

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ LSECTIN, STAB-1 И STAB-2 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Кадырходжаева Х.М., Икрамова Н.А.,
Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К., Абдуллаева М.А., Сон Т.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Bolalarda surunkali B gepatiti rivojlanishini baholashda jigar sinusoidal endotelial hujayralari markerlari (LSEctin-Ag, Stab-1 va Stab-2) ning diagnostik ahamiyatini o'rganish.

Material va usullar. Tadqiqotga 3-18 yoshdagi surunkali B gepatiti bilan kasallangan 90 nafar bola va 60 nafar sog'lom bola kiritildi. Barcha bemorlarda klinik, laborator, serologik tekshiruvlar, HBV DNK miqdorini PZR usulida aniqlash, jigar ultratovush tekshiruvi, dopplerografiya, siljish to'liqlik elastografiya (SWE), APRI indeksi hisoblandi.

LSEctin-Ag, Stab-1 va Stab-2 darajalari immunoferment tahlili (ELISA) yordamida aniqlandi. Biomarkerlarning diagnostik samaradorligi ROC-tahlil orqali baholandi.

Natijalar. Kasallik faolligi ortishi bilan LSEctin-Ag darajasi ishonchli kamaydi, Stab-1 darajasi izchil oshdi, Stab-2 esa ikki bosqichli o'zgarishni namoyon qilib, og'ir faollikda sezilarli pasaydi.

Kasallikning progressiv kechishida LSEctin-Ag darajasi past, Stab-1 esa barqaror kechishga nisbatan sezilarli yuqori bo'ldi. Eng yuqori diagnostik aniqlik Stab-1 da kuzatildi (AUC=0,95), undan keyin LSEctin-Ag (AUC=0,92) va Stab-2 (AUC=0,89) qayd etildi.

Xulosa. LSEctin-Ag, Stab-1 va Stab-2 jigar sinusoidal endotelial hujayralarining funksional holatini aks ettiruvchi istiqbolli invaziv bo'lmagan biomarkerlar hisoblanadi. Ularni APRI indeksi va siljish to'liqlik elastografiya bilan birgalikda qo'llash bolalarda surunkali B gepatiti rivojlanishini erta aniqlash hamda jigar fibrozining xavfini baholash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: surunkali B gepatiti, bolalar, LSEC, LSEctin, Stab-1, Stab-2, jigar fibrozi, APRI, biomarkerlar.

SUMMARY

Objective. To evaluate the diagnostic significance of liver sinusoidal endothelial cell (LSEC) biomarkers (LSEctin-Ag, Stab-1, and Stab-2) for assessing the progression of chronic hepatitis B (CHB) in children.

Materials and methods. The study included 90 children aged 3–18 years with confirmed CHB and 60 age- and sex-matched healthy controls. Clinical examination, serological HBV testing, quantitative HBV DNA assessment, Doppler ultrasonography, shear-wave elastography (SWE), and APRI calculation were performed. Serum levels of LSEctin-Ag, Stab-1, and Stab-2 were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Diagnostic performance was assessed using receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results. Increasing disease activity was associated with a significant decrease in LSEctin-Ag levels (from 5.10 ± 0.38 to 1.73 ± 0.17 ng/mL; $p < 0.001$), a progressive increase in Stab-1 concentrations (from 12.51 ± 0.57 to 32.55 ± 1.79 ng/mL; $p < 0.001$), and a biphasic pattern of Stab-2 with subsequent decline in advanced disease. Children with progressive CHB demonstrated significantly lower LSEctin-Ag and higher Stab-1 levels than those with stable disease. ROC analysis identified Stab-1 as the most accurate biomarker (AUC=0.95), followed by LSEctin-Ag (AUC=0.92) and Stab-2 (AUC=0.89), with high sensitivity and specificity.

Conclusions. LSEctin-Ag, Stab-1, and Stab-2 are promising non-invasive biomarkers reflecting liver sinusoidal endothelial dysfunction during CHB progression in children. Stab-1 demonstrated the highest diagnostic performance. Combined assessment of these biomarkers with APRI and shear-wave elastography may improve early detection of disease progression and risk stratification for liver fibrosis in pediatric patients.

