

## ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА И БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ

Жужула А. А.<sup>1</sup>,  
Курбатова О. В.<sup>1</sup>,  
Петричук С. В.<sup>1</sup>,  
Фисенко А. П.<sup>1</sup>,  
Сновская М. А.<sup>1</sup>,  
Мовсисян Г. Б.<sup>1</sup>,  
Потапов А. С.<sup>1,2</sup>,  
Семикина Е. Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет).

**LABORATORY CRITERIA FOR IMPROVING THE DIAGNOSIS OF  
AUTOIMMUNE HEPATITIS AND WILSON'S DISEASE IN CHILDREN**

Zhuzhula A. A. <sup>a</sup>,  
Kurbatova O. V. <sup>a</sup>,  
Petrichuk S. V. <sup>a</sup>,  
Fisenko A. P. <sup>a</sup>,  
Snovskaya M. A. <sup>a</sup>,  
Movsisyan G. B. <sup>a</sup>,  
Potapov A. S. <sup>a, b</sup>,  
Semikina E. L. <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> FSAU "NMIC of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<sup>b</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

## Резюме

Определение лабораторных критериев для совершенствования дифференциальной диагностики детей с аутоиммунным гепатитом (АИГ) и болезнью Вильсона (БВ) является актуальным в педиатрии. Одним из критериев постановки диагноза АИГ является повышение титров антинуклеарного фактора (АНФ) в сыворотке крови. Описаны случаи, когда БВ может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита (АИГ) с выявлением неспецифических аутоантител, что затрудняет дифференциальную диагностику. Цель исследования – выявить особенности определения антинуклеарного фактора на клеточной линии Hep-2 и специфических аутоантител с использованием тройного субстрата у детей с аутоиммунным гепатитом и болезнью Вильсона. Материалы и методы: Обследовано 62 ребенка с БВ и 28 детей с АИГ. Определяли антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной линии HEp-2 (клетки аденокарциномы гортани человека, ANA-HEp-2, AESKUSLIDES®, Германия) и специфические аутоантитела с использованием тройного субстрата, полученного от грызунов, который включает образцы тканей почки, печени и желудка (LKS Mouse, separated, Германия) с помощью реакции непрямой флюоресценции с использованием автоматического анализатора HELIOS® (Германия). Результаты: Проведенный анализ выявил положительные результаты исследования АНФ у 15 детей из 62 (24%) с БВ. Положительные результаты АНФ получены у 26 детей из 28 (93%) с АИГ, достоверно чаще АНФ выявляется у детей с АИГ по сравнению с БВ. При исследовании специфических аутоантител с использованием тройного субстрата были выявлены положительные результаты у 34 детей с БВ (55%) и у 26 детей с АИГ (93%), достоверно чаще специфические аутоантитела на тройном субстрате выявляются у детей с АИГ ( $p < 0,001$ ), чем у детей с БВ. Заключение: при обследовании ребенка с подозрением на АИГ при выявлении гомогенного типа свечения на клеточной линии HEp-2 и при комбинации различных типов свечения на тройном субстрате нельзя исключать наличие у пациентов БВ.

**Ключевые слова:** дети, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, антинуклеарный фактор на клеточной линии Hep-2, тройной субстрат LKS Mouse, аутоантитела к микросомам печени и почек 1 типа (LKM-1), аутоантитела к гладким мышцам (ASMA), аутоантитела к митохондриям (AMA), аутоантитела к париетальным клеткам желудка (PCA).

