

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные методы оценки фиброза печени

Е. В. ГУЩИНА, Т. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

В настоящем обзоре приведены различные современные методы оценки фиброза печени при хронических вирусных гепатитах и показана их роль в клинической практике.

Ключевые слова: фиброз печени, вирусные гепатиты

Modern Methods for Estimation of Liver Fibrosis

E. V. Guschina, T. V. Cherednichenko

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

In the article we describe different modern methods of estimation of liver fibrosis at chronic viral hepatitis and their role in clinical practice.

Key words: liver fibrosis, viral hepatitis

Контактная информация: Чередниченко Татьяна Васильевна — д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней у детей №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, МДГКБ; (499) 236-25-51

УДК 616.36

В настоящее время с группой вирусов гепатита В, С, D, вызывающих острую и хроническую инфекцию с поражением печени, связана существенная часть забот общественного здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, около 2,7% всех случаев смертей вызваны острыми гепатитами В и С, а также раком и циррозом печени (ЦП), обусловленными данными вирусами [1].

В зоне особого риска по развитию хронического процесса в печени находятся дети. Прогнозируется, что около 96% детей раннего возраста, инфицированных вирусом гепатита В в перинатальный период, 30% детей, инфицированных в раннем возрасте, и 6% детей, заразившихся вирусом гепатита В по прошествии первых пяти лет жизни, будут болеть хроническим гепатитом В [1].

Лица с хронической HBV-HD и HCV-вирусной инфекцией подвержены значительному риску развития цирроза печени. В связи с этим является актуальной проблема диагностики стадии процесса на основании выраженности признаков фиброза при указанных хронических вирусных гепатитах, что имеет значение для прогноза хронического процесса и возможности проведения терапевтической тактики для снижения интенсивности фиброгенеза.

Оценить выраженность фиброзных изменений в ткани печени можно несколькими методами, которые делятся на инвазивные — пункционная биопсия печени (ПБП) и неинвазивные (инструментальные и лабораторные), без пункции печени.

Со времени первой пункционной биопсии, выполненной P. Ehrlich (Германия) в 1883 году, и по настоящее время, гистологическое исследование биоптатов печени, полученных путем чрескожной ПБП, остается стандартом диагностики хронического гепатита.

Однако до настоящего времени ПБП сопряжена с рядом серьезных проблем, особенно в детском возрасте.

Широкодоступным и распространенным является ультразвуковое исследование печени (УЗИ). Отсутствие противопоказаний к применению, безболезненность, относительно высокая информативность, доступность, сравнительно низкая стоимость исследования позволяют считать УЗИ основным методом визуализации, особенно при об-

следовании детей с патологией печени [2]. По данным кафедры детских инфекций РНИМУ, результаты УЗ-сканирования печени детей с хроническими гепатитами совпадают с данными пункционной биопсии печени в 62% случаев [3]. На основании этого В. Ф. Учайкиным и др. [4] были разработаны ультразвуковые критерии стадий фиброза печени при хроническом гепатите у детей.

Накопление фиброзной ткани в печени приводит к изменению ее физических свойств. С учетом этого разработаны неинвазивные методы оценки плотности или эластичности ткани печени: магнитно-резонансная эластография, ультразвуковая эластография, определение скорости кровотока в портальной системе [5, 6].

Одним из новых методов диагностики фиброза печени является непрямая ультразвуковая эластография, положенная в основу принципа работы аппарата Fibroscan (Echosens, Франция) [7–12]. Метод основан на законе Гука, определяющем реакцию материала на сжатие.

По результатам исследований Ч. С. Павлова и др. [11], выполненных на базе клиники ММА им. Сеченова, у взрослых больных с хроническими вирусными гепатитами, максимальную диагностическую точность метод эластографии имеет на стадиях F3–F4, что соответствует данным и зарубежных авторов. На стадиях фиброза F0–F1 авторы отмечают низкую чувствительность (66%) и высокую специфичность (83%).

Горячева Л. Г. и др. отмечают, что эластография имеет ограничения при массе тела до 6 кг, что привносит сложности при ее выполнении у детей с неонатальным гепатитом [13].

В последние 10 лет проводится все больше исследований, направленных на поиск новых высокочувствительных и специфичных методов лабораторной неинвазивной диагностики фиброза печени.

