 10.46235/1028-7221-17547-FMA

МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Курбатова О. В. [1],
Мовсисян Г. Б. [1],
Радыгина Т. В. [1],
Фисенко А. П. [1],
Коняшин М. В. [1],
Жужула А. А. [1],
Сновская М. А. [1],
Фрейдлин Е. В. [1],
Кулебина Е. В. [1],
Семикина Е. Л. [1, 2],
Потапов А. С. [1, 2],
Петричук С. В. [1]

[1] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ
[2] ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет)

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17547-FMA

FIBROGENESIS MARKERS AND CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS DEPENDING ON THERAPY EFFECTIVENESS

Kurbatova O. V. [a],
Movsisyan G. B. [a],
Radygina T. V. [a],
Fisenko A. P. [a],
Konyashin M. V. [a],
Zhuzhula A. A. [a],
Snovskaya M. A. [a],
Freydlin E. V. [a],
Kulebina E. V. [a],
Semikina E. L. [a, b],
Potapov A. S. [a, b],
Petrichuk S. V. [a]

[a] National Medical Research Center for Children's Health
[b] I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Резюме

Аутоиммунный гепатит (АИГ) у детей характеризуется высокой воспалительной активностью и риском быстрого прогрессирования фиброза печени, однако особенности динамики маркеров фиброгенеза и цитокинового профиля на фоне терапии изучены недостаточно. Цель исследования — оценить изменения маркеров фиброзирования и цитокинового профиля у детей с АИГ в зависимости от эффективности терапии и определить их прогностическую значимость.

В исследование включены 48 детей с АИГ (Me возраста 11,6 [7,9;16,0] лет). Оценка стадии фиброза печени проводилась до начала терапии глюкокортикостероидами и через 6 месяцев лечения по шкале METAVIR (F0-F4). В зависимости от динамики фиброза пациенты были разделены на группы с хорошим эффектом терапии, у которых наблюдался регресс фиброза (ХЭ, n=22) и с недостаточным эффектом терапии, все пациенты этой группы до и после терапии имели стадию фиброза F4 (НЭ, n=26). В сыворотке крови определяли уровни CTGF, VEGF, TGF-β1, PDGF-BB, гиалуроновой кислоты (HA) методом ИФА и 14 цитокинов с помощью мультиплексного анализа набора реагентов ProcartaPlex (Invitrogen, США) на мультиплексном анализаторе QuattroPlex Lab (Айвок, Россия).

У пациентов с ХЭ отмечалось достоверное снижение уровня HA ($p<0,001$), повышение TGF-β1 ($p<0,001$) и снижение IL-10 ($p=0,006$). В группе НЭ сохранялись признаки иммуновоспалительной активности, сопровождавшиеся повышением IL-1α и более высоким уровнем IL-21 через 6 месяцев терапии ($p<0,001$). Наиболее высокой прогностической информативностью обладали PDGF-BB до начала терапии (AUC=0,876), IL-21 через 6 месяцев лечения (AUC=0,867), TGF-β1 (AUC=0,825) и HA (AUC=0,762). Полученные данные показывают, что у детей с АИГ процессы фиброзирования печени имеют неодинаковую динамику и ассоциированы не только с классическими маркерами образования внеклеточного матрикса, но и с особенностями цитокинового профиля.

Комплексная оценка маркеров фиброгенеза и цитокинового профиля может рассматриваться как перспективный неинвазивный подход к прогнозированию динамики фиброза и эффективности терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, дети, фиброз печени, цитокины, IL-21, TGF-β1, PDGF-BB, гиалуроновая кислота, фиброгенез, неинвазивные маркеры.

Abstract

Autoimmune hepatitis (AHH) in children is characterized by high inflammatory activity and the risk of rapid progression of liver fibrosis, however, the dynamics of fibrogenesis markers and cytokine profile during therapy have not been sufficiently studied. The aim of the study was to evaluate changes in fibrosis markers and cytokine profile in children with AH depending on the effectiveness of therapy and to determine their prognostic significance.

The study included 48 children with AH (Me age 11.6 [7.9;16.0] years). The stage of liver fibrosis was assessed before the start of glucocorticosteroid therapy and after 6 months of treatment according to the METAVIR scale (F0-F4). Depending on the dynamics of fibrosis, patients were divided into groups with a good effect of therapy, who had regression of fibrosis (HE, n=22) and with insufficient effect of therapy, all patients in this group had stage F4 fibrosis before and after therapy (HE, n=26). The levels of CTGF, VEGF, TGF-β1, PDGF-BB, hyaluronic acid (HA) in blood serum were determined by ELISA. 14 cytokines using were determined by a multiplex analysis of a ProcartaPlex reagent kit (Invitrogen, USA) on a QuattroPlex Lab multiplex analyzer (Ivok, Russia).

