

С.Т. Фатуллаев¹, А.Н. Сурков^{1, 2}, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Н.А. Изотова¹, Е.Е. Бессонов¹, И. Джаркава¹, А.В. Доброток¹, А.Д. Гусейнова², М.С. Руднева², Е.Н. Ильяшенко², Е.В. Комарова^{1, 2}, М.И. Ивардava^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Оценка выраженности печеночного фиброза у детей на основе прямых биомаркеров: неинвазивный подход

Автор, ответственный за переписку:

Фатуллаев Садиг Талех оглы, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии для детей Стационара для детей, лаборант-исследователь отдела научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117593, Москва, Литовский бул., д. 1А, **тел.:** +7 (916) 888-49-45, **e-mail:** dr.sadig@gastrockb.ru

Цель исследования. Оценка диагностической информативности прямых серологических биомаркеров — гиалуроновой кислоты (НА), коллагена I и III типов (COL1, COL3), фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15), моноклитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и протеина 1 экстраклеточного матрикса (ECM1) — для неинвазивной идентификации стадий фиброза печени (ФП) у детей. **Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов (средний возраст $10,2 \pm 4,7$ года) с хроническими болезнями печени различной этиологии, из них с аутоиммунным гепатитом — 16, с первичным склерозирующим холангитом — 11, с гликогеновой болезнью — 10, с болезнью Вильсона — 6, с неуточненным ФП — 17. Всем детям выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости с двумерной эластографией сдвиговой волной (ДЭСВ) и количественное определение вышеуказанных маркеров в сыворотке крови. Методом иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА) в сыворотке крови пациентов определяли концентрации НА; методом ИФА типа «сэндвич» — COL1, COL3, ECM1, GDF-15 и MCP-1.

Результаты. Концентрации НА и GDF-15 в сыворотке крови статистически значимо возрастили с прогрессированием ФП ($p < 0,001$; $p = 0,001$ соответственно). Для определения пороговых значений НА в зависимости от стадий ФП получены высокие показатели чувствительности (90%) и специфичности (до 100%), наилучшие значения площади под ROC-кривой — для разграничения поздних стадий фиброза (AUC до 0,965). Концентрации GDF-15 в сыворотке отличаются максимальной чувствительностью при определении значений cut-off для определения стадии выраженного фиброза и начальных его проявлений, специфичность для близких стадий была ниже (до 70%). Концентрации COL1, COL3, MCP-1 и ECM1 достоверных различий между стадиями ФП не показали ($p = 0,108$; $p = 0,455$; $p = 0,158$; $p = 0,058$ соответственно). Выявлены прямые корреляции между сывороточными уровнями COL1 и COL3 ($p = 0,341$, $p = 0,008$), НА и GDF-15 ($p = 0,592$, $p < 0,001$), MCP-1 и COL3 ($p = 0,443$, $p < 0,001$), а также НА и GDF-15 с результатами ДЭСВ ($p = 0,534$, $p < 0,001$; $p = 0,505$, $p < 0,001$ соответственно). **Заключение.** Определение концентраций НА и GDF-15 может рассматриваться как ценный прогностический инструмент для неинвазивной стратификации ФП у детей. Использование этих показателей в составе диагностических алгоритмов может способствовать более точному определению стадии и динамики фиброза, позволяя в ряде случаев отказаться от инвазивных методов, таких как биопсия.

Ключевые слова: фиброз печени, дети, биомаркеры, гиалуроновая кислота, фактор дифференцировки роста-15, неинвазивная диагностика, хронические болезни печени

Для цитирования: Фатуллаев С.Т., Сурков А.Н., Гордеева О.Б., Изотова Н.А., Бессонов Е.Е., Джаркава И., Доброток А.В., Гусейнова А.Д., Руднева М.С., Ильяшенко Е.Н., Комарова Е.В., Ивардава М.И., Намазова-Баранова Л.С. Оценка выраженности печеночного фиброза у детей на основе прямых биомаркеров: неинвазивный подход. Педиатрическая фармакология. 2025;22(6):663–671. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2964>

ОБОСНОВАНИЕ

В современной педиатрической практике и особенно в гастроэнтерологии ранняя и точная диагностика фиброза печени (ФП) у детей является ключевым элементом успешного лечения и прогнозирования течения заболевания. Традиционный инвазивный метод, такой как биопсия печени, сопряжен с ограничениями и рисками, что стимулирует развитие и внедрение неинвазивных подходов на основе измерения сывороточных биомаркеров [1, 2], таких как гиалуроновая кислота (hyaluronic acid; HA), которая уже зарекомендовала

себя как показатель выраженности ФП благодаря своей высокой диагностической значимости и корреляции с гистологическими изменениями [3, 4]. Однако данных, подтверждающих ее информативность и клиническую ценность именно у детей, в литературе по-прежнему недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований в педиатрических группах пациентов с болезнями печени. Остается спорной и роль коллагенов различных типов в патологическом фиброзообразовании, в том числе в печени. Например, коллагены I (collagen type 1; COL1) и III (collagen type 3; COL3) типов

представляют собой два основных структурных белка внеклеточного матрикса (ВКМ), играющих ключевую роль в формировании и поддержании прочности, эластичности и упругости тканей организма [5]. При этом COL1 является наиболее распространенным и образует толстые, прочные фибрillы, обеспечивающие механическую прочность костей, связок, сухожилий и кожи [6]. В свою очередь, COL3 формирует более тонкие и рыхлые фибрillы, присутствует в стенках кровеносных сосудов и внутренних органах, участвует в регуляции процессов заживления и ремоделирования тканей, а также влияет на клеточную миграцию и пролиферацию [7, 8]. В диагностических целях сывороточные уровни COL1 и COL3 используются в качестве маркеров фиброза различных органов, хотя применительно к печени эти данные весьма противоречивы [4].