Keywords: chronic hepatitis B, children, liver sinusoidal endothelial cells, LSEctin, Stab-1, Stab-2, liver fibrosis, APRI, biomarkers, ROC analysis.

Хронический гепатит В (ХГВ) остаётся одной из ведущих причин хронических заболеваний печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы во всём мире, представляя серьёзную медико-социальную проблему, особенно в педиатрической практике [1,2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году ХГВ были инфицированы около 254 млн человек, ежегодно регистрируется более 1,2 млн новых случаев инфекции, а число смертей, связанных с циррозом печени и гепатоцеллюлярной кар-

циномой вследствие HBV-инфекции, превышает 1,1 млн в год. Несмотря на широкое внедрение программ вакцинации, ХГВ продолжает оставаться одной из основных причин преждевременной смертности от заболеваний печени [2,6].

Особую клиническую значимость проблема приобретает в детском возрасте. Инфицирование вирусом гепатита В в перинатальном периоде или раннем детстве сопровождается высоким риском хронизации инфекции, достигающим 80–90%, тогда как у взрослых этот показатель не превышает 5–10%. Длительное малосимптомное течение заболевания способствует постепенному развитию воспалительно-фибротических изменений в печени, формированию цирроза и существенно увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в более молодом возрасте [3–6].

Ранняя диагностика прогрессирования хронического гепатита В у детей остаётся одной из наиболее актуальных задач современной детской гепатологии. Активность сывороточных аминотрансфераз не всегда отражает выраженность воспалительных и фибротических изменений печени, а существующие неинвазивные методы оценки фиброза, включая эластографию и лабораторные индексы, обладают ограниченной информативностью на ранних стадиях заболевания [7–10].

В связи с этим особый интерес представляет поиск новых молекулярных биомаркеров, позволяющих объективно оценивать функциональное состояние печени и прогнозировать прогрессирование ХГВ [11–13].

В последние годы особое внимание исследователей привлекают синусоидальные эндотелиальные клетки печени (liver sinusoidal endothelial cells, LSEC), рассматриваемые как важнейший компонент печеночного микроокружения. Помимо участия в обеспечении микроциркуляции, LSEC регулируют транспорт макромолекул, поддерживают иммунологическую толерантность, контролируют взаимодействие между гепатоцитами и иммунокомпетентными клетками, а также играют существенную роль в процессах регенерации и ремоделирования печеночной ткани. При хроническом воспалении происходит утрата фенестрированной структуры синусоидального эндотелия, его капилляризация, активация клеточных сигнальных путей и усиление синтеза компонентов внеклеточного матрикса, что способствует прогрессированию фиброза печени [14,15,16,17].

Особый интерес представляют печёчно-специфические рецепторы LSEC – LSECtin (CLEC4G), Stab-1 и Stab-2. LSECtin (лектиновый рецептор С-типа) участвует в иммунорегуляции, взаимодействии с Т-лимфоцитами и клетками врождённого иммунитета, способствуя поддержанию иммунного гомеостаза печени [17,18]. Stab-1 является рецептором-скавенджером, вовлечённым в процессы воспаления, миграции иммунных клеток и ремоделиро-

вания тканей, тогда как Stab-2 обеспечивает клиренс гиалуроновой кислоты и других циркулирующих макромолекул [18,19].

Изменение экспрессии данных рецепторов отражает функциональное состояние синусоидальных эндотелиальных клеток и потенциально может служить ранним индикатором прогрессирования ХГВ [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить диагностическую значимость маркеров синусоидальных эндотелиальных клеток печени (LSECtin-Ag, Stab-1 и Stab-2) в прогрессировании хронического гепатита В у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (Ташкент). В исследование были включены 90 детей в возрасте от 3 до 18 лет с подтвержденным диагнозом ХГВ. Среди обследованных мальчики составили 62,7%, девочки – 37,3%. В зависимости от выраженности воспалительной активности заболевания пациенты были распределены следующим образом: минимальная активность – 26,6%, умеренная – 41,2%, выраженная – 32,2%.