In patients with CE, there was a significant decrease in HA levels ($p<0.001$), an increase in TGF-β1 ($p<0.001$), and a decrease in IL-10 ($p=0.006$). In the NE group, signs of immuno-inflammatory activity persisted, accompanied by an increase in IL-1a and a higher level of IL-21 after 6 months of therapy ($p<0.001$). PDGF-BB before the start of therapy (AUC=0.876), IL-21 after 6 months of treatment (AUC=0.867), TGF-β1 (AUC=0.825) and HA (AUC=0.762) had the highest prognostic informative value. The data obtained show that in children with AH, the processes of liver fibrosis have different dynamics and are associated not only with classical markers of extracellular matrix formation, but also with cytokine profile features.

A comprehensive assessment of fibrogenesis markers and cytokine profile can be considered as a promising noninvasive approach to predicting the dynamics of fibrosis and the effectiveness of therapy.

Keywords: autoimmune hepatitis, children, liver fibrosis, cytokines, IL-21, TGF-β1, PDGF-BB, hyaluronic acid, fibrogenesis, non-invasive markers.

1 Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой прогрессирующее хроническое заболевание печени, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением гепатоцитов, высокой биохимической активностью и риском быстрого формирования фиброза и цирроза печени. Несмотря на эффективность современной иммуносупрессивной терапии, у части пациентов сохраняется воспалительная активность в ткани печени и не наблюдается регресс фиброзирования даже при достижении биохимического ответа. Это определяет необходимость поиска неинвазивных маркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность терапии на различных этапах наблюдения [1; 9].

Одним из центральных медиаторов печеночного фиброгенеза является трансформирующий фактор роста β1 (transforming growth factor β1, TGF-β1), индуцирующий активацию звездчатых клеток печени и синтез компонентов внеклеточного матрикса. Показано, что повышенная экспрессия TGF-β1 при активном АИГ снижается на фоне достижения ремиссии [10]. Важную роль в процессах фиброзирования также играют фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF) и тромбоцитарный фактор роста BB (platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB), участвующие в пролиферации фибробластов, миграции мезенхимальных клеток и прогрессировании образования компонентов внеклеточного матрикса, включая гиалуроновую кислоту (hyaluronic acid, HA). PDGF-BB рассматривается как один из наиболее мощных митогенов для активированных звездчатых клеток печени и потенциальная терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени [2;8; 13;15].

Помимо ростовых факторов в процессах фиброзирования играет роль нарушение баланса между провоспалительными и иммунорегуляторными цитокинами, которые могут определять выраженность иммунного повреждения и скорость прогрессирования фиброза [11]. Особое внимание уделяется IL-21, как медиатору Th17-ассоциированного иммунного ответа и потенциальному маркеру персистирующей иммунной активности при хронических заболеваниях печени [7 ; 11]

Цель настоящего исследования: оценка динамики маркеров фиброзирования и цитокинового профиля у детей с АИГ в зависимости от эффективности проводимой терапии

2 Материалы и методы

В исследование были включены 48 пациентов в возрасте Me=11,6 [7,9; 16,0] лет с установленным диагнозом АИГ, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Исследование выполнено в рамках диссертационной работы (НИР № 125060306660-7), одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 01.06.2023) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Диагноз АИГ

устанавливался на основании клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных данных в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями. Стадию фиброза печени оценивали до начала лечения глюкокортикостероидами (точка 1) и через 6 месяцев после начала лечения (точка 2). Степень фибротических изменений определяли в соответствии с общепринятыми критериями оценки фиброза печени по шкале METAVIR (F0-F4).

В зависимости от динамики фиброзирования печени в ответ на проводимую терапию пациенты были разделены на две группы: с хорошим эффектом терапии (ХЭ) — 22 пациента, у которых степень фиброза снизилась через 6 месяцев после начала лечения; и группа с недостаточным эффектом терапии (НЭ)— 26 пациентов, у которых не смотря на снижение клинико-лабораторных показателей активности заболевания, включая биохимические маркеры цитолиза, стадия фиброза печени не изменилась.