Вместе с тем, в последние годы возрос научный интерес к биомаркерам, ранее применявшимся для диагностики различных заболеваний, которые теперь также рассматривают и как перспективные инструменты для неинвазивной оценки степени ФП.

В первую очередь, следует отметить фактор дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor 15; GDF-15), изначально считавшийся макрофаг-индцирующим цитокином 1. Он был идентифицирован как плейотропный белок, играющий ключевую роль

в пренатальном развитии организма, индукции воспаления, регуляции клеточных реакций на стрессовые сигналы и восстановлении тканей после острых травм во взрослом возрасте [9]. Многочисленные исследования показали, что GDF-15 представляет собой цитокин из семейства трансформирующих факторов роста бета, который участвует в регуляции иммунного ответа, апоптоза,angiогенеза и ремоделирования тканей, воздействуя через SMAD-сигнальные пути (от названия белка *Mad* у *Drosophila* (ген *Mothers against dpp*) и гомологичных белков *Sma* нематоды *C. elegans* (Small body size)), оказывая одновременно антипролиферативное и иммуносупрессивное действие [10, 11]. В диагностических целях GDF-15 рассматривается как маркер различных патологических состояний, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность, а также онкологических процессов, патологии почек, метаболического синдрома, сахарного диабета, сепсиса и др. [12, 13]. В отношении к ФП исследования находятся в начальной стадии, однако выявлена повышенная экспрессия GDF-15 при повреждениях печени [14], в частности при аутоиммунном гепатите, вирусном гепатите С и первичном билиарном холангите [15–17], что связывают с его участием в активации звездчатых клеток и ремоделировании ВКМ [18].

Sadig T. Fatullaev¹, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Nataliya A. Izotova¹, Evgeniy E. Bessonov¹, Irine Dzharkava¹, Albina V. Dobrotok¹, Albina D. Guseynova², Mariya S. Rudneva², Elizaveta N. Il'yashenko², Elena V. Komarova^{1, 2}, Marika I. Ivardava^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

Assessment of the Severity of Hepatic Fibrosis in Children Based on Direct Biomarkers: a Noninvasive Approach

The aim of the study is to evaluate the diagnostic information value of direct serological biomarkers — hyaluronic acid (HA), collagen types I and III (COL1, COL3), growth differentiation factor-15 (GDF-15), monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1) and extracellular matrix protein 1 (ECM1) — for noninvasive stage identification hepatic fibrosis (HF) in children. **Material and methods.** The study included 60 patients (average age 10.2 ± 4.7 years) with chronic liver diseases of various etiologies, including autoimmune hepatitis (16), primary sclerosing cholangitis (11), glycogen disease (10), Wilson's disease (6), and unspecified HF (17). All children underwent ultrasound examination of the abdominal organs with two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) and quantitative determination of the above markers in the blood serum. The concentrations of HA in the blood serum of patients were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); COL1, COL3, ECM1, GDF-15 and MCP-1 were determined by sandwich ELISA. **Results.** The concentrations of HA and GDF-15 in blood serum increased statistically significantly with the progression of HF ($p < 0.001$; $p = 0.001$, respectively). To determine the threshold values of HA depending on the stages of HF, high sensitivity (90%) and specificity (up to 100%) were obtained, and the best values of the area under the ROC-curve were used to distinguish the late stages of fibrosis (AUC up to 0.965). The concentrations of GDF-15 in serum are characterized by maximum sensitivity when determining cut-off values to determine the stage of severe fibrosis and its initial manifestations, the specificity for close stages was lower (up to 70%). The concentrations of COL1, COL3, MCP-1, and ECM1 did not show significant differences between the HF stages ($p = 0.108$; $p = 0.455$; $p = 0.158$; $p = 0.058$, respectively). Direct correlations were found between serum levels of COL1 and COL3 ($p = 0.341$, $p = 0.008$), HA and GDF-15 ($p = 0.592$, $p < 0.001$), MCP-1 and COL3 ($p = 0.443$, $p < 0.001$), as well as HA and GDF-15 with the results of 2D-SWE ($p = 0.534$, $p < 0.001$; $p = 0.505$, $p < 0.001$, respectively). **Conclusion.** Determination of HA and GDF-15 concentrations can be considered as a valuable prognostic tool for noninvasive HF stratification in children. The usage of these indicators as part of diagnostic algorithms can help to more accurately determine the stage and dynamics of fibrosis, allowing in some cases to abandon invasive methods such as biopsy.

Keywords: hepatic fibrosis, children, biomarkers, hyaluronic acid, growth differentiation factor-15, noninvasive diagnosis, chronic liver diseases

For citation: Fatullaev Sadig T., Surkov Andrey N., Gordeeva Olga B., Izotova Nataliya A., Bessonov Evgeniy E., Dzharkava Irine, Dobrotok Albina V., Guseynova Albina D., Rudneva Mariya S., Il'yashenko Elizaveta N., Komarova Elena V., Ivardava Marika I., Namazova-Baranova Leyla S. Assessment of the Severity of Hepatic Fibrosis in Children Based on Direct Biomarkers: a Noninvasive Approach. *Pediatriccheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2025;22(6):663–671. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i6.2964>

Еще один маркер — моноцитарный хемотаксический фактор-1 (monocyte chemotactic factor 1; MCP-1), также известный как CCL2 (C-C motif ligand 2), представляющий собой цитокин из группы СС-хемокинов и являющийся одним из наиболее мощных факторов, привлекающих моноциты, Т-клетки памяти и дендритные клетки к очагам воспаления в организме [19]. Он продуцируется преимущественно моноцитами, макрофагами и другими клетками при повреждении тканей или внедрении инфекционных агентов, таким образом участвуя в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов [20]. С диагностической целью MCP-1 используется как специфический маркер воспаления, поскольку подтверждена его продукция при развитии ряда заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, атеросклероз, а также при нейродегенеративных заболеваниях и сосудистых осложнениях при сахарном диабете 2-го типа [21, 22]. Также MCP-1 рассматривают как перспективный сывороточный маркер для оценки степени ФП, поскольку его экспрессия ассоциируется с воспалительными и ремоделирующими процессами в органе [23, 24].