Большинство авторов биомаркеры фиброза условно разделяют на прямые и непрямые (табл. 1).

1. Непрямые. Это традиционные сывороточные маркеры, характеризующие изменение функции печени и не обязательно отражающие изменения в клеточном матриксе или в профиброзных клетках. Непрямые маркеры фиброза —

Таблица 1. Тесты на фиброз печени [17]

Непрямые	
APRI ¹	АСТ, количество тромбоцитов
AAR ²	АЛТ/АСТ
Model 3 ³	АСТ/АЛТ, протромбиновое время
FIB-4 ⁴	АЛТ/АСТ, количество тромбоцитов, возраст
FibroIndex ⁵	АСТ, гамма-глобулин, количество тромбоцитов
Wai CT et al., 2003	АСТ, щелочная фосфатаза, количество тромбоцитов
Hui AY et al., 2005	билирубин, альбумин, количество тромбоцитов, индекс массы тела
Forns' score ⁶	ГТТ, холестерин, количество тромбоцитов, возраст
Fibrotest ⁷	A2M, гаптоглобин, Апо А1, ГТТ, билирубин
ActiTest ⁸	A2M, гаптоглобин, Апо А1, АЛТ, АСТ, ГТТ, билирубин
FibroMaxTest ⁹	A2M, гаптоглобин, Апо А1, АЛТ, АСТ, ГТТ, триглицериды, билирубин, холестерин, глюкоза, пол, возраст, вес, рост
Прямые	
MP3 ¹⁰	PIIIN и MMP-1
Larrousse M. et al., 2007 ¹¹	НА, TIMP-1
ELF test ¹²	НА, PIIINP и TIMP-1
Комплексные фиброзные панели, включающие прямые и непрямые биомаркеры	
Fontana R. J. et al., 2008	НА, TIMP-1, количество тромбоцитов
SHASTA ¹³	НА, АСТ, альбумин
FIBROSpect II ¹⁴	A2M, НА, TIMP-1
Zeng's score ¹⁵	A2M, ГТТ, НА, возраст
Hepascore ¹⁶	A2M, НА, ГТТ, билирубин, возраст, пол
Fibrometer ¹⁷	A2M, НА, ферритин, АСТ, мочевины, количество тромбоцитов, протромбиновое время, причина заболевания печени, возраст

¹ aspartate aminotransferase to platelet ratio index — индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов. Значения индекса APRI ≤ 0,3 и ≤ 0,5 исключают значимый фиброз и цирроз, а значения ≥ 1,5 указывают на клинически значимый фиброз (шкала METAVIR) у пациентов с хроническим ВГС [18].

² AST/ALT ratio — соотношение АСТ/АЛТ. В 1988 г. соотношение АЛТ/АСТ было предложено как индикатор тяжести цирроза, при этом утверждалось, что показатели АСТ/АЛТ > 1 свидетельствуют уже о циррозе [19].

³ Тест предназначен для прогнозирования или исключения цирроза у пациентов с хроническим ВГС. Индекс подсчитывается по специальной формуле. При пограничном уровне < 0,20 цирроз может быть исключен с отрицательным предиктивным значением в 99% [20].

⁴ Индекс вычисляется по специальному алгоритму — значение < 1,45 имело отрицательное предиктивное значение 94,7% при чувствительности 74,3%. FIB-4 индекс больший, чем 3,25, подтверждал фиброз (стадии F3—F4, Ishak) в 82,1% случаев со специфичностью в 98,2% [21].

⁵ Разработан на основе исследования 402 пациентов с ВГС, вычисляется по специальной формуле. Данная комбинация маркеров диагностировала фиброзы, связанные с ВГС, что позволило избежать биопсии 101 пациенту (35%) [22].

⁶ Вычисляется по специальной формуле. При пограничном уровне менее 4,2 выраженный фиброз (стадии F2—F4) исключался у 36% пациентов (у 125 из 351) с отрицательным предиктивным значением 96% [23].

⁷ Оценивает тяжесть фиброза, связанного с алкогольным заболеванием печени, неалкогольным жировым заболеванием печени, хроническими вирусными гепатитами В и С (а также в случаях инфекции ВИЧ-1).

⁸ Оценивает вирусную некротическую активность, применяется при хронических гепатитах В и С.