### **Abstract**

The definition of laboratory criteria for improving the differential diagnosis of children with autoimmune hepatitis (AIH) and Wilson's disease (WD) is relevant in pediatrics. One of the criteria for the diagnosis of AIH is an increase in the titers of the antinuclear factor (ANF) in the blood serum. Cases have been described when WD can clinically occur as autoimmune hepatitis (AIH) with the detection of non-specific autoantibodies, which complicates differential diagnosis. The aim of the study was to identify the features of the determination of antinuclear factor on the Hep-2 cell line and specific autoantibodies using a triple substrate in children with autoimmune hepatitis and WD. Materials and methods: 62 children with WD and 28 children with AIH were examined. ANF was determined on the HEp-2 cell line (ANA-HEp-2, AESKUSLIDES®, Germany) and specific autoantibodies using a triple substrate obtained from rodents, which includes samples of kidney, liver and stomach tissues (LKS Mouse, Germany) using indirect fluorescence reactions using an automatic analyzer HELIOS® (Germany). Results: The analysis revealed positive results of the ANF study in 15 out of 62 (24%) children with WD. Positive ANF results were obtained in 26 out of 28 children (93%) with AIH, significantly more often ANF is detected in children with AIH compared with WD. The study of specific autoantibodies using a triple substrate revealed positive results in 34 children with WD (55%) and 26 children with AIH (93%), significantly more often specific autoantibodies on the triple substrate are detected in children with AIH ( $p < 0.001$ ) than in children with WD. Conclusion: when examining a child with suspected AIH, when a homogeneous type of luminescence is detected on the HEp-2 cell line and with a combination of different types of luminescence on a triple substrate, the presence of WD in patients cannot be excluded.

**Keywords:** children, autoimmune hepatitis, Wilson's disease, antinuclear factor on the Hep-2 cell line, triple substrate LKS Mouse, autoantibodies to liver and kidney microsomes type 1 (LKM-1), autoantibodies to smooth muscles (ASMA), autoantibodies to mitochondria (AMA), autoantibodies to gastric parietal cells (PCA).

## 1 Введение

2 Заболевания печени – группа наследственных и приобретенных  
 3 заболеваний с разнообразной клинической картиной [9]. К одним из  
 4 распространенных заболеваниям печени у детей относят аутоиммунный  
 5 гепатит (АИГ), болезнь Вильсона (БВ) и другие.

6 Болезнь Вильсона-Коновалова (БВ) – тяжелое редкое наследственное  
 7 заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди и  
 8 избыточным накоплением меди в различных органах и тканях, что приводит к  
 9 сочетанному поражению преимущественно паренхиматозных органов  
 10 (печень) и центральной нервной системы (в чечевицеобразных ядрах, в  
 11 подкорковых ядрах и в коре головного мозга) [4, 9, 10]. Распространенность  
 12 БВ колеблется от 1:30 000 до 1:100 000 человек [8, 10]. Чаще болезнь  
 13 встречается у мужчин, чем у женщин [10].

14 БВ вызвана мутацией в гене *ATP7B*, который кодирует  
 15 трансмембранную АТФазу, транспортирующую медь, из-за чего избыточно  
 16 накапливается медь в гепатоцитах, разрушая их и повышая концентрацию  
 17 свободной меди в сыворотке крови и увеличенной экскреции меди с мочой [4,  
 18 9, 10, 11].

19 БВ у детей отличается широким полиморфизмом клинической  
 20 симптоматики: дебют заболевания начинается с поражением печени в 5-18 лет  
 21 (40-45% случаев), в 30% случаев – с развитием неврологических и  
 22 психических расстройств [4, 9]. БВ является трудно диагностируемым  
 23 заболеванием печени из-за длительного латентного течения, особенно на  
 24 начальных этапах заболевания [8]. Поэтому актуальным является изучение  
 25 пациентов детского возраста с патологией печени неуточненной этиологии  
 26 для подтверждения/исключения БВ[8].

27 Описаны случаи, когда БВ может клинически протекать по типу  
 28 аутоиммунного гепатита (АИГ) с выявлением неспецифических аутоантител,  
 29 что затрудняет дифференциальную диагностику, при этом не исключает  
 30 аутоиммунный компонент в патогенезе БВ [4]. Описаны случаи обнаружения  
 31 антитела к микросомам печени и почек 1 типа (ЛКМ-1) у пациентов с БВ после  
 32 эпизодов отторжения трансплантатов печени [7]. Тем не менее, частота  
 33 выявления наличия специфических аутоантител при БВ не изучена, поэтому  
 34 следует проявлять настороженность при дифференциальной диагностике  
 35 печеночной формы БВ и АИГ [13].