Протеин 1 экстраклеточного матрикса (extracellular matrix protein 1, ECM1) представляет собой гликопротеин, участвующий в структурной организации ВКМ и регуляции клеточных процессов, таких как миграция, пролиферация и дифференцировка клеток [25, 26]. С диагностической точки зрения ECM1 рассматривают как перспективный биомаркер различных патологических процессов, включая онкологические, воспалительные и фибротические поражения, поскольку уровень его экспрессии существенно изменяется при этих состояниях [27]. В контексте печеночного фиброза ECM1 является перспективным маркером, так как фиброз сопровождается нарушениями структуры и компонентов ВКМ [26]. Некоторые исследования свидетельствуют о корреляции уровней ECM1 с выраженностью фиброза и активностью звездчатых клеток печени [28], однако данные остаются противоречивыми и требуют дополнительного подтверждения для внедрения в клиническую практику.

Таким образом, несмотря на то, что, согласно данным ряда исследований, GDF-15, MCP-1 и ECM1 рассматриваются как перспективные мишени для создания неинвазивных диагностических методов, их реальная клиническая ценность при печеночном фиброзе пока остается недостаточно изученной и требует дальнейших исследований и подтверждения, особенно в условиях педиатрической практики.

Цель исследования

Оценка диагностической информативности прямых серологических биомаркеров — НА, COL1, COL3, GDF-15, MCP-1 и ECM1 — для неинвазивной идентификации стадий ФП у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное обсервационное поперечное исследование.

Условия проведения исследования

Условия проведения исследования включали работу на базе отделения гастроэнтерологии с дневным стационаром Стационара для детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва) в течение 2022–2025 гг.

Обследование пациентов с хроническими болезнями печени проводили в строго регламентированных условиях согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям, с соблюдением требований к обеспечению безопасности, информированности и соблюдению прав участников.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы осуществляли на основании заранее сформулированных критериев включения и невключения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- 1) возраст от 1 года до 17 лет 11 мес;
- 2) подтвержденный диагноз из группы хронических болезней печени;
- 3) отсутствие другой хронической патологии и тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) подписанное законным представителем и участником, достигшим возраста 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения:

- 1) возраст более 17 лет 11 мес;
- 2) отсутствие подтвержденного диагноза из группы хронических болезней печени;
- 3) наличие другой хронической патологии и тяжелых инфекционных заболеваний;
- 4) отсутствие подписанного пациентом или его представителем информированного согласия;
- 5) отказ от участия в исследовании.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Всем пациентам в день поступления в стационар проводили взятие венозной крови из локтевой или подкожной вены запястья с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton, Dickinson and Company, США) в количестве 5 мл. Для взятия крови использовали одноразовые стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer SST II Advance с активатором свертывания и разделительным гелем для сыворотки (Becton, Dickinson and Company, США). Собранные образцы центрифугировали в течение 15 мин при 2000 g, после чего сыворотку аликовтировали в пробирки типа «Эпандорф» объемом 1,5 мл и замораживали при температуре -80°C . Повторные циклы замораживания/оттаивания не допускались. Затем проводили количественное определение содержания НА (Corigenix, США), COL1 (Cloude-Clone, США/Китай), COL3 (Cloude-Clone, США/Китай), GDF-15 (Cloude-Clone, США/Китай), MCP-1 (RayBiotech, США) и ECM1 (Cloude-Clone США/Китай) в сыворотке крови *in vitro* методом твердофазного ИФА — иммуноферментного анализа («сэндвич»-методом) с использованием специальных наборов реагентов для ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (США).

Дополнительные показатели исследования

Всем детям было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости в сочетании с двумерной эластографией сдвиговой волной (ДЭСВ), что позволило получить значения жесткости печени в большом районе интереса (цветовом эластографическом окне), в котором различные значения кодируются разными цветами.

Измерение жесткости выполняли путем размещения в цветовом окне контрольного объема. Рекомендованная позиция пациента — лежа на спине с закинутой за голову правой рукой для расширения межреберных промежутков. Датчик размещали в межреберном промежутке, проводили поиск наилучшего акустического окна в условиях свободных дыхательных движений пациента и измерения при задержке дыхания в нейтральной позиции (на середине вдоха). Район интереса размещали на 1,5–2,0 см ниже капсулы Глиссона в участке паренхимы печени, свободном от крупных сосудов. Оценку жесткости проводили в VII или VIII сегменте печени. Как только цветовое эластографическое окно было установлено, пациенту предлагали задержать дыхание на середине вдоха, выжидали несколько секунд для стабилизации цветокодирования, после чего нажимали клавишу, фиксирующую изображение (freeze). На «замороженном» изображении оценивали карту качества исследования, где различными цветами представлено распространение сдвиговых волн, после чего проводили измерения в том участке, в котором распространение волн было корректным. Как только получали хорошее качество изображения, контрольный объем устанавливали внутри цветового окна и проводили как минимум 3 измерения жесткости.

Для обеспечения статистически корректной обработки проводили как минимум 10 измерений на различных «замороженных» изображениях в VII или VIII сегменте печени. После этого выполняли автоматический расчет медианы измерений, выражаемой в килопаскалях (кПа), которую, в свою очередь, сопоставляли со шкалой Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis (META VIR). Соотношение «интерквартильный размах / медиана» также использовали как фактор качества, который составлял $\leq 30\%$.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Формирование выборки проводили методом сплошного включения всех пациентов, соответствующих критериям исследования, поступивших в профильное отделение в течение установленного временного интервала. В рамках настоящего исследования предварительный расчет размера выборки не осуществляли. Итоговая численность участников определялась социально-эпидемиологическими возможностями клинической базы и операционными условиями организации исследования.