В сыворотке крови определяли концентрации маркеров фиброзирования: CTGF, VEGF, HA, TGF-β1, PDGF-BB методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с инструкциями производителя (RayBio® Human ELISA Kit (США) для определения TGF-β, PDGF-BB, CTGF, набора «VEGF-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия) для определения VEGF, набора «Corgenix.Inc», (США) для HA. Промывку лунок микропланшета осуществляли с помощью промывочного устройства HydroFlexTM (Австрия). Считывание результатов производили с помощью фотометра TECAN SunriseTM (Австрия). Оценка уровня 14 цитокинов (IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN-α, IL-1α, IL-15, IL-1RA, IL-31, IL-7, TNF-β) в сыворотке крови проводилась с использованием набора реагентов ProcartaPlex (Invitrogen, США) с последующим измерением на мультиплексном анализаторе QuattroPlex Lab (Айвок, Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA 10,0 (США). В связи с ассиметричным распределением данных результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала [25%; 75%]. Для оценки различий между зависимыми выборками (1-я и 2-я точки наблюдения внутри групп с разной эффективностью терапии) применяли критерий Вилкоксона для сопряженных пар. Для сравнения независимых групп с разной эффективностью терапии на разных этапах лечения использовали критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

3 Результаты и обсуждение

В группе пациентов ХЭ (n=22) до начала терапии распределение по стадиям фиброза было следующее: F0 n=0; F1 n=4; F2 n=8; F3 n=4; F4 n=6, а после лечения - F0 n=12; F1 n=4; F2 n=4; F3 n=2; F4 n=0. В группе НЭ (n=26) все пациенты до и после терапии имели стадию фиброза F4 (цирроз печени).

В группе пациентов с ХЭ терапии отмечалось статистически значимое снижение уровня HA, что может свидетельствовать об уменьшении выраженности фибротических изменений печени [14]. Также наблюдалось достоверное повышение уровня TGF-β1 и значимое снижение уровня IL-10 (Табл. 1.). Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами, свидетельствующими о значимости иммунологических и лабораторных маркеров в оценке активности заболевания и стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом [3]. В группе пациентов с НЭ терапии также отмечалось достоверное снижение уровня HA, уровней IL-10 и IL-22. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих взаимосвязь между особенностями цитокинового профиля и выраженностью фиброза печени у детей с хроническими заболеваниями печени [5]. В отличие от группы с ХЭ терапии, у данных пациентов отмечалось повышение уровня IL-1α, что может отражать сохранение иммуновоспалительной активности (Табл. 1.). При сравнении групп до начала терапии пациенты с ХЭ терапии характеризовались более высокими уровнями CTGF (p=0,018), TGF-β1 (p<0,001) и PDGF-BB (p<0,001), а также более низким уровнем HA (p=0,009) по сравнению с группой НЭ терапии.

Через 6 месяцев после начала терапии глюкокортикостероидами различия между группами сохранялись для CTGF (p=0,009), VEGF (p=0,016), HA (p<0,001), TGF-β1 (p=0,001) и PDGF-BB (p<0,001). Наиболее выраженные различия среди цитокинов выявлены для IL-21: в группе НЭ терапии уровень был значительно выше (p<0,001).

Проведенный ROC-анализ между группами показал, что. наибольшая информативность выявлена для PDGF-BB до инициации терапии (AUC=0,876 p<0,001, рис.1.A), что демонстрирует потенциальную прогностическую значимость в прогнозе отсутствия регресса фибротических изменений печени. Оптимальное пороговое значение PDGF-BB составило 2451 pg/ml при чувствительности 77,3% и специфичности 76,9%, снижение показателя ниже cut-off ассоциировано с риском недостаточного эффекта терапии. Значимую прогностическую ценность также продемонстрировал TGF-β1 в первой точке исследования. Значение AUC составило 0,825 (p<0,001), уровень cut-off - 28765 pg/ml, и при превышении данного значения до начала лечения с высокой чувствительностью (86,4%) и специфичностью (84,6%) можно прогнозировать хороший эффект терапии и регресс процесса фиброзирования. (рис. 1B). Концентрация HA до инициации терапии также показала хорошую прогностическую значимость (AUC=0,762; p=0,002) и при превышении показателя уровня ниже cut-off 81,9 нг/мл (Se 73,1%; Sp 72,7%) можно ожидать недостаточную эффективность терапии (рис.1.C).