⁹ Имеет 5 различных алгоритмов (формул) обработки результатов: FibroTest (фиброз), ActiTest (вирусные гепатиты В и С), NashTest (НАСГ — неалкогольный стеатогепатит), AshTest (АСГ — алкогольный стеатогепатит), SteatoTest (стеатоз), который оценивает тяжесть фиброза, связанного с соответствующей этиологией [24].

¹⁰ Соотношение уровней N-терминального пептида проколлагена PIIIN (маркер фиброгенеза) и матриксной металлопротеиназы MMP-1 (участвует в фибролизе). Показатели указанного соотношения хорошо дискриминировали стадии фиброза (F2/F3/F4) по шкале METAVIR [25,26].

¹¹ У пациентов, инфицированных ВГС и ВИЧ-1, показатели ГТТ/TIMP-1 хорошо дифференцировали стадии фиброза от F0—F1 до F2—F4 по шкале METAVIR [27].

¹² Enhanced liver fibrosis (повышенный фиброз печени). Разработан благодаря многоцентровым исследованиям (1021 пациент, хронические заболевания печени разной этиологии). Разработанный алгоритм позволяет диагностировать фиброз с чувствительностью 90% и исключать фиброз с отрицательным предиктивным значением 92% [28].

¹³ У пациентов с инфекцией ВГС и ВИЧ-1 значения указанного индекса дифференцировали начальные стадии фиброза (F0—2) от тяжелых (F3—6), шкала Ishak [29].

¹⁴ На основании результатов измерения уровней указанных маркеров вычисляется FS индекс (Fibrospect II индекс) в диапазоне 0—1. У пациентов с ХГС панель дифференцировала умеренный фиброз (F0—F1, METAVIR) от тяжелого (F2—F4) с чувствительностью 71,8%, специфичностью 73,9%, положительным предиктивным значением 60,9%, отрицательным предиктивным значением 82,3% и общей точностью 73,1% [30].

¹⁵ Тест и алгоритм расчета указанного индекса были разработаны для диагностики выраженного фиброза (F2—4, METAVIR) у пациентов, страдающих хроническим ВГВ (HBeAg положительным). При пограничном значении < 3,0 фиброз (F2—F4) исключался с высокой точностью. А при пограничном уровне > 8,7 фиброз диагностировался с положительным предиктивным значением 91,1%, с отрицательным предиктивным значением 51,6% и специфичностью 95,2% [31].

¹⁶ Измерение этих маркеров и вычисление индекса Hepascore (0—1), как показывают разработчики, имели высокую дифференциальную диагностическую точность в разделении выраженного и тяжелого фиброза (METAVIR, F2, F3) и цирроза (F4) при ВГС. При значениях Hepascore > 0,5 чувствительность для диагностики выраженного цирроза была 92%, специфичность 67%. При индексе < 0,5 тяжелый фиброз диагностировался со специфичностью 81% и чувствительностью 95% [32].

¹⁷ Комплекс из 7 тестов, предназначенных для определения стадий фиброза (Fs) и характеристики воспалительного процесса (Fa) при трех основных патологиях печени: при ВГС, при алкогольном и неалкогольном жировом заболевании печени [33].

это молекулы, высвобождаемые в кровь из-за воспалительного процесса, протекающего в печени, в частности: 1) аминотрансферазы АЛТ и АСТ, 2) молекулы, синтезируемые, регулируемые или секретируемые печенью, например, аполипопротеин А1, альфа-2-макроглобулин (А2М), ферритин, гаптоглобин, гаммаглутамилтранспептидаза (ГТТ)

3) факторы свертывания, количество тромбоцитов 4) холестерин и билирубин.

2. Прямые. Маркеры, характеризующие: а) метаболизм в клеточном матриксе (фиброгенез и фибролиз) и/или б) изменения в звездчатых клетках, которые доминируют в профиброзных клетках. Такие прямые биомаркеры

фиброза — это фрагменты клеточного матрикса печени, образованные звездчатыми клетками, и молекулы, участвующие в регуляции прогрессии и регрессии фиброза. Это: гиалуроновая кислота, коллагены IV и VI, аминотерминальный фрагмент проколлагена III (P3NP), ламинин, тенацин, матриксные металлопротеиназы и TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы 1.

В последние годы в литературе среди биомаркеров фиброза уделяется особое внимание гиалуроновой кислоте (hyaluronic acid, HA) и коллагена IV типа (CL-IV) в диагностике фиброгенеза в печени.