Статистические методы

Анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение показателей отличалось от нормального, в исследовании использовали непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли, используя U-критерий Манна – Уитни. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа

ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Корреляционный анализ между двумя количественными показателями проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Тесноту связи оценивали в соответствии со шкалой Чеддока, где 0,1–0,3 — слабая, 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — заметная, 0,7–0,9 — высокая, 0,9–0,99 — весьма высокая корреляция. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с действующей версией Хельсинкской декларации, положениями стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006 г., Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01 апреля 2006 г. № 200-н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положениями Качественной клинической практики (GCP). Проанализированы данные, полученные в результате обследования пациентов, включенных в научно-исследовательскую работу на тему «Разработка модели прогнозирования динамики фибротических процессов паренхиматозных органов при частых и редких болезнях у детей», рег. № 123030700115-9, FUSS-2023-0001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование исследуемых групп проводили на основании критерии включения и невключения, установленных в протоколе исследования.

В исследование включены данные 60 пациентов в возрасте от 2 лет 4 мес до 17 лет 11 мес (средний возраст $10,2 \pm 4,7$ года) с хроническими болезнями печени различной этиологии, из них с аутоиммунным гепатитом — 16, с первичным склерозирующим холангитом — 11, с гликогеновой болезнью — 10, с болезнью Вильсона — 6, с неуточненным ФП — 17 пациентов, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии с дневным стационаром Стационара для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва) в период с 2023 по 2025 г. Данные получены из медицинской документации — историй болезни стационарных больных.

Основные результаты исследования

В сыворотке пациентов провели определение концентраций биомаркеров фиброзирования и оценили полученные результаты в зависимости от выраженности стадий ФП по данным ДЭСВ (табл. 1).

Как видно из представленных данных, анализ сывороточных концентраций НА в зависимости от результатов ДЭСВ выявил статистически значимые различия между пациентами с разными стадиями ФП ($p < 0,001$). Так, по мере прогрессирования фиброза медианные уровни НА в сыворотке крови значительно возрастали: от 19,0 нг/мл на стадии F0 до 66,5 и 85,0 нг/мл на стадиях F3 и F4 соответственно. Определены статистически значимые различия между стадиями F3 и F0 ($p = 0,003$), между стадиями F4 и F0 ($p = 0,001$), между стадиями F3 и F1 ($p = 0,009$), между стадиями F4 и F1 ($p = 0,004$), между стадиями F3 и F2 ($p = 0,024$), а также между F4 и F2 ($p = 0,012$). Результаты исследования отражают зависимость роста уровня НА от увеличения выраженности ФП. Полученные данные подтверждают роль НА

Таблица 1. Анализ сывороточных концентраций биомаркеров в зависимости от показателей ДЭСВ
Table 1. Analysis of serum concentrations of biomarkers depending on 2D-SWE parameters

Стадия ФП по данным ДЭСВ	Концентрация биомаркеров, Мe [Q ₁ ; Q ₃]					
	НА, нг/мл	COL1, нг/мл	COL3, нг/мл	GDF-15, пг/мл	MCP-1, пг/мл	ECM1, пг/мл
F0 (n = 11)	19,0 [10,0; 23,0]	423,0 [419,0; 435,0]	104,0 [95,0; 135,0]	156,0 [156,0; 159,0]	58,0 [35,0; 66,0]	245,0 [209,0; 257,0]
F1 (n = 22)	20,0 [12,0; 39,5]	432,0 [424,3; 450,3]	131,5 [97,8; 160,0]	158,0 [156,0; 169,5]	42,5 [30,0; 92,8]	269,5 [224,8; 311,0]
F2 (n = 9)	22,0 [14,0; 27,0]	426,0 [422,0; 433,0]	99,0 [92,0; 114,0]	161,0 [157,0; 170,0]	38,0 [18,0; 77,0]	303,0 [268,0; 397,0]
F3 (n = 10)	66,5 [56,5; 87,0]	410,0 [230,0; 422,8]	160,0 [62,5; 245,5]	176,0 [170,8; 189,5]	129,5 [90,3; 225,3]	235,5 [201,8; 280,0]
F4 (n = 8)	85,0 [62,0; 118,5]	413,5 [390,0; 428,5]	88,0 [67,3; 139,0]	170,0 [162,3; 194,0]	40,0 [15,3; 134,8]	296,0 [270,0; 344,3]
p	< 0,001 $p_{F3-F0} = 0,003$ $p_{F4-F0} = 0,001$ $p_{F3-F1} = 0,009$ $p_{F4-F1} = 0,004$ $p_{F3-F2} = 0,024$ $p_{F4-F2} = 0,012$	0,108	0,455	0,001 $p_{F3-F0} = 0,002$ $p_{F3-F1} = 0,014$	0,158	0,058

Примечание. ФП — фиброз печени; ДЭСВ — двумерная эластография сдвиговой волной; НА — гиалуроновая кислота; COL1 — коллаген I типа; COL3 — коллаген III типа; GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; ECM1 — протеин 1 экстраклеточного матрикса.

Note. HF(ФП) — hepatic fibrosis; 2D-SWE (ДЭСВ) — two-dimensional shear wave elastography; HA — hyaluronic acid; COL1 — type I collagen; COL3 — type III collagen; GDF-15 — growth differentiation factor-15; MCP-1 — monocyte chemotactic factor-1; ECM1 — extracellular matrix protein 1.

как значимого биомаркера ФП, способного неинвазивно и с высокой точностью отражать активность фибротических процессов. Это позволяет использовать измерение сывороточного уровня НА в клинической практике для оценки стадии фиброза и мониторинга эффективности терапии у пациентов с заболеваниями печени.