Высокую диагностическую значимость продемонстрировал IL-21 во второй точке наблюдения (6 месяцев терапии) (AUC=0,867; p<0,001). Превышение показателя выше порогового значения 21,2 pg/ml (Se 73,1%; Sp 72,7%) свидетельствует о персистирующей иммуновоспалительной активности с неблагоприятной динамикой фиброзирования печени у детей с

АИГ (рис. 1С). Полученные данные согласуются с современными представлениями о роли нарушений иммунометаболической регуляции и NF-κB-зависимой активации лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях у детей [6]. Сохраняющаяся гиперпродукция данного цитокина может указывать на сохраняющуюся иммуновоспалительную активность даже на фоне проводимой терапии. Полученные данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих взаимосвязь нарушений клеточного иммунитета, метаболической активности лимфоцитов и выраженности фиброзирования печени у детей с аутоиммунным гепатитом [4].

Уровень VEGF во второй точке исследования (AUC=0,747; p=0,004; рис 1А) и CTGF в первой точке (AUC=0,720; p=0,009; рис. 1В) характеризовались умеренной прогностической информативностью.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимой роли маркеров фиброзирования и цитокинового профиля в прогнозировании скорости и направленности процессов фиброзирования печени у детей с АИГ Наиболее перспективными предикторами неблагоприятной динамики фиброза являются PDGF-BB, IL-21 и TGF-β1.

Полученные данные показывают, что у детей с АИГ процессы фиброзирования печени имеют неодинаковую динамику и ассоциированы не только с классическими маркерами образования внеклеточного матрикса, но и с особенностями цитокинового профиля. Это согласуется с современным представлением о фиброзе при АИГ как о динамическом процессе, зависящем от выраженности иммунного воспаления, активации звездчатых клеток печени и ремоделирования межклеточного матрикса [7, 11; 12]. В обзоре Pellicano и соавт. подчеркивается, что при АИГ фиброз может как прогрессировать, так и частично регрессировать на фоне контроля воспаления, что делает поиск неинвазивных прогностических маркеров особенно актуальным [Pellicano R, Ferro A, Cicerchia F, Mattivi S, Fagoonee S, Durazzo M. Autoimmune Hepatitis and Fibrosis. J Clin Med. 2023 Mar 2;12(5):1979. doi: 10.3390/jcm12051979. PMID: 36902767; PMCID: PMC10004701].

4 Заключение

Установлено, что у детей с неблагоприятной динамикой фиброзирования при АИГ сохраняются признаки персистирующей иммунной активации, сопровождающиеся повышением уровня IL-21 и менее выраженным снижением маркеров фиброгенеза. В то же время, благоприятная динамика процессов фиброзирования ассоциировалась с более выраженным снижением уровня гиалуроновой кислоты и особенностями профиля профибротических факторов роста.

Наиболее значимой информативностью в прогнозе эффективности терапии АИГ обладали PDGF-BB, TGF-β1, гиалуроновая кислота и IL-21, продемонстрировавшие высокие показатели площади под ROC-кривой, а также сбалансированные значения чувствительности и специфичности.

 10.46235/1028-7221-17547-FMA

Полученные результаты позволяют рассматривать указанные показатели как перспективные неинвазивные маркеры прогнозирования скорости процессов фиброзирования печени у детей с аутоиммунным гепатитом.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Динамика маркеров фиброзирования и уровень цитокинов у пациентов с АИГ