36 АИГ - тяжелое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание  
 37 печени неизвестной этиологии, характеризующееся продукцией аутоантител к  
 38 собственным гепатоцитам [1, 3, 7, 14]. АИГ является редким заболеванием, его  
 39 распространенность в Европе и США колеблется 3-17 случаев на 100 000  
 40 человек [3]. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ  
 41 составляет 2%, лица женского пола болеют чаще [1].

42 В развитии АИГ одной из основных причин является нарушение  
 43 иммунотолерантности организма у генетически предрасположенных лиц [1,  
 44 3]. Нарушения в иммунной системе могут проявляться дефектом функции

45 регуляторных Т-клеток и наличием аутоантител в крови [1, 3]. Аутоантитела  
 46 фиксируются на мембране гепатоцитов, способствуя их разрушению  
 47 собственными лимфоцитами [1, 3].

48 Одним из критериев постановки диагноза АИГ является повышение  
 49 титров антинуклеарного фактора (АНФ) в сыворотке крови [1]. У детей в  
 50 зависимости от выявленных аутоантител классифицируют 2 типа АИГ: АИГ 1  
 51 типа, при котором выявляются специфические аутоантитела к гладкой  
 52 мускулатуре (ASMA) и/или АНФ и АИГ 2 типа, при котором выявляются  
 53 специфические антитела к микросомам печени и почек 1 типа (LKM-1), и/или  
 54 антитела к цитозольному антигену печени 1 типа (LC-1) [1, 3, 7]. АИГ 2 типа  
 55 составляет 3-4% от всех случаев АИГ [1, 3]. Антитела к печеночному  
 56 растворимому антигену (SLA) – аутоантитела, которые специфичны и  
 57 обладают высокой диагностической значимостью при любом типе АИГ [1].

58 Определение лабораторных критериев для совершенствования  
 59 дифференциальной диагностики детей с АИГ и БВ является актуальным в  
 60 педиатрии.

61 **Цель исследования** – выявить особенности определения  
 62 антинуклеарного фактора на клеточной линии Нер-2 и специфических  
 63 аутоантител с использованием тройного субстрата у детей с аутоиммунным  
 64 гепатитом и болезнью Вильсона.

## 65 2 Материалы и методы

66 В исследование было включено 62 ребенка с БВ и 28 детей с АИГ,  
 67 находившиеся на обследовании в гастроэнтерологическом отделении в ФГАУ  
 68 «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

69 Всем детям определяли антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной  
 70 линии Нер-2 (клетки аденокарциномы гортани человека) с помощью реакции  
 71 непрямой флюоресценции (РНИФ, AESKUSLIDES® ANA-Нер-2, Германия)  
 72 с использованием автоматического анализатора HELIOS® (AESKU.GROUP,  
 73 Германия). [2]. Данное исследование является «золотым стандартом»  
 74 лабораторной диагностики выявления аутоантител в сыворотке крови [2, 3, 4].  
 75 Результат анализа представляет собой информацию о конечной титре и типе  
 76 свечения ядра и цитоплазмы клеток Нер-2 [3]. Отрицательными значениями  
 77 считали титры АНФ <1/160, при титре 1/160 ответ считали низко-позитивным,  
 78 1/320–1/640 — умеренно-позитивным, 1/1280 и выше — высоко-позитивным  
 79 [3]. Любой из выявленных типов свечений АНФ мы принимали за  
 80 положительный результат [3].

81 Всем детям определяли специфические аутоантитела с использованием  
 82 тройного субстрата, полученного от грызунов, который включает образцы  
 83 тканей почки, печени и желудка (AESKUSLIDES® LKS Mouse, separated,  
 84 Германия). Метод основан на РНИФ и позволяет выявить аутоантитела к  
 85 микросомам печени и почек 1 типа (LKM-1), к гладким мышцам (ASMA), к  
 86 митохондриям (АМА), к париетальным клеткам желудка (РСА) [3]. Примеры  
 87 типов свечения для выявления аутоантител с использованием тройного  
 88 субстрата представлены на рисунке 1.