При анализе сывороточных концентраций COL1 в зависимости от стадии ФП по данным ДЭСВ выявлено отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,108$). Медианы концентраций COL1 оставались относительно стабильными во всех группах, варьируя от 410,0 нг/мл на стадии F3 до 432,0 нг/мл на стадии F1. Отсутствие значимых изменений может свидетельствовать о том, что сывороточный COL1 не является информативным моноиндексированным маркером для дифференциации стадий ФП в условиях данного исследования. Это указывает на необходимость комплексного использования нескольких биомаркеров и других методов (например, эластографии) для более точной оценки степени и активности фибротического процесса. Данная стабильность уровня COL1 в крови при разных стадиях ФП также может отражать сложную динамику синтеза и деградации коллагена в тканях печени, требующую дальнейшего изучения с привлечением более масштабных выборок и дополнительных биохимических показателей.

При анализе сывороточных концентраций COL3 в зависимости от стадии фиброза по данным ДЭСВ показано отсутствие статистически значимых различий между группами ($p = 0,455$). Медианные значения COL3 варьировали без четкой тенденции: от 104,0 нг/мл на стадии F0 до пика 160,0 на стадии F3 и снижения до 88,0 на стадии F4. Такая неоднородность может отражать индивидуальные особенности метаболизма COL3

и динамику процессов синтеза и деградации ВКМ на различных этапах фиброза. Отсутствие значимых различий указывает на ограниченность COL3 как моноиндексированного биомаркера для дифференциации стадий ФП при применении отдельно, что предполагает необходимость использования его в комбинации с другими биохимическими и инструментальными методами диагностики для повышения точности оценки стадии заболевания.

При анализе сывороточных концентраций GDF-15 в зависимости от стадии ФП по данным ДЭСВ выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,001$). Медианные значения GDF-15 возрастили с прогрессированием фиброза: от 156,0 пг/мл при F0 до 170,0–176,5 пг/мл при тяжелых стадиях — F3–F4. Особенно значимы различия между стадиями F3 и F0 ($p = 0,002$) и между F3 и F1 ($p = 0,014$), что свидетельствует о росте экспрессии GDF-15 на более поздних стадиях процесса. Повышение уровня GDF-15 может отражать усиленные процессы клеточной пролиферации и ремоделирования при развитии фиброза. Таким образом, GDF-15 представляет собой перспективный биомаркер, позволяющий объективно оценивать стадию фиброза, и может служить дополнительным инструментом для неинвазивного мониторинга прогрессирования заболевания.

Анализ сывороточных концентраций MCP-1 в зависимости от стадий ФП по данным ДЭСВ демонстрирует наличие вариабельности, однако статистически значимых различий между стадиями не выявлено ($p = 0,158$). Наиболее высокие значения MCP-1 наблюдаются на стадии F3 (медиана 129,5 пг/мл, IQR 90,3; 225,3), что может отражать активное воспаление и ремоделирование ВКМ в этой фазе. На других стадиях концентрация

MCP-1 существенно ниже и варьирует в широком диапазоне, особенно на F4, что указывает на возможное влияние комплементарных механизмов или индивидуальной вариабельности. Отсутствие статистической значимости может быть обусловлено ограниченной выборкой и высокой вариабельностью концентраций. Результаты указывают на необходимость дальнейших исследований с большим числом наблюдений и комплексным рассмотрением биомаркеров для полноценной оценки роли MCP-1 в патогенезе и прогрессировании фиброза печени.

Анализ сывороточных концентраций ECM1 в зависимости от стадий фиброза, определенных с помощью ДЭСВ, показал вариативность медианных значений по категориям ФП. На начальных стадиях, F0 и F1, сывороточная концентрация ECM1 составляет 245,0 и 269,5 пг/мл соответственно. На стадии F2 наблюдается максимальное повышение медианы — до 303,0 пг/мл, что может свидетельствовать о наибольшей активности ремоделирования ВКМ и прогрессировании фиброза. Интересно, что при более выраженных стадиях, F3 и F4, значения сокращаются до 235,5 и 296,0 пг/мл соответственно, что говорит о возможных компенсаторных или измененных механизмах в поздней фазе фибротического процесса. Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p = 0,058$), однако тенденция к росту концентрации наблюдается до стадии F2, после чего значения колеблются. Это требует дальнейшего изучения с привлечением более крупной когорты пациентов и дополнительных биомаркеров для уточнения диагностической и прогностической значимости ECM1 на разных этапах ФП.

Далее был проведен корреляционный анализ взаимосвязей сывороточных маркеров фиброзирования между собой (табл. 2).

Как видно из представленных данных, корреляционный анализ выявил преимущественно слабые и умеренные взаимосвязи между сывороточными маркерами фиброзирования, что отражает сложный и многогранный характер процессов ФП. Наиболее выражена умеренная положительная связь между COL1 и COL3 ($\rho = 0,341$, $p = 0,008$), что указывает на совместное участие этих структурных белков в формировании фибротической ткани. COL1 не показал значимых корреляций с другими изучаемыми маркерами, что может свидетельствовать о различиях в патогенетических путях или взаимодействиях. Интерес вызывает сильная положительная корреляция между НА и GDF-15 ($\rho = 0,592$, $p < 0,001$), указывающая на взаимодействие процессов воспаления и ремоделирования ВКМ. MCP-1 продемонстрировал умеренную связь с COL3 ($\rho = 0,443$, $p < 0,001$), что может отражать его роль в привлечении иммунных клеток и развитии воспалительной реакции.

Кроме того, корреляционный анализ продемонстрировал заметные прямые взаимосвязи между показателями ДЭСВ и концентрациями НА ($\rho = 0,534$, $p < 0,001$), а также GDF-15 ($\rho = 0,505$, $p < 0,001$) в крови. Полученные результаты свидетельствуют о возможной тесной ассоциации процессов, отражающих структурные изменения в печени, с биохимическими маркерами повреждения и ремоделирования тканей. Это может указывать на патогенетическую взаимосвязь и потенциал данных маркеров для дополнительной оценки тяжести и активности патологического процесса.