Table 1. Dynamics of fibrosis markers and cytokine levels in patients with AIH

Группа Group	**Хороший эффект Good effect**		**Недостаточный эффект Insufficient effect**		**Достоверность различий между группами ХЭ и НЭ Reliability of differences between groups**	
Маркер Marker 1	**1 точка 1 point** before therapy	**2 точка 2 point** on therapy for 0.5 years	**1 точка 1 point** before therapy	**2 точка 2 point** on therapy for 0.5 years	**P_{1-1}****	**P_{2-2}****
CTGF, pg/ml	1286 [979–1786]	1161 [975–1568]	947 [822–1135]	1026 [676–1219]	**0,018**	**0,009**
VEGF, pg/ml	210 [131–349]	248 [143–439]	181 [93–370]	143 [94–255]	0,545	**0,016**
HA, ng/ml	57,1 [15,9–221]	17,2 [12,3–21,8]	94,5 [73,7–256]	48,8 [31,5–61,5]	**0,009**	**<0,001**
	p_{12}<0,001		**p_{12}<0,001**			
TGF-β1, pg/ml	35389 [31229–43457]	42032 [38241–61206]	24134 [21596–27448]	27388 [21312–40023]	**<0,001**	**0,001**
	p_{12}<0,001					
PDGF-BB, pg/ml	3157 [2401–4549]	3073 [2004–4967]	1452 [967–2266]	1346 [951–2186]	**<0,001**	**<0,001**
IL-10 pg/ml	18,0 [6,3–23,1]	8,4 [3,1–13,4]	11,1 [4,1–19,3]	4,3 [2,0–13,9]	0,100	0,466
	p_{12}=0,006		**p_{12}=0,014**			
IL-17A pg/ml	9,1 [3,4–25,4]	9,6 [3,4–15,9]	9,5 [3,4–18,2]	7,9 [3,4–20,2]	0,751	0,689

IL-21 pg/ml	11,4 [8,3–42,6]	11,8 [4,4–29,3]	19,1 [9,4–28,3]	37,8 [18,2–88,3]	0,164	**<0,001**
IL-22 pg/ml	23,3 [8,2–23,3]	23,3 [2,7–23,3]	23,3 [22,3–43,5]	23,3 [8,9–23,3]	0,339	0,350
			p_{12}=0,013			
IL-23 pg/ml	27,5 [13,2–104,4]	37,1 [13,2–149,7]	93,8 [24,4–126,5]	66,4 [13,2–227,1]	0,237	0,659
IL-27 pg/ml	35,1 [35,1–77,7]	53,2 [35,1–116,5]	44,2 [35,1–69,8]	40,5 [35,1–63,9]	0,975	0,441
IL-9 pg/ml	9,6 [9,6–40,4]	11,1 [9,6–78,1]	17,5 [9,6–53,8]	14,8 [9,6–51,3]	0,689	0,910
IFN-γ	6,1 [0,6–16,7]	5,3 [0,6–12,8]	7,0 [3,3–10,0]	4,3 [1,0–9,3]	0,601	1,000
IL-1α pg/ml	0,53 [0,30–0,99]	0,53 [0,29–0,81]	0,73 [0,26–1,16]	1,08 [0,30–1,57]	0,751	0,109
			p_{12}=0,045			
IL-15 pg/ml	18,3 [8,6–77,2]	29,8 [5,7–93,1]	31,6 [9,1–50,7]	18,8 [13,3–45,2]	0,910	0,394
IL-1RA pg/ml	1967 [1258–3337]	1322 [779–3102]	1705 [1293–2309]	1347 [796–2107]	0,659	0,910
IL-31 pg/ml	11,4 [11,4–44,6]	11,4 [11,4–71,3]	21,0 [11,4–41,0]	11,4 [11,4–45,3]	0,492	0,492
IL-7 pg/ml	2,0 [0,9–12,3]	5,6 [1,7–15,6]	0,9 [0,9–8,9]	3,7 [0,9–6,8]	0,383	0,109
TNF-β pg/ml	8,2 [8,2–8,2]	8,2 [8,2–8,2]	8,2 [8,2–8,2]	8,2 [8,2–8,2]	0,505	0,659