Использование коллагена 4 типа и гиалуроновой кислоты в качестве одиночных тестов фиброгенеза существенно ограничено, поскольку они не обладают достаточной специфичностью именно для печеночной ткани и могут отражать процессы, происходящие в других органах при их поражении.

Разработаны различные шкалы, учитывающие несколько клеточных и биохимических параметров, косвенно свидетельствующих об интенсивности процессов фиброобразования в печени [14–16]. В 1997 году была разработана дискриминантная счетная шкала Bonacini, которая учитывает количество тромбоцитов, протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения (МНО) и соотношение активности АЛТ/АСТ [14]. S. Sheriff и др., кроме использованных в шкале Bonacini параметров, учитывали также возраст, активность гамма-глутамилтранспептидазы и концентрацию альбумина в сыворотке крови [15]. А. А. Останин и др. [16] разработали прогностическую модель неинвазивной диагностики фиброза печени, основанную на использовании 5 параметров (ПТИ, глюкоза, альбумин, АСТ и ЛДГ), с помощью которых вычисляется так называемый интегральный индекс фиброза (ИИФ).

Во многих странах активно апробируются комбинированные неинвазивные тесты, которые основаны на сочетании определении прямых и непрямых маркеров фиброза печени (табл. 1).

Проведено немало сравнительных исследований с целью выявления наиболее чувствительных и специфичных фиброзных панелей [34–38]. Однако по результатам исследований стало очевидно, что многие из фиброзных панелей позволяют с достаточно высокой надежностью или диагностировать тяжелые стадии фиброза, или исключить его наличие. Но при промежуточных стадиях фиброза надежность таких панелей существенно снижается.

На фоне весьма большого количества статей, посвященных поиску и разработке методов неинвазивной диагностики фиброза печени у взрослых пациентов, исследования в данном направлении у детей с хроническими вирусными гепатитами, представлены в единичных работах.

Одним из таковых является исследование на основании асептической воспалительной реакции (ABP). На базе кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ был разработан метод «кожного окна», базирующийся на классической клинической модели — тесте «кожного окна» по Rebusk J. W., Crawley J. A., (1955), с помощью которого возможна оценка характера кожной ABP, свидетельствующей о течении фиброза в печени (Харламова Ф. С. и др.) [39].

Появились публикации, посвященные определению сывороточных маркеров фиброза при хроническом вирусном гепатите у детей. Целью исследования В. Marek и др. [40]

было определение диагностической значимости сывороточной концентрации TGF-β-1 и АПК III у пациентов с хроническим гепатитом В и С. В исследование были включены 40 детей с ХГВ и 50 с ХГС. В результате у пациентов с ХГВ было обнаружено значительное повышение TGF-β-1, по сравнению с группой контроля. Кроме того, для TGF-β-1 была выявлена корреляция со стадией фиброза печени в отличие от АПК III.

Польские ученые D. M. Lebensztein и др. провели обследование 63 детей в возрасте от 7 до 14 лет с хроническим гепатитом В, у которых определяли сывороточные уровни аполипопротеина, гаптоглобина и А-2 макроглобулина. По результатам исследования выявлено, что концентрации аполипопротеина, гаптоглобина и А-2 макроглобулина в сыворотке существенно не различались у пациентов с хроническим гепатитом В, по сравнению с контролем. Однако при уровне аполипопротеина, равного 1,19 нг/мл, отмечалась чувствительность на уровне 85,7% и специфичность — 60,7% для прогнозирования фиброза [41].

J. L. Hartley и др. (Великобритания) обследовали 93 ребенка (средний возраст 7,5 лет) с хроническими вирусными гепатитами. При этом у 23 детей с выраженным фиброзом показатели HA были значительно выше, чем у детей с умеренным и слабовыраженным фиброзом печени (72 нг/мл и 30 нг/мл соответственно; $p < 0,005$). По результатам исследования, пороговый уровень ГК в 50 нг/мл имел положительную прогностическую ценность, равную 40%, и отрицательную прогностическую ценность — 86% для диагностики выраженного фиброза печени [42].

Z. Li и др. определяли уровни HA, CL-IV, ламинина и PIIIHP у 41 новорожденного с внутриутробным гепатитом. Стадии фиброза определялись морфологическим методом по результатам биопсии. Корреляция со стадией фиброза была выявлена только для HA [43].