89           Статистическая обработка проводилась в программе Microsoft Excel 2010  
 90 с расчетом ошибки среднего для доли варианта и достоверности по t-  
 91 критерию.

### 92 **3 Результаты и обсуждения**

93           Проведенный анализ выявил положительные результаты исследования  
 94 АНФ у 15 детей из 62 (24%) с БВ. Из них у 10 детей был низко-позитивный  
 95 титр (1/160 – 16%), у 4 детей – умеренно-позитивный титр (1/320-640 – 6%), у  
 96 1 ребенка – высоко-позитивный титр (1/2560 – 2%). Положительные  
 97 результаты АНФ получены у 26 детей из 28 (93%) с АИГ. Из них у 5 детей был  
 98 низко-позитивный титр (18%), у 10 детей – умеренно-позитивный титр (36%),  
 99 у 11 детей – высоко-позитивный титр (1/1280-5120 - 39%). Таким образом  
 100 получено, что достоверно чаще АНФ выявляется у детей с АИГ по сравнению  
 101 с БВ ( $p < 0,001$ ; табл.1).

102           Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что титры  
 103 свечения АНФ выше при АИГ, чем при БВ, согласуются с данными  
 104 литературы [3, 4]. Сообщения о выявлении аутоантител при БВ у детей,  
 105 представленные клиническими случаями, подтверждаются нашими данными,  
 106 полученными на большой выборке [4, 9].

107           При анализе типов свечения АНФ у детей с БВ чаще встречались:  
 108 гомогенный (33%), гранулярный (27%) и комбинации типов свечения,  
 109 преимущественно гомогенного и цитоплазматического (13%) (табл.1). У детей  
 110 с АИГ чаще встречались комбинации типов свечения, преимущественно  
 111 гомогенного и цитоплазматического (62%), тогда как гомогенный и  
 112 гранулярный типы свечения выявлялись в 12% случаев каждый.

113           Сравнительный анализ типов свечения АНФ у детей с БВ и АИГ показал,  
 114 что при БВ достоверно чаще встречаются гомогенный ( $p < 0,02$ ) тип свечения.  
 115 Однако, различные комбинации типов свечения достоверно чаще встречаются  
 116 при АИГ ( $p < 0,001$ ).

117           Сопоставление полученных данных о преобладающих типах свечения  
 118 АНФ у детей при БВ частично согласуется с данными литературы о выявлении  
 119 преимущественно гранулярного типа свечения, а также гомогенного и  
 120 комбинации гомогенного и цитоплазматического типов свечения [4].

121           При исследовании специфических аутоантител с использованием  
 122 тройного субстрата были выявлены положительные результаты у 34 детей с  
 123 БВ (55%) и у 26 детей с АИГ (93%). У детей с БВ чаще выявлялись антитела к  
 124 АМА в 41%, к ASMA в 18%, а также к комбинациям типам свечения,  
 125 преимущественно к АМА и ASMA – 26%. У детей с АИГ чаще выявлялись  
 126 антитела к ASMA – 54%, к АМА – 23%, к LKM-1 - 12%. Анализ данных  
 127 показал, что достоверно чаще специфические аутоантитела на тройном  
 128 субстрате выявляются у детей с АИГ ( $p < 0,001$ ), чем у детей с БВ.

129 Сравнительный анализ типов свечения специфических аутоантител на  
130 тройном субстрате у детей с БВ и АИГ показал, что при БВ достоверно чаще  
131 выявляются комбинации разных типов свечения специфических аутоантител  
132 ( $p < 0,001$ ), а при АИГ достоверно чаще встречаются антитела к ASMA  
133 ( $p < 0,001$ ).

134 Аутоантитела у детей с БВ выявляются в 55% случаев, хотя для них  
135 характерны менее низко-позитивные титры свечения, как на клеточной линии  
136 HEp-2, так и на тройном субстрате. Аутоантитела у детей с БВ чаще  
137 выявляются на тройном субстрате, чем на линии HEp-2, в связи с тем, что  
138 учитываются более низкие титры свечения образца, включая титры 1/20.