С другой стороны, отсутствующие корреляции между большинством маркеров говорят о необходимости комплексного подхода в оценке фиброза, включающего

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей сывороточных маркеров фиброзирования между собой

Table 2. The results of a correlation analysis of the interrelationships of serum fibrosis markers with each other

Показатель	Характеристика корреляционной связи	
	ρ	p
COL1 – COL3	0,341	0,008
COL1 – НА	-0,245	0,059
COL1 – GDF-15	-0,246	0,059
COL1 – MCP-1	-0,053	0,688
COL1 – ECM1	0,043	0,743
COL3 – НА	0,216	0,097
COL3 – GDF-15	-0,156	0,235
COL3 – MCP-1	0,443	< 0,001
COL3 – ECM1	-0,256	0,048
НА – GDF-15	0,592	< 0,001
НА – MCP-1	0,240	0,065
НА – ECM1	-0,004	0,976
GDF-15 – MCP-1	0,226	0,082
GDF-15 – ECM1	0,087	0,506
ECM1 – MCP-1	-0,123	0,349

Примечание. НА — гиалиуроновая кислота; COL1 — коллаген I типа; COL3 — коллаген III типа; GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; ECM1 — протеин 1 экстраклеточного матрикса.

Note. НА — hyaluronic acid; COL1 — type I collagen; COL3 — type III collagen; GDF-15 — growth differentiation factor-15; MCP-1 — monocyte chemotactic factor-1; ECM1 — extracellular matrix protein 1.

мультипараметрический анализ для точной характеристики стадии и активности процесса. Полученные данные подчеркивают важность дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов и разработки интегративных диагностических стратегий.

На следующем этапе работы с помощью ROC-анализа были установлены отсекающие значения (точки cut-off) сывороточных концентраций НА и GDF-15, которые позволяют прогнозировать наличие той или иной стадии ФП с высокой диагностической точностью. Результаты значений чувствительности и специфичности исследуемых показателей представлены в табл. 3.

Результаты ROC-анализа показали, что значение НА 47,0 нг/мл является пороговым (с высокой чувствительностью — 90% и специфичностью 80–100%) для разграничения стадии F3 от F0, F1 и F2. Особенно высока диагностическая точность значения cut-off для F3 против F2 (специфичность 100%) и для F3 против F0 (специфичность 84,6%). При значении 56,0 нг/мл для стадии F4 также достигаются высокая чувствительность (87,5%) и специфичность (85–100%). Пороговые значения GDF-15 — 163,0 и 171,0 пг/мл — демонстрируют максимальную чувствительность (100%) при разграничении F3 и F0/F1 соответственно, но специфичность оказывается заметно ниже, особенно для F3 и F1 (70%).

Диагностическая точность GDF-15 по AUC высока: при F3 против F0 — $0,938 \pm 0,057$; при F3 против F1 — $0,845 \pm 0,085$. Это указывает на то, что GDF-15 чувствителен к выраженному фиброзу, но хуже дифференцирует близкие стадии (F3 против F1). Оба маркера

Таблица 3. Анализ чувствительности и специфичности сывороточных концентраций НА и GDF-15 при разграничении различных стадий ФП у детей

Table 3. Analysis of sensitivity and specificity of serum concentrations of HA and GDF-15 in distinguishing different stages of HF in children

Пороговое значение	Стадии ФП	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой
НА				
47,0 нг/мл	F3 и F0	90,0	84,6	0,908 ± 0,069
47,0 нг/мл	F3 и F1	90,0	80,0	0,870 ± 0,078
56,0 нг/мл	F4 и F1	87,5	85,0	0,912 ± 0,073
47,0 нг/мл	F3 и F2	90,0	100,0	0,950 ± 0,053
56,0 нг/мл	F4 и F2	87,5	100,0	0,965 ± 0,049
GDF-15				
163,0 пг/мл	F3 и F0	100,0	84,6	0,938 ± 0,057
171,0 пг/мл	F3 и F1	100,0	70,0	0,845 ± 0,085

Примечание. ФП — фиброз печени; НА — гиалуроновая кислота; GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15.

Note. HF (ФП) — hepatic fibrosis; HA — hyaluronic acid; GDF-15 — growth differentiation factor-15.

(НА и GDF-15) демонстрируют высокую эффективность для неинвазивной дифференциации стадий фиброза печени у детей.

Таким образом, НА характеризуется более сбалансированными показателями чувствительности и специфичности, а также большими значениями площади под ROC-кривой для многих пар стадий ФП. В свою очередь, GDF-15 обеспечивает идеальную чувствительность, что полезно для раннего скрининга, однако его специфичность для близких стадий фиброза несколько ниже. Определение этих маркеров в сыворотке позволяет точнее и объективнее прогнозировать стадию заболевания, что значительно облегчает ведение пациентов и персонализацию терапии. В то же время полученные пороговые значения требуют дальнейшей валидации на расширенных выборках и в многоцентровых исследованиях для подтверждения их универсальности и внедрения в клиническую практику.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В проведенном исследовании была дана сравнительная оценка диагностической значимости прямых серологических биомаркеров — НА, COL1, COL3, GDF-15, MCP-1 и ECM1 — для разграничения стадий ФП у детей с хроническими болезнями печени. Анализ данных показал, что наибольшую ценность в дифференциации выраженности фиброза продемонстрировали НА и GDF-15, которые обладают наиболее высокими значениями чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой при разграничении поздних стадий (F3–F4 по METAVIR) по сравнению с начальными (F0–F1).