Работ, посвященных исследованию воздействия противовирусных препаратов на фиброз у больных с ХГВ и ХГС немного, в большинстве своем они проводились у взрослых [44–46], и лишь единичные — у детей.

По данным Л. Г. Горячевой, препаратами выбора в качестве этиотропной терапии для детей 1-го года жизни, больных ХГВ и ХГС, являются виферон и циклоферон, для детей старше 2-х лет — интераль, циклоферон, ламивудин [13].

D. M. Lebensztein и др. был обследован 41 ребенок с ХГВ. При этом 29 из них в течение 2-х лет получали противовирусный препарат ламивудин. У всех детей определялись концентрации ММР-9, TIMP-1 и TIMP-2 до начала лечения и через 24 месяца после его завершения. Уровни TIMP-1 и TIMP-2 в крови были значительно выше у детей с хроническим гепатитом В, получавших ламивудин, чем в контрольной группе, а ММР-9 — ниже. Для показателя ММР-2 отмечалась положительная корреляция с гистологической стадией фиброза, а для ММР-9 — отрицательная. В связи с чем авторы рассматривают определение ММР-9 с целью разграничения минимальной и выраженной стадии фиброза печени [47].

С. Б. Чуелов и др. обследовали 43 ребенка с ХГС и ХГВ в динамике на содержание сывороточных маркеров ФП (HA и CL IV). Среди них 30 пациентов (22 с ХГС, 8 с ХГВ) получали терапию вифероном в суточной дозе 3 млн МЕ/м² и 5 млн МЕ/м² соответственно в течение не менее 6 месяцев. Еще 13 детей (7 с ХГС и 6 с ХГВ), не получавших противови-

вирусной терапии, составили группу контроля. Концентрации сывороточных маркеров ФП у детей с ХГ, получавших лечение вифероном, имели тенденцию к снижению, тогда как у больных, не подвергавшихся терапии, отмечалась тенденция к нарастанию уровня НА в сыворотке и практически отсутствовала динамика содержания СЛ IV, что в конечном счете указывало на антифибротический эффект виферона [48].

Таким образом, в последние годы все большее внимание уделяется роли серологических маркеров в диагностике фиброза печени. Однако отмечается противоречивость полученных различными авторами данных. Методы неинвазивной диагностики фиброза, в частности серологические маркеры фиброза печени пока что не являются альтернативой биопсии, но со временем в результате углубленной разработки могут снизить необходимость ее применения и даже заменить таковую, особенно в детском возрасте.

Следует отметить, что лишь в единичных работах освещается проблема фиброза печени у детей при хронических вирусных гепатитах.

В связи с вышесказанным, проведение исследований по изучению клинической значимости серологических маркеров фиброза печени при хронических вирусных гепатитах и их динамики под влиянием этиотропной терапии у детей является актуальным и необходимым.

Литература:

1. WHO. Viral hepatitis. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-ru.pdf
2. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей / Под ред. И.В. Дворяковского, Б.С. Каганова. — М.: Династия, 2008. — 96 с.
3. Писарев А.Г. Ультразвуковая эхография / Болезни органов пищеварения у детей // Под ред. А.В. Мазурина. — М., 1984. — С.130—132.
4. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТВ у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко. — М.: Новая волна, 2003. — 431 с.
5. Ягмур В.Б. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени / Новости медицины и фармации. — 2009/ <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-8419/article-8430/>
6. Коновалова О.Н. Неинвазивная инструментальная диагностика фиброза печени при хронических гепатитах В и С: Автореф. дисс. ... к. м. н. — М., 2009. — 24 с.
7. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis / J.W. Luo et al. // Zhonghua Gan Bing Za Zhi. — 2006. — V. 14, № 5. — P. 395—397.
8. Nguyen-Khac E. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan) / Nguyen-Khac E., Capron D. // Gastroenterol Hepatol. — 2006. — V. 18. — P. 1321—1325.
9. Verveer C. Non-invasive measurement of liver fibrosis: application of the FibroScan in hepatology / Verveer C., de Knegt R.J. Scand J. // Gastroenterol Supp. — 2006. — P. 85—88.
10. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study / J. Foucher et al. // Gut. — 2006. — V. 55 — P. 403—408.
11. Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, В.Т. Ивашкин // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43—52.
12. Эластография печени в детской практике / Л.Г. Горячева, М.Я. Котив, Н.А. Ефремова, М.А. Пономарева, Л.М. Тепа // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 2/3. — С. 64—68.
13. Особенности течения и исходы неонатальных гепатитов различной этиологии / Н.А. Ефремова и др. // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 73—77.
14. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Bonacini et al. // Am J Gastroenterol. — 1997. V. 92(8). — P. 1302—1304.
15. Sheriff S. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Sheriff et al. // Hepatology. — 2001. — V. 33(1). — P. 196—200.
16. Прогностическая модель неинвазивной диагностики фиброза печени у больных хроническими вирусными гепатитами / А.А. Останин и др. // Медицинская Иммунология. — 2008. — Т. 10, № 4—5. — С. 405—414.
17. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия. — М.: Lomonosoff Print, 2009. — 40 с.
18. Snyder C.N. The APRI may be enhanced by the use of the FIBROSpect II in the estimation of fibrosis in chronic hepatitis / Snyder C.N., Nguyen A., Gajula L. // Clinica Chimica Acta. — 2007. — V. 381(2). — P. 119—123.
19. Williams A.L. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis / Williams A.L., Hoofnagle J.H. // Gastroenterology. — 1988. — V. 95. — P. 734—739.
20. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort / Lok A.S. et al // Hepatology. — 2005. — V. 42. — P. 282—292.
21. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection, comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard et al. // Hepatology. — 2007. — V. 46(1). — P. 32—36.
22. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C / M. Koda et al. // Hepatology. — 2007. — V. 45(2). — P. 297—306.
23. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Fornis et al. // Hepatology. — 2002. — V. 36(4 Pt 1). — P. 986—992.
24. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut et al. // Lancet. — 2001. — V. 357. — P. 1069—1075.
25. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid / V. Leroy et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — V. 99(2). — P. 271—279.
26. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme et al. // J. Viral. Hepat. — 2006. — V. 13(10). — P. 643—651.
27. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients / M. Larrousse et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2007. — V. 46(3). — P. 304—311.
28. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / W.M. Rosenberg et al. // Gastroenterology. — 2004. — V. 127. — P. 1704—1713.
29. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index / T.B. Kelleher et al. // J. Hepatol. — 2005. — V. 43(1). — P. 78—84.
30. Assessment of FIBROSpect II to detect hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients / A. Zaman et al. // Am. J. Med. — 2007. — V. 120(3). — P. 9—14.
31. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model / M.D. Zeng et al. // Hepatology. — 2005. — V. 42(6). — P. 1437—1445.
32. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients / M. Bourliere et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — V. 28(4). — P. 458—467.
33. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD / P. Cales et al. // J. Hepatol. — 2009. — V. 50(1) — P. 165—173.
34. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C / V. Leroy et al. // J. Hepatol. — 2007 — V. 46(5). — P. 775—782.
35. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data / V. Leroy et al. // Clin. Biochem. — 2008. — V. 41(16—17). — P. 1368—1376.
36. Evaluation and improvement of a reliable diagnosis of cirrhosis by blood tests / P. Cales et al. // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2008. — V. 32(12). — P. 1050—1060.
37. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau et al. // Hepatology. — 2009. — V. 49(1). — P. 97—105.
38. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV coinfected patients: the fibroic study-ANRS HC02 / P. Cacoub et al. // Hepatology. — 2008. — V. 48(5). — P. 765—773.