Верификацию диагноза осуществляли на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования. Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование печени с цветной доплерографией сосудов портальной системы, а также сдвиговолновую эластографию (SWE/ASQ) на ультразвуковой системе Philips ClearVue (США). Жесткость печеночной ткани определяли в килопаскалях (кПа) с последующей интерпретацией результатов в соответствии со шкалой METAVIR (F0-F4).

Для динамической оценки риска прогрессирования фиброза рассчитывали индекс APRI (Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index) по результатам серийных лабораторных исследований, проводившихся с интервалом 6-12 месяцев. Интерпретацию выполняли с использованием педиатрических пороговых значений: $APRI \geq 0,85$ рассматривали как показатель высокого риска значимого фиброза ($\geq F2$), а ежегодное увеличение индекса на $\geq 0,3$ – как дополнительный признак прогрессирования заболевания [13].

Этиологическую верификацию HBV-инфекции проводили с использованием комплекса серологических и молекулярно-генетических методов. Серологический профиль определяли методом иммуноферментного анализа (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc total), а количественную вирусную нагрузку оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с определением уровня HBV-DNA.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых детей, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу.

В качестве специальных методов исследования определяли концентрацию печёчно-специфических рецепторов синусоидальных эндотелиальных клеток печени. Содержание Stab-1 исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора ELK Biotechnology ELISA Kit (USA).

Концентрации Stab-2 и LSECtin-Ag определяли аналогичным методом с применением тест-системы AssayGenie ELISA Kit (USA). Исследования выполняли в соответствии с инструкциями производителей.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Проверку распределения данных на соответствие нормальному закону выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении различия между двумя независимыми группами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, а при сравнении трёх и более групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Тьюки. В случаях ненормального распределения использовали соответствующие непараметрические методы анализа.

Для оценки различий между качественными признаками применяли критерий χ^2 Пирсона. Диагностическую ценность исследуемых биомаркеров (LSECtin-Ag, Stab-1 и Stab-2) определяли ме-

тодом ROC-анализа с расчётом площади под ROC-кривой (AUC), 95% доверительных интервалов (95% ДИ), чувствительности, специфичности и оптимальных пороговых значений, рассчитанных по индексу Юдена. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что по мере нарастания активности хронического гепатита В происходят закономерные изменения молекулярных маркеров синусоидальных эндотелиальных клеток печени, отражающие прогрессирующее нарушение их функционального состояния.

У детей с минимальной активностью хронического гепатита В уровень LSECtin-Ag (рис. 1) практически не отличался от показателя контрольной группы ($5,10 \pm 0,38$ против $6,17 \pm 0,77$ нг/мл; $p > 0,05$), что свидетельствует о сохранении рецепторной и иммунорегуляторной функции синусоидального эндотелия на ранних стадиях заболевания.

Однако при умеренной активности концентрация LSECtin-Ag снижалась до $2,39 \pm 0,20$ нг/мл, а при выраженной активности – до $1,73 \pm 0,17$ нг/мл ($\chi^2 = 149,99$; $p < 0,0001$), отражая прогрессирующую дисфункцию LSEC по мере усиления воспалительного процесса и развития фиброза.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о снижении экспрессии LSECtin при хроническом воспалении печени, капилляризации синусоидов и утрате иммунологической толерантности [17,18].

Контроль: $6,17 \pm 0,77$ нг/мл



Минимальная активность: $5,10 \pm 0,38^a$ нг/мл

Умеренная активность: $2,39 \pm 0,20^c$ нг/мл

Выраженная активность: $1,73 \pm 0,17^b$ нг/мл

Рис. 1. Динамика LSECtin -Ag в зависимости от активности ХГВ у детей, (нг/мл).