В частности, для НА определены оптимальные пороговые значения, позволяющие достичь сбалансированных показателей чувствительности и специфичности, в том числе 100% специфичности при разграничении F3/F2 и F4/F2, а также $AUC \geq 0,95$, что соответствует очень высокой диагностической эффективности. Похожие результаты были получены и для GDF-15: максимальная чувствительность 100% при разграничении F3 от F0 и F1, но несколько меньшая специфичность по сравнению с НА. Это свидетельствует о высокой ценности данных маркеров для скрининга и неинвазивной оценки степени фиброза, в первую очередь, у пациентов с подозрением на выраженный фиброз или цирроз.

Результаты сопоставимы с опубликованными данными зарубежных исследований, где НА и GDF-15 рассматриваются как перспективные неинвазивные маркеры оценки прогрессирования ФП в основном у взрослых [29, 30]. В то же время работы с анализом их диагностической ценности применительно к педиатрической популяции остаются единичными. Полученные значения AUC в работе сопоставимы с результатами метаанализов по другим биомаркерам и не уступают эффективности широко используемых инструментальных методов (например, эластографии).

С другой стороны, COL1 и COL3, а также MCP-1 и ECM1 продемонстрировали значительно меньшую дискриминативную способность в разграничении стадий ФП, что согласуется с противоречивыми результатами в литературе о диагностической значимости этих показателей для неинвазивного мониторинга печеночного фиброза у детей. Их роль, вероятно, может быть более информативна в комплексной панели маркеров или для оценки специфических патофизиологических процессов, а не для рутинной стратификации пациентов по степени фиброза.

Ограничениями исследования являются относительно небольшой размер выборки и отсутствие дополнительной валидации на независимой когорте. Также важно учитывать гетерогенность нозологических форм и потенциальные сопутствующие состояния, которые могут влиять на концентрации биомаркеров. Тем не менее, полученные данные подтверждают перспективность внедрения прямых серологических биомаркеров, в частности НА и GDF-15, как инструментов неинвазивной стратификации риска и динамического мониторинга ФП в педиатрической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты работы демонстрируют высокую диагностическую эффективность НА и GDF-15 для выявления продвинутых стадий ФП у детей. Это открывает перспективы для внедрения данных маркеров в алгоритмы скрининга и клинического наблюдения пациентов с хроническими болезнями печени при условии дальнейшей стандартизации и мультицентровых исследований, направленных на оптимизацию их диагностических порогов и подтверждение клинической значимости.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Т. Фатулаев — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании.

А.Н. Сурков — планирование, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

О.Б. Гордеева — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании.

Н.А. Изотова — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

Е.Е. Бессонов — поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

И. Джгаркова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.В. Доброток — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.Д. Гусейнова — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

М.С. Руднева — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Е.Н. Ильяшенко — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Е.В. Комарова — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

М.И. Ивардава — учет и регистрация данных, участие в написании текста рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Sadig T. Fatullaev — conducting search and analytical work, writing, editing.

Andrey N. Surkov — planning, conducting search and analytical work, writing, editing and approving the final version of the article.

Olga B. Gordeeva — planning, direct participation in conducting research, search and analytical work, writing, editing.

Nataliya A. Izotova — conducting search and analytical work, writing.

Evgeniy E. Bessonov — conducting search and analytical work, writing.

Irine Dzharkava — conducting research, writing.

Albina V. Dobrotok — conducting research, writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик // Медицинский совет. — 2020. — № 11. — С. 224-232. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-224-232> [Kulebina EA, Surkov AN. Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis: review of modern laboratory methods. *Medsitsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):224–232. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-224-232>]
2. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Усольцева О.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2020. — Т. 4. — № 5. — С. 297–301. — doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301> [Kulebina EA, Surkov AN, Usoltseva OV. Non-invasive diagnostics of liver fibrosis: recent data on the possibilities of instrumental techniques. *Russian*

Albina D. Gusejnova — accounting and registration of data, writing.

Mariya S. Rudneva — accounting and registration of data, writing.

Elizaveta N. Il'yashenko — accounting and registration of data, writing.

Elena V. Komarova — accounting and registration of data, writing.

Marika I. Ivardava — accounting and registration of data, writing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific guidance, development of research design, conducting critical analysis of materials and drawing conclusions.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID**С.Т. Фатулаев**

<https://orcid.org/0009-0008-0449-2053>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Н.А. Изотова

<https://orcid.org/0009-0005-8188-9589>

Е.Е. Бессонов

<https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

И. Джгаркова

<https://orcid.org/0009-0004-0583-8010>

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

А.Д. Гусейнова

<https://orcid.org/0009-0008-3355-4823>

М.С. Руднева

<https://orcid.org/0009-0002-2758-6729>

Е.Н. Ильяшенко

<https://orcid.org/0009-0007-8349-4286>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

М.И. Ивардава

<https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Medical Inquiry. 2020;4(5):297–301. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301>

3. Rojano-Alfonso C, López-Vicario C, Romero-Grimaldo B, et al. Hyaluronic Acid in Liver Fibrosis: Role in Inflammation, Tissue Remodeling, and Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2025;26(20):10139. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms262010139>

4. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М. и др. Изменения сывороточных концентраций прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100. — № 2. — С. 112–118. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-112-118> [Kulebina EA, Surkov AN. Changes in concentration of serum fibrosis direct biomarkers in chronic liver diseases in children. *Pediatria. Journal n.a.*