139 Полученные результаты выявления аутоантител у детей с АИГ и БВ  
140 согласуются с данными литературы о повышении содержания  
141 провоспалительных Th17-лимфоцитов, что характерно для аутоиммунных  
142 заболеваний [4, 5].

143 В настоящий момент продолжается поиск дополнительных  
144 специфических маркеров для лабораторной диагностики АИГ и других  
145 заболеваний печени. Потенциальным маркером может являться  
146 полиреактивный IgG [12].

#### 147 **4 Заключение**

148 Таким образом, при обследовании ребенка с подозрением на АИГ при  
149 выявлении гомогенного типа свечения на клеточной линии HEp-2 и при  
150 комбинации различных типов свечения на тройном субстрате нельзя  
151 исключать наличие у пациентов БВ.

ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика типов свечения у детей при БВ и АИГ.

**Table 1.** Comparative characteristics of the types of luminescence in children with WD and AIH.

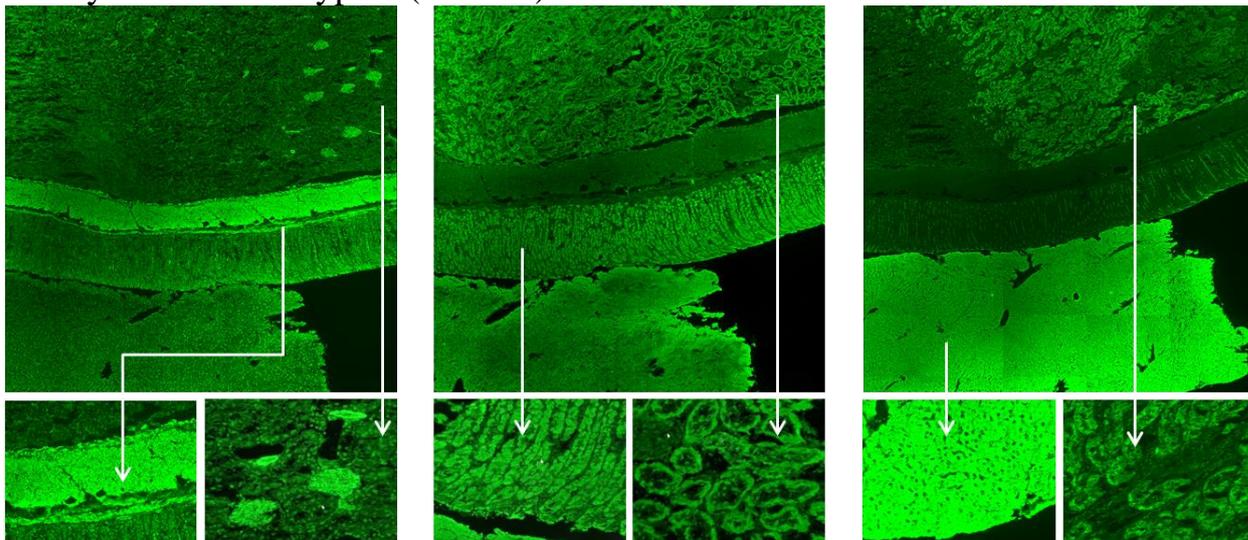
Типы свечения/ <i>Types of glow</i>	БВ (n, %)/ <i>WD</i>	АИГ (n, %)/ <i>AIH</i>	Достоверные различия, p <i>Significant difference, p</i>
<i>АНФ на клеточной линии Нер-2/ ANF on the Нер-2 cell line</i>			
Гомогенный (h)/ <i>Homogeneous</i>	5; 33%±5,9	3; 12%±6,1	p<0,02
Гранулярный (sp)/ <i>Speckled</i>	4; 27%±5,6	3; 12%±6,1	-
Цитоплазматический (cytopl)/ <i>Cytoplasmic</i>	1; 6,5%±3,1	-	-
Центромерный (centr)/ <i>Centromere</i>	1; 6,5%±3,1	-	-
Смешанный/ <i>Mixed</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• h+cytopl</li> <li>• h+sp+cytopl</li> <li>• nucl+cytopl</li> <li>• sp+cytopl</li> <li>• h+sp</li> </ul>	4; 27%±5,6 2; 13%±4,3 1; 7%±3,2 1; 7%±3,2 - -	20; 76%±8 16; 62%±9,2 1; 3,5%±3,5 - 2; 7%±4,8 1; 3,5%±3,5	p<0,001
Всего/ <i>Total</i>	15; 24%±5,4	26; 93%±4,8	p<0,001
<i>Определение специфических аутоантител на тройном субстрате/ Determination of specific autoantibodies on a triple substrate</i>			
ASMA	6; 18%±4,9	14; 54%±9,4	p<0,001
AMA	14; 41%±6,2	6; 23%±8	-
LKM-1	-	3; 12%±6,1	-