Одновременно выявлено достоверное повышение концентрации Stab-1 (табл.1.) относительно контрольной группы ($4,42 \pm 0,24$ нг/мл; $p < 0,001$). По мере увеличения активности заболевания его уровень возрастал практически линейно: с $12,51 \pm 0,57$ нг/мл при минимальной активности до $25,73 \pm 1,63$ нг/мл при умеренной и $32,55 \pm 1,79$ нг/мл при выраженной активности ($\chi^2 = 141,99$; $p < 0,001$). Вероятно, это отражало активацию синусоидальных эндотелиальных

клеток и макрофагов печени, сопровождающуюся усилением воспалительной реакции и процессов ремоделирования внеклеточного матрикса. Таким образом, Stab-1 может рассматриваться как чувствительный маркер воспалительной активации LSEC при хроническом гепатите В.

Динамика Stab-2 носила двухфазный характер. При минимальной и умеренной активности заболевания его концентрация была выше контрольных зна-

чений и составляла $1621,83 \pm 64,60$ и $2076,27 \pm 109,21$ пг/мл соответственно против $1416,13 \pm 78,29$ пг/мл в группе контроля ($p < 0,05-0,001$). Однако при выраженной активности заболевания уровень Stab-2 снижался до $1047,10 \pm 73,78$ пг/мл ($\chi^2=139,15$; $p<0,001$). Вероятно, первоначальное повышение отражает компенсаторную активацию клиренсной функции

синусоидальных эндотелиальных клеток, тогда как последующее снижение свидетельствует об истощении функционального резерва LSEC, возможно о нарушении эндоцитоза гиалуроновой кислоты и других циркулирующих макромолекул, что характерно для прогрессирующего фиброза печени.

Таблица 1

Динамика Stab-1 и Stab-2 в зависимости от активности ХГВ у детей

Маркер LSEC	Контроль (n=60)	Минимальная (n=24)	Умеренная (n=37)	Выраженная (n=29)
Stab-1 (нг/мл)	$4,42 \pm 0,24$	$12,51 \pm 0,57^{*a}$	$25,73 \pm 1,63^{*b}$	$32,55 \pm 1,79^{*c}$
$\chi^2=141,99$, $df=3$, $p<0,0001$				
Stab-2 (пг/мл)	$1416,13 \pm 78,29$	$1621,83 \pm 64,61^{*a}$	$2076,27 \pm 109,21^{*b}$	$1047,1 \pm 74,78^{*c}$
$\chi^2=139,15$, $df=3$, $p<0,001$				

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем; ^a – минимальная vs умеренная; ^b – умеренная vs выраженная; ^c – минимальная vs выраженная ($p < 0,05-0,0001$).

Для оценки диагностической значимости маркеров синусоидальных эндотелиальных клеток печени в прогнозировании высокой активности ХГВ был проведен ROC-анализ (рис. 2). Наиболее высокой диагностической эффективностью характеризовался Stab-1, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,95 (95% ДИ 0,91-0,98; $p < 0,001$), что соответствует отличной дискриминационной способности маркера. Оптимальное пороговое значение $\geq 24,5$ нг/мл обеспечивало чувствительность 93,1% и специфичность 90,4%, что свидетельствует о высокой информативности Stab-1 для выявления детей с прогрессиру-

ющим течением ХГВ.

Диагностическая эффективность LSECtin-Ag также была высокой. Значение площади под ROC-кривой составило $AUC=0,92$ (95% ДИ 0,87-0,96; $p < 0,001$). Оптимальный диагностический порог $\leq 2,85$ нг/мл обеспечивал чувствительность 90,3% и специфичность 84,6%. Полученные результаты подтверждают, что снижение уровня LSECtin отражает прогрессирующую дисфункцию синусоидальных эндотелиальных клеток печени и может использоваться в качестве раннего маркера усиления воспалительного-фибротических изменений.