39. Способ диагностики фиброза печени при хроническом гепатите у детей / Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, Т.В. Черданиченко, А.Г. Писарев, Е.А. Меркулова. — http://ntpo.com/patents_medicine/medicine_14/medicine_164.shtml
40. Serum aminoterminal peptide of type III procollagen (PIIINP) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) levels in patients with chronic hepatitis B and C / B. Marek et al. // *Pol Arch Med Wewn.* — 2003. — V. 109. — № 6. — P. 603—608.
41. Serum level of YKL-40 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B / D.M. Lebensztejn et al // *Advances in Medical Sciences.* — 2007. — V. 52. — P. 120—124.
42. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease / J.L. Hartley et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — № 2(43). — P. 217—221.
43. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome / Z.X. Li et al. // *World J Gastroenterol.* — 2006. — V. 28. — № 12(44) — P. 7155—7160.
44. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PII-INP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin / C. Trocme et al. // *J. Viral. Hepat.* — 2006. — V. 13(10). — P. 643—651.
45. Long-term histological prognosis and serum fibrosis markers in chronic hepatitis C patients treated with interferon / H. Kojima et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — V. 1, N 9. — P. 1015—1021.
46. Serum amino, terminal propeptide of type III procollagen and 7S domain of type IV col, lagen correlate with hepatic iron concentration in patients with chronic hepatitis C following alpha,interferon therapy / I. Shimizu et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — V. 16, N 2. — P. 196—201.
47. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis B treated with lamivudine / D.M. Lebensztejn et al. // *Adv Med Sci.* — 2007. — V. 52 — P. 114—119.
48. Сывороточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение / С.Б. Чуелов и др. // *Педиатрия.* — 2008. — Т. 87. — № 6. — С. 67—73.

Обоснование вакцинопрофилактики гриппа у детей раннего возраста

А. П. ЧЕРДАНЦЕВ

ГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет

Грипп является одной из наиболее опасных инфекций для детей раннего возраста. Важнейшим способом ограничить распространение инфекции и локализовать эпидемическую вспышку среди детей является вакцинопрофилактика гриппа. Современные вакцины имеют высокий профиль безопасности и эффективности, что позволяет использовать их уже на первом году жизни младенца. В обзоре освещена позиция ВОЗ и ECDC в отношении необходимости формирования коллективного и индивидуального иммунитета среди детей разных возрастных групп. Показана позитивная роль материнской иммунизации против гриппа для создания устойчивости к инфекции младенцев первых месяцев жизни.

Ключевые слова: грипп, вакцины против гриппа, безопасность вакцин у детей

Substantiation of Vaccine-Prophylaxis against Influenza in Children of Early Age

A. P. Cherdantsev

Ulianovsk State University, Ulianovsk

Influenza is one of the most dangerous infection for children of early age. Vaccine-prophylactics against influenza is the most important way to confine the spreading of the infection and to localize epidemic outbreak among children. Modern vaccines have a high level of safety and efficacy. It allows to apply them during the first year of life. The WHO and ECDC point out the necessity of group and individual immunity development among children of different age groups. The authors demonstrated important role of immunization against influenza for the mother to enhance resistance to the infection in the child in the first months of its life.

Key words: influenza, vaccines against flue, safety of vaccines in children

Контактная информация: Черданцев Александр Петрович — к.м.н., доц. каф. педиатрии Ульяновского гос. университета; 432000, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; sas@mv.ru

УДК 615.37:616

Респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп, являются наиболее массовыми заболеваниями и занимают ведущее место в структуре инфекционных болезней человека, их доля составляет не менее 80—90% [1, 2].

Каждый третий житель планеты ежегодно переносит острую респираторную инфекцию или грипп, что составляет около 500 млн человек, при этом в 2 млн случаев заболевание заканчивается летальным исходом [3, 4]. В России каждый год регистрируется от 27,3 до 41,2 млн случаев респираторных инфекций. Грипп инициирует у 4—11% больных развитие осложнений и для 20—40 тыс. людей заканчивается фатально [2, 5, 6].

Дети представляют особую группу риска, поскольку частота респираторных вирусных инфекций и гриппа у них в 10 раз превышает заболеваемость взрослых, а среди детей-дошкольников этот показатель увеличивается в

16 раз [7]. Наиболее уязвимы дети первых 5 лет жизни, у которых число связанных с гриппом госпитализаций достигает аналогичных показателей среди людей пожилого возраста [3, 8, 9].

Заболеваемость и летальность от гриппа у детей раннего возраста.

Анализ последствий пандемии гриппа, вызванной вирусом штамма А/Н1N1/в, показал, что в Европейских странах у детей в возрасте до 4-х лет регистрировалась самая высокая частота заболеваемости с наивысшим показателем госпитализации [10—12]. Пик детской смертности приходился на младенцев первого года жизни. Так, летальность среди детей от 1 до 17 лет составила 4—8, в то время как у детей первого года жизни она достигала 14 на 1 000 000 детского населения [13]. Pebody et al. сообщают, что за весь пандемический период в Англии