PCA	1; 3%±2,2	1; 4%±3,7	-
Смешанный / <i>Mixed</i> :	13; 38%±6,1	2; 7%±4,8	p<0,001
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMA+ASMA</li> <li>• AMA+PCA</li> <li>• ASMA+PCA</li> <li>• LKM-1+PCA</li> <li>• ASMA+ LKM-1</li> </ul>	9; 26%±5,6	-	
	2; 6%±3	-	
	1; 3%±2,2	-	
	1; 3%±2,2	-	
	-	2; 7%±4,8	
Всего/ <i>Total</i>	34; 55%±6,32	26; 93%±4,8	p<0,001

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** А<sub>1,2</sub>- аутоантитела к гладким мышцам (ASMA), В- к митохондриям (АМА), В<sub>1</sub> - к париетальным клеткам желудка (РСА), С - аутоантитела к микросомам печени и почек 1 типа (LKM-1).

**Figure 1.** A<sub>1,2</sub> - autoantibodies to smooth muscles (ASMA), В - to mitochondria (АМА), В<sub>1</sub> - to parietal cells of the stomach (РСА), С - autoantibodies to liver and kidney microsomes type 1 (LKM-1).



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Жужула Анастасия Андреевна** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии;

адрес: 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1;

телефон: 89105623083;

e-mail: [anas-zh@inbox.ru](mailto:anas-zh@inbox.ru)

**Zhuzhula Anastasia Andreevna** – Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology;

address: 2, b.1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991;

telephone: 89105623083;

e-mail: [anas-zh@inbox.ru](mailto:anas-zh@inbox.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Курбатова О.В.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии;

**Kurbatova O.V.** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology;

**Петричук С.В.** – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ;

**Petrichuk S.V.** - PhD, DM (Biology), Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health;

**Фисенко А.П.** – д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России;

**Fisenko A.P.** – PhD, Professor, Director of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

**Сновская М.А.** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии;

**Snovskaya M.A.** – Candidate of Medical Sciences, Leading researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology;

**Мовсисян Г.Б.** - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия;

**Movsisyan G.B.** - Ph.D. (Medicine), Senior Researcher of the Laboratory of Rare Hereditary Diseases, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Russian Journal of Immunology (Russia)

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

**Потапов А.С.** - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий гастроэнтерологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

**Potapov A.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Scientist, Laboratory of scientific foundations of pediatric gastroenterology and hepatology, Head of Gastroenterology Department, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation;

**Семикина Е.Л.** - д.м.н., руководитель лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

**Semikina Elena L.** - PhD, MD (Medicine), Head Laboratory department, National Medical Research Center of Children's Health;

Moscow, Russian Federation;

professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ  
ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА И БОЛЕЗНИ  
ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ

LABORATORY CRITERIA FOR IMPROVING THE DIAGNOSIS OF  
AUTOIMMUNE HEPATITIS AND WILSON'S DISEASE IN CHILDREN

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

АУТОАНТИТЕЛА У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ И  
БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА

AUTOANTIBODIES IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS AND  
WILSON'S DISEASE

**Ключевые слова:** дети, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, антинуклеарный фактор на клеточной линии Hep-2, тройной субстрат LKS Mouse, аутоантитела к микросомам печени и почек 1 типа (LKM-1), аутоантитела к гладким мышцам (ASMA), аутоантитела к митохондриям (AMA), аутоантитела к париетальным клеткам желудка (PCA).