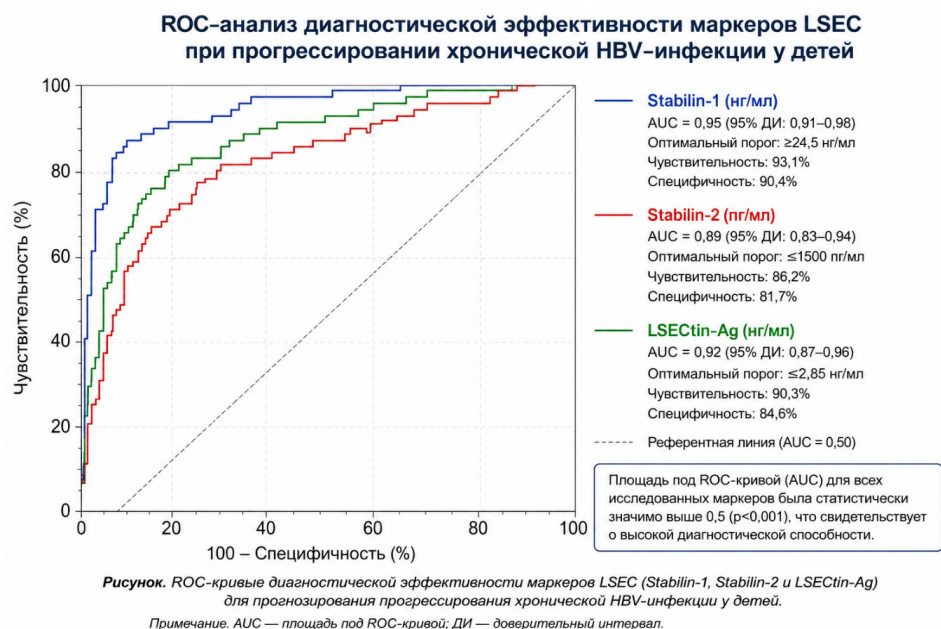


Рис. 2. ROC-анализ диагностической эффективности маркеров LSEC (Stab-1, Stab-2, LSECtin-Ag) при ХГВ у детей.

Для Stab-2 площадь под ROC-кривой составила 0,89 (95% ДИ 0,83-0,94; $p < 0,001$), что соответствует высокой диагностической точности. Наиболее информативным оказалось пороговое значение ≤ 1500 пг/мл, при котором чувствительность достигала

86,2%, а специфичность - 81,7%. Несколько меньшая диагностическая эффективность по сравнению со Stab-1, вероятно, обусловлена двухфазным характером изменения концентрации Stab-2: первоначальным компенсаторным повышением и последующим

снижением при выраженной активности заболевания вследствие истощения клиренсной функции синусоидальных эндотелиальных клеток.

Таким образом, ROC-анализ показал, что все исследованные LSEC-маркеры обладают высокой диагностической ценностью для оценки активности ХГВ у детей. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировал Stab-1 ($AUC=0,95$), за которым следовали LSECtin-Ag ($AUC=0,92$) и Stab-2 ($AUC=0,89$). Полученные результаты позволяют рассматривать Stab-1 как наиболее перспективный неинвазивный биомаркер прогрессирования хронического гепатита В у детей, тогда как совместное определение Stab-1, Stab-2 и LSECtin-Ag может повысить точность ранней диагностики дисфункции синусоидальных эндотелиальных клеток печени и

прогнозирования прогрессирования заболевания.

При клиническом анализе согласно индексу APRI, обращало внимание увеличение частоты развития прогрессирующих форм ХГВ по мере нарастания активности заболевания (рис. 3). Если у больных детей с выраженной активностью, частота прогрессирующих форм заболевания составила 89% ($APRI=1,77\pm0,44$), то у детей с умеренной активностью регистрировались только в половине случаев (51%, $APRI=0,89\pm0,08$). Наименьшая характерность прогрессирования была выявлена среди детей с минимальной активностью – 12% ($p < 0,05-0,01$ между исследуемыми группами). Таким образом, в целом 42 (46,7%) больных имели прогрессирующее течение заболевания, а 48 (53,3%) – стабильное.



Рис. 3. Частота прогрессирующих форм ХГВ у детей в зависимости от активности заболевания.

a, b, c – достоверность различий между группами: a – A/B; b – B/C; c – A/C ($p < 0,05-0,001$).