- G.N. Speransky. 2021;100(2):112–118. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-112-118>
5. Graf F, Horn P, Ho AD, et al. The extracellular matrix proteins type I collagen, type III collagen, fibronectin, and laminin 421 stimulate migration of cancer cells. *FASEB J.* 2021;35(7):e21692. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202002558RR>
6. Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, Warrier S. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation.* 2024;136:100757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100757>
7. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene.* 2019;707:151–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.003>
8. Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2023;7(1):5–16. doi: <https://doi.org/10.26502/fccm.92920302>
9. Desmedt S, Desmedt V, De Vos L, et al. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56(5):333–350. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1615034>
10. Huang J, Ding X, Dong Y, Zhu H. Growth Differentiation Factor-15 Orchestrates Inflammation-Related Diseases via Macrophage Polarization. *Discov Med.* 2024;36(181):248–255. doi: <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436181.23>
11. Nyárády BB, Kiss LZ, Bagyura Z, et al. Growth and differentiation factor-15: A link between inflamming and cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother.* 2024;174:116475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116475>
12. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in kidney diseases. *Adv Clin Chem.* 2023;114:1–46. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2023.02.003>
13. Siddiqui JA, Pothuraju R, Khan P, et al. Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;64:71–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002>
14. Lee ES, Kim SH, Kim HJ, et al. Growth Differentiation Factor 15 Predicts Chronic Liver Disease Severity. *Gut Liver.* 2017;11(2):276–282. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl16049>
15. Arinaga-Hino T, Ide T, Akiba J, et al. Growth differentiation factor 15 as a novel diagnostic and therapeutic marker for autoimmune hepatitis. *Sci Rep.* 2022;12(1):8759. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12762-9>
16. Li Z, Liu Y, Li X, et al. Association between Circulating Growth Differentiation Factor 15 and Cirrhotic Primary Biliary Cholangitis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5162541. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5162541>
17. Abou Zaghlal HMA, El Sebai AA, Ahmed OA, et al. Growth differentiation factor 15: an emerging diagnostic biomarker of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Egypt Liver J.* 2021;11(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00075-x>
18. Sawant H, Borthakur A. Disease-Specific Novel Role of Growth Differentiation Factor 15 in Organ Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5713. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26125713>
19. Xi S, Zheng X, Li X, et al. Activated Hepatic Stellate Cells Induce Infiltration and Formation of CD163+ Macrophages via CCL2/CCR2 Pathway. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:627927. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.627927>
20. Guo S, Zhang Q, Guo Y, et al. The role and therapeutic targeting of the CCL2/CCR2 signaling axis in inflammatory and fibrotic diseases. *Front Immunol.* 2025;15:1497026. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1497026>
21. Tsai PH, Liou LB. Effective Assessment of Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Outcomes Using Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) and Disease Activity Score 28-MCP-1. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11374. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms252111374>
22. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
23. Kobayashi K, Yoshioka T, Miyauchi J, et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in liver fibrosis with transient myeloproliferative disorder in down syndrome. *Hepatol Commun.* 2018;2(3):230–236. doi: <https://doi.org/10.1002/hep4.1150>
24. Bauer A, Rawa T. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1333. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25021333>
25. Wang J, Huang Q, Ning H, et al. Extracellular matrix protein 1 in cancer: multifaceted roles in tumor progression, prognosis, and therapeutic targeting. *Arch Pharm Res.* 2025;48(9-10):843–857. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-025-01572-y>
26. Sun C, Fan W, Basha S, et al. Extracellular matrix protein 1 binds to connective tissue growth factor against liver fibrosis and ductular reaction. *Hepatol Commun.* 2024;8(11):e0564. doi: <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000564>
27. Link F, Li Y, Zhao J, et al. ECM1 attenuates hepatic fibrosis by interfering with mediators of latent TGF- β 1 activation. *Gut.* 2025;74(3):424–439. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333213>
28. Fan W, Liu T, Chen W, et al. ECM1 Prevents Activation of Transforming Growth Factor β , Hepatic Stellate Cells, and Fibrogenesis in Mice. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1352–1367.e13. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.036>
29. Mosca A, Braghini MR, Andolina G, et al. Levels of Growth Differentiation Factor 15 Correlated with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Children. *Int J Mol Sci.* 2025;26(13):6486. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26136486>
30. Hartley JL, Brown RM, Tybulewicz A, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(2):217–221. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000228121.44606.9f>

Статья поступила: 12.10.2025, принята к печати: 16.12.2025

The article was submitted 12.10.2025, accepted for publication 16.12.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

- Фатуллаев Садиг Талех оглы** [Sadig T. Fatullaev, MD]; **адрес:** 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А [address: 1A, Litovskij boulevard, Moscow, 117593, Russian Federation]; **телефон:** +7 (916) 888-49-45; **e-mail:** dr.sadig@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 8130-3344
- Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н. [Andrej N. Surkov, MD, PhD]; **e-mail:** surkov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 4363-0200
- Гордеева Ольга Борисовна**, к.м.н. [Olga B. Gordeeva, MD, PhD]; **e-mail:** obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2562-7725
- Изотова Наталья Александровна** [Natalya A. Izotova, MD]; **e-mail:** izotova@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 8386-8720
- Бессонов Евгений Евгеньевич** [Evgenij E. Bessonov, MD]; **e-mail:** bessonov@gastrockb.ru; **eLibrary SPIN:** 2463-1374
- Джгаркова Ирина** [Irine Dzharkava, MD]; **e-mail:** irinedzharkava@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1202-0773
- Доброток Альбина Витальевна** [Albina V. Dobrotok, MD]; **e-mail:** dobrotokav@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4248-8015
- Гусейнова Альбина Джейхуновна**, студентка [Albina D. Gusejnova, student]; **e-mail:** goosealbina@yandex.com
- Руднева Мария Сергеевна**, студентка [Mariya S. Rudneva, student]; **e-mail:** mashaa.rudneva@gmail.com
- Ильяшенко Елизавета Никитична**, студентка [Elizaveta N. Il'yashenko, student]; **e-mail:** liza.il'yashenko.02@mail.ru
- Комарова Елена Владимировна**, д.м.н. [Elena V. Komarova, MD, PhD]; **e-mail:** dr.klv-27@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 2581-8021
- Ивардова Марика Индикоевна**, к.м.н. [Marika I. Ivardava, MD, PhD]; **e-mail:** makussa@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4865-4688
- Намазова-Баранова Лейла Сеймурновна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147