**Keywords:** children, autoimmune hepatitis, Wilson's disease, antinuclear factor on the Hep-2 cell line, triple substrate LKS Mouse, autoantibodies to liver and kidney microsomes type 1 (LKM-1), autoantibodies to smooth muscles (ASMA), autoantibodies to mitochondria (AMA), autoantibodies to gastric parietal cells (PCA).

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 1.

15.05.2025

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Григорьев КИ, Выхристюк ОФ (2022). Аутоиммунный гепатит у детей. Лечебное дело, (3-4), 4-13.	Grigoriev KI, Vykhristyuk OF (2022). Autoimmune hepatitis in children. Lechebnoe delo = The Journal of General Medicine, (3-4), 4-13.	doi.:10.24412/2071-5315-2022-12913

2	Жужула А.А., Курбатова О.В., Сновская М.А., Фисенко А.П., Петричук С.В., Коноплева Т.Н., Семикина Е.Л. Специфические антинуклеарные антитела при разных типах свечения антинуклеарного фактора на клеточной линии Нер-2 у детей с аутоиммунными заболеваниями // Российский иммунологический журнал. - 2025. - Т. 28. - №2. - С. 247-254.	Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Snovskaya M.A., Fisenko A.P., Petrichuk S.V., Konopleva T.N., Semikina E.L. Specific antinuclear antibodies in different fluorescence patterns of antinuclear factor on the HEp-2 cell line in children with autoimmune diseases // Russian Journal of Immunology. - 2025. - Vol. 28. - N. 2. - P. 247-254.	doi: 10.46235/1028-7221-17038-SAA
---	---	--	-----------------------------------

3	<p><a href="#">Жужула А.А., Курбатова О.В., Петричук С.В., Парахина Д.В., Сновская М.А., Мовсисян Г.Б., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фисенко А.П. Диагностическая значимость определения антинуклеарных антител у детей с аутоиммунным гепатитом. Аллергология и Иммунология в Педиатрии. 2024;(1):36-40.</a></p>	<p><a href="#">Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Parakhina D.V., Snovskaya M.A., Movsisyan G.B., Semikina E.L., Potapov A.S., Fisenko A.P. Diagnostic significance of the determination of antinuclear antibodies in children with autoimmune hepatitis. Allergology and Immunology in Paediatrics. 2024;(1):36-40.</a></p>	<p><a href="https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40">https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40</a></p>
4	<p>Курбатова О.В., Жужула А.А., Лапин С.В., Сновская М.А., Козлова Д.И., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Кузнецова Д.А., Мовсисян Г.Б., Комарова А.Д., Радыгина Т.В., Гуслев А.Б., Холопова И.В., Семикина Е.Л., Макарова С.Г., Потапов А.С., Фисенко А.П. Антинуклеарные антитела у детей с болезнью Вильсона. Аллергология и</p>	<p>Kurbatova O.V., Zhuzhula A.A., Lapin S.V., Snovskaya M.A., Kozlova D.I., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kuznetsova D.A., Movsisyan G.B., Komarova A.D., Radygina T.V., Guslev A.B., Kholopova I.V., Semikina E.L., Makarova S.G., Potapov A.S., Fisenko A.P. Antinuclear antibodies in</p>	<p><a href="https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52">https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52</a></p>