Далее, нами изучена динамика этих рецепторов в зависимости от течения (прогрессирующего и стабильного) ХГВ у детей (табл.2.). Так, все значения синусоидальных маркеров наиболее выражено проявляли себя среди больных детей с прогрессирующим течением заболевания. При этом, уровень LSection в целом был снижен, но наиболее низкие значения отмечались среди больных с прогрессирующим течением заболевания ($2,13\pm0,22$ ng/ml, $p <$

$0,001$ к группе со стабильным течением и контролю), что коррелировало с высокими значениями индекса APRI ($1,60\pm0,44$, $p < 0,001$). Как и ожидалось, LSection проявил себя как традиционный маркер дифференцированно измененного LSEC, где его линейное снижение отражало потери пористости и капилляризации синусоида со следствием формирования дисфункции микрососудов печени и прогрессии фиброза.

Таблица 2

Динамика маркеров LSEC в зависимости от течения ХГВ у детей

Маркеры LSEC	Стабильное n=48	Прогрессирующее n=42	Контроль n=60
Stabillin-1, ng/ml	$17,62\pm1,77^{**}$	$32,15\pm1,61^{*}$	$4,42\pm0,24$
Stabillin-2, pg/ml	$1826,58\pm104,25^{**}$	$1365,91\pm136,42$	$1416,13\pm78,29$
LSection, ng/ml	$3,57\pm0,46^{**}$	$2,13\pm0,22^{*}$	$6,17\pm0,77$
Индекс APRI	$0,49\pm0,06^{**}$	$1,60\pm0,44^{*}$	$0,28\pm0,02$

* - достоверность различий к группе контроля; ** - между группами сравнения ($p < 0,05-0,001$)

Уровень экспрессии Stabillin-1 достигал высоких значений до $32,15\pm1,61$ ng/ml на фоне значительного повышения индекса APRI соответственно $1,60\pm0,44$, что было выше в 3,2 раза относительно детей со стабильным течением и в более чем 5,7 раза к практически здоровым детям ($p < 0,05-0,001$).

По поводу рецептора Stabillin-2, то если сре-

ди детей со стабильным течением его экспрессия была повышена до $1826,58\pm104,25$ pg/ml ($p < 0,05$), то в случаях прогрессирующего течения его уровень хотя и снижался, но не получил статистической разницы от показателя практически здоровых детей ($1365,91\pm136,42$ pg/ml против $1416,13\pm78,29$ pg/ml, $p > 0,05$). Но в тоже время, внутригрупповой анализ

показал, что такой уровень обуславливался наличием трех категорий больных в числе прогрессирующих форм течения: с умеренным прогрессированием – 31% детей, где Stabillin-2 соответствовал высоким значениям – $2082,21 \pm 109,2$ pg/ml и, с выраженным прогрессированием – 69% детей, из которых 55,2% с тяжелым течением имели низкие средние значения Stabillin-2 на уровне $1121,63 \pm 109,2$ pg/ml и 44,8% с агрессивным течением – наиболее низкие значения – $893,8 \pm 63,46$ pg/ml, в совокупности которые статистически повлияли на общие средние значения. Рассматривая в целом, треть больных среди «прогрессирующих» имели значения > 2000 pg/ml, тогда как у двух третей больных этот уровень составлял < 1200 pg/ml.

Таким образом, динамика рецептора Stabillin2 свидетельствует о более глубокой регуляции LSEC и о возможной информативности их дифференцировки при выраженном фиброзе печени и прогрессировании заболевания. LSECtin, закономерно как маркер дифференцированного LSEC, показал снижение экспрессии, соотносимое с нарастанием патологического процесса в печени. При этом, индекс APRI также значительно повышался, подтверждая связь с повреждением печени, что свидетельствовало о надежности биомаркера в оценке не только активности патологического процесса в печени, но и как стабильного индикатора прогрессирования и повреждения синусоидально-эндотелиальной системы печени у детей с хронической HBV-инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что прогрессирование хронического гепатита В у детей сопровождается развитием дисфункции синусоидальных эндотелиальных клеток печени, которая проявляется закономерными изменениями экспрессии LSEC-ассоциированных рецепторов. Выявленное снижение уровня LSECtin-Ag указывает на нарушение иммунорегуляторной активности и функциональной целостности синусоидального эндотелия, тогда как повышение концентрации Stab-1 отражает усиление воспалительной реакции, процессы ремоделирования ткани печени и прогрессирование фиброгенеза.