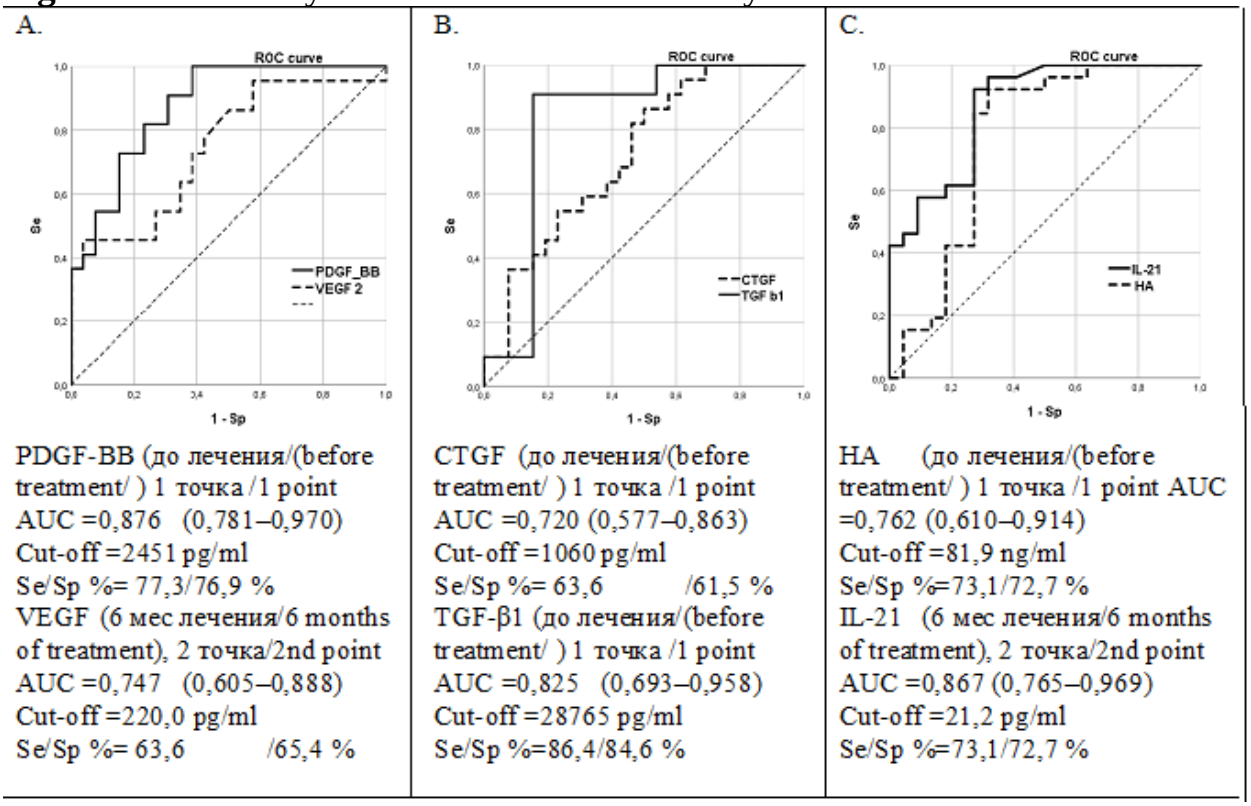
Примечания: Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала [25%; 75%]. * p — критерий Вилкоксона для сопряженных пар. ** p — критерий Манна–Уитни.

Notes: The data are presented in the form of a median and an interquartile range [25%; 75%]. * Wilcoxon's p —criterion for conjugate pairs. ** Mann—Whitney p–test.

 10.46235/1028-7221-17547-FMA

РИСУНКИ

Рисунок 1. ROC-анализ маркеров фиброзирования и цитокинов у детей с АИГ
Figure 1. ROC analysis of fibrosis markers and cytokines in children with AIH



Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой; Se — диагностическая чувствительность; Sp — диагностическая специфичность. Cut-off определяли по принципу минимального различия между чувствительностью и специфичностью.

Note: AUC — area under the ROC curve; Se — sensitivity; Sp — specificity. Cut-off values were determined based on the minimum difference between sensitivity and specificity.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку
Курбатова О. В. к.м.н., заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Адрес: 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр. 2, стр.1
Тел: +7(910)562-30-83,
Факс: +7(499)134-70-01
E-mail: anas-zh@inbox.ru / putintseva@mail.ru
Kurbatova O.V. - Ph.D. (Medicine), Head of laboratory
of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation
address: 119296, Russian Federation, Moscow, Lomonosovsky prospect 2, building 1.
Phone: +7(910)562-30-83,
Fax: +7(499)134-70-01
E-mail: anas-zh@inbox.ru / putintseva@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах
Мовсисян Г.Б. - к.м.н., ведущий 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, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Радыгина Т. В. - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия E-mail: tvradigina@mail.ru
Radygina T.V. Ph.D. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

Коняшин М.В. врач клинической лабораторной диагностики

лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии
Konyashin M.V. Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics
at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology

Жужула Анастасия Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Zhuzhula Anastasia Andreevna – Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Сновская М.А. к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
E-mail: snows@inbox.ru
Snovskaya M.A. – Ph.D. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Фрейдлин Е.В. лаборант
лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии
Freidlin E. V. Laboratory Assistant
Laboratory of Experimental Immunology and Virology

Кулебина Е.А к.м.н., И.о. заведующего гастроэнтерологического отделения, врач-гастроэнтеролог, старший научный сотрудник, лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии
Kulebina E.A. Candidate of Medical Sciences, Acting Head of the Gastroenterology Department, gastroenterologist, Senior Researcher, Laboratory of Scientific Foundations of Pediatric Gastroenterology and Hepatology

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)
E-mail: semikina@nczd.ru
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
подпись

Потапов А.С. - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: potapov@nczd.ru
Potapov A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Scientist, Laboratory of scientific foundations of pediatric gastroenterology and hepatology, Head of Gastroenterology Department with Hepatology Group, 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

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, Москва, Россия
E-mail: cito@list.ru
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, Moscow, Russian Federation

 10.46235/1028-7221-17547-FMA

Блок 3. Метаданные статьи

МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

FIBROGENESIS MARKERS AND CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS DEPENDING ON THERAPY EFFECTIVENESS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
Цитокины и фиброгенез при аутоиммунном гепатите у детей
Cytokines and fibrogenesis in autoimmune hepatitis in children

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, дети, фиброз печени, цитокины, IL-21, TGF-β1, PDGF-BB, гиалуроновая кислота, фиброгенез, неинвазивные маркеры.
Keywords: autoimmune hepatitis, children, liver fibrosis, cytokines, IL-21, TGF-β1, PDGF-BB, hyaluronic acid, fibrogenesis, non-invasive markers.

Школа Клинической Иммунологии «Сочи-2026».
Количество страниц текста – 5,
Количество таблиц – 1,
Количество рисунков – 1.
07.05.2026

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

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	Жужула А.А., Курбатова О.В., Петричук С.В., Фисенко А.П., Сновская М.А., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Семикина Е.Л. Лабораторные критерии для совершенствования диагностики аутоиммунного гепатита и болезни Вильсона у детей // Российский иммунологический журнал. - 2025. - Т. 28. - №4. - С. 971-978. doi: 10.46235/1028-7221-17275-LCF	Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Snovskaya M.A., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Semikina E.L. Laboratory criteria for improving the diagnosis of autoimmune hepatitis and Wilson’s disease in children // Russian Journal of Immunology. - 2025. - Vol. 28. - N. 4. - P. 971-978. doi: 10.46235/1028-7221-17275-LCF	doi: 10.46235/1028-7221-17275-LCF

2	Комарова А.Д., Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Жужула А.А., Сновская М.А., Хохлов Г.Н., Потапов А.С., Семикина Е.Л., Вершинина М.Г., Фисенко А.П.; Сывороточные маркеры фиброза печени tgf-β, pdgf, ctgf и vegf при болезни вильсона - коновалова у детей; Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025. № 3. С. 5-11. DOI: 10.48612/cgma/dzaa-4m7g-x8ft	Komarova A.D., Kurbatova O.V., Movsisyan G.B., Zhuzhula A.A., Snovskaya M.A., Khokhlov G.N., Potapov A.S., Semikina E.L., Vershinina M.G., Fisenko A.P.; Serum markers of liver fibrosis tgf-β, pdgf, ctgf and vegf in Wilson-Konovalov disease in children; Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2025. No. 3. Pp. 5-11. DOI: 10.48612/cgma/dzaa-4m7g-x8ft	DOI: 10.48612/cgma/dzaa-4m7g-x8ft
3	Курбатова О.В., Г. Б. Мовсисян, С. В. Петричук, Д. В. Парахина, Д. С. Демьянов, Д. Г. Купцова, Т. В. Радыгина, Е. Л. Семикина, А. С. Потапов, and Е. В. Фрейдлин. Информативность лабораторных маркеров в оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа; Аллергология и иммунология в педиатрии, no. 1 (72), 2023, pp. 53-55. doi:10.53529/2500-1175-2023-1-53-55	Kurbatova OV, Movsisyan GB, Petrichuk SV, Parakhina DV, Demyanov DS, Kuptsova DG, Radygina TV, Semikina EL, Potapov AS, Freidlin EV. Informative value of laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis. Allergology and Immunology in Pediatrics.	doi:10.53529/2500-1175-2023-1-53-55

		2023; 1: 53–55. https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55	
4	Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Демьянов Д.С., Парахина Д.В., Радыгина Т.В., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Анушенко А.О., Фисенко А.П.; 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. 10.14427/jipai.2024.2.75	O.V. Kurbatova , G.B. Movsisyan , S.V. Petrichuk , D.G. Kuptsova , D.S. Demyanov , D.V. Parakhina , T.V. Radygina , E.L. Semikina, A.S. Potapov, A.O. Anushenko, A.P. Fisenko; Indicators of cellular immunity and lymphocyte metabolism in children with type 1 autoimmune hepatitis at different stages of liver fibrosis , Иммунопатология,	10.14427/jipai.2024.2.75

		Аллергология, Инфектология 2024 №2	
5	Курбатова О.В., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Радыгина Т.В., Козлова Д.И., Хижа В.В., Мовсисян Г.Б., Парахина Д.В., Комарова А.Д., Семикина Е.Л., Потапов А.С., Фисенко А.П. Уровень циркулирующих цитокинов у детей с хроническими заболеваниями печени при разных стадиях фиброза // Российский иммунологический журнал. - 2025. - Т. 28. - №1. - С. 135-144. doi: 10.46235/1028-7221-16978-LOC	Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Radygina T.V., Kozlova D.I., Khizha V.V., Movsisyan G.B., Parakhina D.V., Komarova A.D., Semikina E.L., Potapov A.S., Fisenko A.P. Level of circulating cytokines in children with chronic liver diseases at different stages of fibrosis // Russian Journal of Immunology. - 2025. - Vol. 28. - N. 1. - P. 135-144. doi: 10.46235/1028-7221-16978-LOC	doi: 10.46235/1028-7221-16978-LOC

6	Курбатова О.В., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Мурашкин Н.Н., Абдуллаева Л.М., Фисенко А.П. Координация сигнального пути NF-κB и метаболизма лимфоцитов у детей с аутоиммунными заболеваниями // Российский иммунологический журнал. - 2023. - Т. 26. - №4. - С. 491-500. doi: 10.46235/1028-7221-13800-COT	Kurbatova O.V., Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Murashkin N.N., Abdullaeva L.M., Fisenko A.P. Coordination of the NF-κB signaling pathway and lymphocyte metabolism in children with autoimmune diseases // Russian Journal of Immunology. - 2023. - Vol. 26. - N. 4. - P. 491-500. doi: 10.46235/1028-7221-13800-COT	DOI: https://doi.org/10.46235/1028-7221-13800-COT
7		Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H. Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis. Springerplus. 2016 Jun 18;5(1):777. doi: 10.1186/s40064-016-2512-y. PMID: 27386263; PMCID: PMC4912506	doi: 10.1186/s40064-016-2512-y. PMID: 27386263; PMCID: PMC4912506

8		Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2016 Apr;28:53-61. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.10.002. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26547628.	doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.10.002. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26547628.
9		Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JC, Karajeh MA, Gleeson D. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. Am J Gastroenterol. 2015 Jul;110(7):993-9. doi: 10.1038/ajg.2015.139. Epub 2015 May 26. PMID: 26010310.	doi: 10.1038/ajg.2015.139. Epub 2015 May 26. PMID: 26010310.

10		Fabregat I, Moreno-Càceres J, Sánchez A, Dooley S, Dewidar B, Giannelli G, Ten Dijke P; IT-LIVER Consortium. TGF-β signalling and liver disease. FEBS J. 2016 Jun;283(12):2219-32. doi: 10.1111/febs.13665. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26807763.	doi: 10.1111/febs.13665. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26807763.
11		Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 Oct;20(10):633-646. doi: 10.1038/s41575-023-00807-x. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37400694.	doi: 10.1038/s41575-023-00807-x. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37400694.
12		Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Mar;18(3):151-166. doi: 10.1038/s41575-020-00372-	doi: 10.1038/s41575-020-00372-7. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33128017.

		7. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33128017.	
13		Lipson KE, Wong C, Teng Y, Spong S. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. Fibrogenesis Tissue Repair. 2012 Jun 6;5(Suppl 1):S24. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S24. PMID: 23259531; PMCID: PMC3368796.	doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S24. PMID: 23259531; PMCID: PMC3368796.
14		Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. Clin Biochem. 2016 Feb;49(3):302-15. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.019. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26188920.	doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.019. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26188920.

15		Zhao M, Wang L, Wang M, Zhou S, Lu Y, Cui H, Racanelli AC, Zhang L, Ye T, Ding B, Zhang B, Yang J, Yao Y. Targeting fibrosis, mechanisms and cilinical trials. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jun 30;7(1):206. doi: 10.1038/s41392-022-01070-3. PMID: 35773269; PMCID: PMC9247101.	doi: 10.1038/s41392-022-01070-3. PMID: 35773269; PMCID: PMC9247101.