	Иммунология в Педиатрии. 2024;(1):48-52.	children with Wilson's disease. Allergology and Immunology in Paediatrics. 2024;(1):48-52.	
5	Курбатова О. В., Мовсисян Г. Б., Петричук С. В. [и др.] Показатели клеточного иммунитета и метаболизм лимфоцитов у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа при разных стадиях фиброза печени // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2024. – № 2. – С. 75-83.	Kurbatova O. V., Movsesyan G. B., Petrichuk S. V. [et al.] Indicators of cellular immunity and lymphocyte metabolism in children with type I autoimmune hepatitis at different stages of liver fibrosis // Immunopathology, allergology, infectology. - 2024. – No. 2. – pp. 75-83.	DOI 10.14427/jipai.2024.2.75. – EDN ROMCSW.
6	Курбатова ОВ, Мовсисян ГБ, Петричук СВ, Парахина ДВ, Демьянов ДС, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Семикина ЕЛ, Потапов АС, Фрейдлин ЕВ. Информативность лабораторных маркеров в	Kurbatova OV, Movsisyan GB, Petrichuk SV, Parakhina DV, Demyanov DS, Kuptsova DG, Radygina TV, Semikina EL, Potapov AS, Freidlin EV. Informative value of	<a href="https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55">https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55.</a>

	оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 1: 53–55.	laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis. Allergology and Immunology in Paediatrics. 2023; (1): 53–55. (In Russ.)	
7	Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита // J of Hepatol. Русское издание. — 2015. — Vol.63, № 5. — P. 111–150.	EASL recommendations for the treatment of autoimmune hepatitis. J of Hepatol. Russian edition. 2015, Vol. 63, No. 5, pp. 111–150.]	<a href="https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2015-AIH_RU.pdf">https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2015-AIH_RU.pdf</a>
8	Союз педиатров России Федеральные клинические рекомендации «Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) 2014 г. <a href="https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/376_3">https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/376_3</a>	Russian Union of Pediatricians Federal Clinical Guidelines "Copper metabolism Disorders (Wilson's disease) 2014	<a href="https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/376_3">https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/376_3</a>

9	Фисенко А.П., Сурков А.Н., Потапов А.С. Болезнь Вильсона у детей. М: НМИЦ здоровья детей, 2019. — С. 84	Fisenko AP, Surkov AN, Potapov AS. Wilson's disease in children. M: National Medical Research Center for Children's Health, 2019. — P.84. (In Russ.)	<a href="https://nczd.ru/wp-content/uploads/2023/07/bol-vilson-2019-1.pdf">https://nczd.ru/wp-content/uploads/2023/07/bol-vilson-2019-1.pdf</a>
10	Циммерман Я.С. Болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия. Клиническая медицина. 2017; 4: 310–315.	Zimmerman JS. Wilson's disease — hepatocerebral dystrophy. Clinical medicine. 2017; 4: 310–315. (In Russ.)	<a href="http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-310-315">http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-310-315</a> .
11	Юсупов, Ф.А. Болезнь Вильсона-Коновалова: обзор литературы и случай из практики / Ф. А. Юсупов, А. А. Юлдашев // Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 194-210. –	Yusupov, F.A. Wilson-Konovalov disease: case practices do not decrease literature review / F. A. Yusupov, A. A. Yuldashev // Bulletin of the Practice of Science of the Year. – 2023. – Vol. 9, No. 3. – pp. 194-210. –	DOI 10.33619/2414-2948/88/22. – EDN PSTZYU.

12		Engel B, Diestelhorst J, Hupa-Breier KL, Kirchner T, Henjes N, Loges S, Yuksel M, Janczyk W, Lalanne C, Zachou K, Oo YH, Gournay J, Pape S, Drenth JPH, Renand A, Dalekos GN, Muratori L, Socha P, Ma Y, Arikan C, Baumann U, Manns MP, Wedemeyer H, Junge N, Jaeckel E, Taubert R. Detection of polyreactive immunoglobulin G facilitates diagnosis in children with autoimmune hepatitis. <i>Hepatol Int.</i> 2024 Aug;18(4):1214-1226.	doi: 10.1007/s12072-024-10695-1.
----	--	---	----------------------------------

13		Gromadzka G, Czerwińska J, Krzemińska E, Przybyłkowski A, Litwin T. Wilson's Disease- Crossroads of Genetics, Inflammation and Immunity/Autoimmunity: Clinical and Molecular Issues. Int J Mol Sci. 2024 Aug 20;25(16):9034.	doi: 10.3390/ijms25169034.
14		Klotz W, Herold M. How to test antinuclear antibodies to diagnose autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2023 Nov; 79(5):e206-e207.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.006">https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.006</a>