Установленная двухфазная динамика Stab-2, характеризующаяся первоначальным повышением с последующим снижением его концентрации, вероятно, отражает последовательный переход от компенсаторной активации клиренсной функции LSEC к истощению их функционального потенциала по мере нарастания структурных изменений печени и формирования фиброза. По данным ROC-анализа все исследованные биомаркеры продемонстрировали высокую диагностическую эффективность при оценке прогрессирования хронической HBV-инфекции у детей. Наибольшей дискриминационной способностью обладал Stab-1 ($AUC=0,95$), далее следовали LSECtin-Ag ($AUC=0,92$) и Stab-2 ($AUC=0,89$).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности указанных маркеров для выявления пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания.

Комплексная оценка уровней LSECtin-Ag, Stab-1 и Stab-2 в сочетании с индексом APRI и показателями сдвиговолновой эластографии позволяет повысить эффективность ранней неинвазивной диагностики фиброзирующих изменений печени, своевременно стратифицировать детей по степени риска прогрессирования хронического гепатита В и совершенствовать подходы к клиническому мониторингу и выбору лечебной тактики.

Таким образом, маркеры LSECtin, Stab-1 и Stab-2 могут рассматриваться как перспективные неинвазивные индикаторы функционального состояния синусоидального эндотелия печени. Их использование расширяет возможности раннего выявления прогрессирования хронической HBV-инфекции у детей и создает предпосылки для внедрения персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию течения заболевания и оптимизации ведения пациентов в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольнец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(4):47-60. <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/1200>
2. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection (2024 update). J Hepatol. 2024;81(2):373-462. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(25\)00174-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(25)00174-6/fulltext)
3. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(6):466-476. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982722/>
4. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S., et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. J Hepatol. 2013;59(4):814-829. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707367/>
5. Jonas M.M., Lok A.S., McMahon B.J., et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016;63(1):307-318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566163/>
6. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2024 hepatitis B guidance. Hepatology. 2024;79(2):440-521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/>
7. Lee C.K., Mitchell P.D., Raza R., et al. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults. J Pediatr. 2018;198:84-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/>

- ncbi.nlm.nih.gov/29685617/
8. Fitzpatrick E., Quaglia A., Vimalasvaran S., et al. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:72-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922372/>
 9. Bertolotti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol.* 2016;64:S71-S83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084039/>
 10. Lucifora J., Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA – The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol.* 2016;64:S41-S48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084036/>
 11. Maini M.K., Gehring A.J. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S60-S70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084038/>
 12. World Health Organization. Hepatitis B. Fact Sheet. Updated September 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
 13. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: WHO; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
 14. Хронический гепатит В у детей : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2025. – URL: medelement.com (дата обращения: 22.09.2026).
 15. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096267/>
 16. Canbay A., Taimr P., Torok N., et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest.* 2003;83(5):655-663. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12746475/>
 17. Shetty S., Lalor P.F., Adams D.H. Liver sinusoidal endothelial cells – gatekeepers of hepatic immunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(9):555-567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844586/>
 18. Poisson J, et al. Liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *J Hepatol.* 2023. <https://e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2024.0022>
 19. Hammoutene A, Rautou PE. Biology of liver sinusoidal endothelial cells. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(25\)02568-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(25)02568-1/fulltext)
 20. Ramachandran P, et al. Liver fibrosis and endothelial dysfunction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827824001521>
 21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive liver tests. *J Hepatol.* 2024. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2021/06/EASL-Clinical-Practice-Guidelines-on-non-invasive-tests-for-evaluation-of-liver-disease-severity-and-prognosis-%E2%80%93-2021-update.pdf>
-