неинвазивной диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами. Медицинская иммунология, 2008; 10 (4–5):405–414. [Ostanin A.A., Gelfgad E.L., Shipunov M.V., Shevela E.Ya., Kurganova E.M., Khvan L.A., Paltzev A.I., Starostina N.M., Chernykh E.R. A predictive model for non-invasive evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis virus infection. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2008; 10(4–5):405–414. (In Russ.)]
  7. Кортоташвили Л.В., Романова С.В., Колесов С.А. Оксид азота, его метаболиты и система глутатиона у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С. Вестник Российской академии медицинских наук 2013; 68(10):26–30. [Korkotashvili L.V., Romanova S.V., Kolesov S.A. Nitric oxide, its metabolites, and glutathione system in children with chronic viral hepatitis B and C. *Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. 2013; 68(10):26–30. (In Russ.)]
  8. Вялов С.С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени. Доктор.ру 2018; 7: 18–24. [Vyalov S.S. Endotoxins, ammonia, fatty liver disease and liver fibrosis. *Doktor.Ru*. 2018; 7:18–24. (In Russ.)]
  9. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А., Болотов А.А. Комплексное применение математических методов в диагностике диффузных заболеваний печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2011; 21(1):44–49. [Pirogova I.Yu., Pyshkin S.A., Bolotov A.A. Complex application of mathematical methods in diagnostics of diffuse liver diseases. *Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii*. 2011; 21(1): 44–49. (In Russ.)]
  10. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П. Василец Н.М., Проворова В.В. Математическая модель прогноза тяжелых форм острого вирусного гепатита С на основе интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012; 4:104–106. [Khokhlova N.I., Tolokonskaya N.P., Vasilez N.M., Provorova V.V. The mathematical model of prognosis of the acute viral hepatitis B severe forms on the base of integral clinical valuation of endogenous intoxication. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 4:104–106. (In Russ.)]
  11. Осадчая И.А., Берестнева О.Г. Методы исследования структуры многомерных экспериментальных данных. Современные проблемы науки и образования. 2013; 1:161. [Osadchaya I.A., Berestneva O.G. Methods of experimental data structures multidimensional. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2013; 1:161. (In Russ.)]
  12. Цыркунов В.М., Андреев В.П., Кравчук Р.И., Кондратович И.А. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2016; 4(56):90–99. [Tsyrkunov V.M., Andreev V.P., Kravchuk R.I., Kondratovich I.A. Clinical cytology of the liver: ito stellate cells (hepatic stellate cells). *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvenno Medicinskogo Universiteta*. 2016; 4(56):90–99. (In Russ.)]
  13. Lu D., Insel P.A. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 6. Purinergic signaling and response in fibroblasts and tissue fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014 May 1; 306(9):C779–88. DOI: 10.1152/ajpcell.00381.2013.
  14. Chen G., Xia B., Fu Q., Huang X., Wang F., Chen Z., Lv Y. Matrix Mechanics as Regulatory Factors and Therapeutic Targets in Hepatic Fibrosis. *Int J Biol Sci*, 2019 Sep 7; 15(12):2509–2521. doi: 10.7150/ijbs.37500. eCollection 2019. DOI: 10.7150/ijbs.37500
  15. Liu Z., Li C., Kang N., Malhi H., Shah V.H., Maiers J.L. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) cross-talk with the unfolded protein response is critical for hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem*, 2019 Mar 1; 294(9):3137–3151. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005761
  16. Zhao W., Wang X., Sun K.H., Zhou L.  $\alpha$ -smooth muscle actin is not a marker of fibrogenic cell activity in skeletal muscle fibrosis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0191031. DOI: 10.1371/journal.pone.0191031
  17. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Деев Р.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е. Синусоидальные клетки печени и клетки костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени. Гены & Клетки. 2011; 6(2):78–92. [Onischenko N.A., Lyundup A.V., Deev R.V., Shagidulin M.Y., Krasheninnikov M.E. Sinusoidal liver cells and bone marrow cells as components of the common functional system for regulation of recovery morphogenesis of healthy and damaged liver. *Geny & Kletki*. 2011; 6(2):78–92. (In Russ.)]
  18. Diagnostic performance of collagen IV and laminin for the prediction of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C patients: A multicenter study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2015; 27(4):378–385. DOI: 10.1097/MEG.000000000000298
  19. Nielsen M.J., Karsdal M.A., Krag A., Leeming D.J. Extracellular Matrix Remodeling with Focus on Biochemical Markers in Liver Fibrosis: Limitations and Possibilities. In: Krag A., Hansen T. (eds) *The Human Gut-Liver-Axis in Health and Disease*. Springer, Cham. 2019. DOI:10.1007/978-3-319-98890-0\_15
  20. Caviglia Gian P., Rosso Chiara, Fagoonee Sharmila, Saracco Giorgio M., Pellicano Rinaldo. Liver fibrosis: the 2017 state of art. *Panminerva Medica*, 2017; 59 (4):320–31. DOI: 10.23736/S0031-0808.17.03359-6
  21. Фень С.В. Иммуногистохимическая характеристика депонирования коллагена I, II, IV типа в динамике прогрессирования основных типов фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. Морфология. 2017; 11(3):29–38. [Fen' S.V. Immunohistochemical characteristics of collagen I, III, IV type deposition in the dynamics of progressing of the basic types of liver fibrosis in patients with non-alcohol steatohepatitis. *Morfologiya*. 2017; 11(3):29–38. (In Russ.)] DOI: 10.26641/1997-9665.2017.3.29-38

Статья поступила 24.05.2021

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported