

УДК 616.36-006.327-002-053.2:-097

В.С. Березенко¹, О.В. Царьова², М.Б. Диба¹

Особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В та різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ
²Обласна інфекційна клінічна лікарня, м. Запоріжжя, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.4(76):78-83; doi10.15574/SP.2016.76.78

Мета: вивчити особливості фіброзу печінки у дітей із хронічним вірусним гепатитом В (ХГВ) залежно від варіанту поліморфізму гена ІЛ-28В.

Пацієнти і методи. Обстежено 66 дітей з ХГВ віком 3–18 років. Усім хворим було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, досліджено концентрацію гіалуронової кислоти (ГК), трансформуючого фактора росту TGF-β1 у сироватці крові методом ІФА, розрахований індекс APRI. Стадія фіброзу оцінювалась морфологічно за шкалою METAVIR та незалежним розрахунковим методом – ФіброТест. Методом полімеразної ланцюгової реакції визначали генотипи SNP в локусах rs8099917 і rs12979860 гена ІЛ-28В. Проведено статистичний аналіз отриманих даних.

Результати. Більшість обстежених дітей з ХГВ мали генотип СС за локусом rs12979860 гена ІЛ-28В (31,5%) та генотип ТТ за локусом rs8099917 (41,6%). Встановлено, що фіброгенез у печінці хворих на ХГВ дітей залежить від варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В. Неприятливим варіантом щодо розвитку фіброзу печінки та формування HBeAg негативного гепатиту у дітей є генотип СТ (rs12979860). Варіанти поліморфізмів СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) більш сприятливо впливають на фіброгенез у печінці у даного контингенту хворих.

Висновки. У дітей з варіантами поліморфізму СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) ХГВ має більш сприятливий перебіг з повільнішим прогресуванням фіброзу печінки. HBeAg-негативний гепатит частіше має місце у хворих з несприятливим варіантом поліморфізму СТ (rs12979860) і характеризується більш значними фіброзними змінами у печінці.

Ключові слова: діти, хронічний вірусний гепатит В, поліморфізм гена ІЛ-28В, фіброз печінки, гіалуронова кислота, трансформуючий фактор росту β1.

Вступ

Прогресування хронічного вірусного гепатиту В (ХГВ), як і хронічного вірусного гепатиту С (ХГС) залежить від низки факторів: вірусу – вірусне навантаження, генотип; хазяїна – вік, стать, тривалість інфікування, генетичні фактори [1,2,3,5,6,10,13].

На сучасному етапі ведеться пошук генетичних маркерів як ранніх предикторів ризику розвитку цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). У науковій літературі є велика кількість публікацій, присвячених впливу поліморфізму гена ІЛ-28В у позиції rs12989760 і rs8099917 на досягнення вірусологічної відповіді на протівірусну терапію (ПВТ) та прогресування гепатиту у хворих на ХГС [9,12,14,19,21,22,23].

Останніми роками опубліковано ряд досліджень, у яких вивчався вплив поліморфізмів гена ІЛ-28В на ефективність ПВТ та прогресування ХГВ у дорослих пацієнтів. За даними М. Sonneveld та співавт., у хворих на ХГВ з позитивним HBeAg генотип СС (rs12979860) ІЛ-28В мав зв'язок з підвищеною ймовірністю сероконверсії і зменшенням кількості HBsAg у відповідь на ПВТ пегільованими інтерферонами (Пег-ІНФ) [20]. Автори не знайшли зв'язку між генотипами (СС, СТ, ТТ) rs12979860 ІЛ-28В, рівнем АЛТ, вірусним навантаженням і HBeAg-статусом. Спонтанна HBsAg сероконверсія мала зв'язок зі станом неактивного носійства (67,5% проти 32,5% при ХГВ, р<0,0001; ВШ 0,24; 95% ДІ 0,123–0,455) [8]. Інші дослідники виявили зв'язок між спонтанною сероконверсією HBsAg та генотипом G (rs8099917) гена ІЛ-28В у хворих на ХГВ [16].

Сьогодні немає єдиної точки зору щодо впливу поліморфізму гена ІЛ-28В на прогресування ХГВ. М.Р. Martin та співавт. (2010) за результатами дослідження, проведеного в трьох групах хворих, зробили висновок, що СС генотип rs12979860 не асоціюється з одужанням від

HBV-інфекції, резистентністю до HIV-інфекції або прогресування хвороби, яка викликана HIV. Автори вважають, що SNP ІЛ-28В впливають на імунну відповідь до HCV-інфекції, але не до HBV або HIV [18]. Інші дослідники також не знайшли зв'язку поліморфізму гена ІЛ-28В (rs12979860) з важкістю ХГВ та відповіддю на ПВТ [11,17].

Публікації, присвячені впливу варіанту поліморфізму гена ІЛ-28В на прогресування ХГВ у дітей, ми не знайшли. Це й визначило мету даного дослідження.

Мета: вивчити особливості фіброзу печінки у дітей із ХГВ залежно від варіанту поліморфізму гена ІЛ-28В.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 66 дітей з ХГВ віком 3–18 років. Для верифікації діагнозу відповідно до сучасних протоколів усім хворим було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Вірусна етіологія ХГВ була підтверджена наявністю маркерів вірусу В методами ІФА та ПЛР. Хворі були розподілені на групи відповідно до фази інфекційного процесу. За рекомендаціями ВООЗ (2015) виділяють наступні фази ХГВ: імунотолерантна, імуноактивна (HBeAg-позитивний хронічний гепатит), імуного контролю (неактивний ХГВ), уникнення імунної відповіді (HBeAg-негативний ХГВ), реактивації [24]. Серед обстежених дітей 4 знаходились в імунотолерантній фазі (HBsAg+; HBeAg+; ДНК ВГВ >200 000 МО/мл; анти-HBeAg(-); нормальний/або мінімально підвищений рівень АЛТ); 33 дитини мали імуноактивну фазу (HBsAg+; HBeAg+; ДНК ВГВ >2 000 МО/мл; анти-HBeAg негативний; підвищений рівень АЛТ); у 7 дітей встановлений HBeAg-негативний ХГВ (уникнення імунної відповіді) – HBsAg+; HBeAg-; антиHBeAg-/+; ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ; у 22 дітей діагностовано фазу імуного контролю (неактивний ХГВ) –

Таблиця 1

Результати ROC-аналізу для ГК, TGF-β₁, індексу APRI

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	AUROC
TGF-β ₁ <10,6 нг/мл	100	62	0,91 (ДІ 0,8-1,0)
TGF-β ₁ >14,1 нг/мл	87,5	86	
TGF-β ₁ >16,9 нг/мл	81,3	90	
ГК <18,8 нг/мл	100	29	0,95 (ДІ 0,85-1,0)
ГК >34,4 нг/мл	93	99,5	
ГК >50,1 нг/мл	93	100	
індекс APRI >0,6	81,3	76,2	0,82 (ДІ 0,65-0,99)
індекс APRI >1,0	75	100	

Таблиця 2

Характеристика обстежених дітей з ХГВ (n=62)

Показник	Імуноактивна фаза (n=33)	НВeAg-негативний гепатит (n=7)	Фаза імунного контролю (n=22)
Стать			
- хлопчики	22 (66,7)	5 (71,4)	14 (63,6)
- дівчатка	11 (33,3)	2 (28,6)	8 (36,4)
Вік, роки:	13 [8-16]	17 [13-18] *	14 [10-18]
- 4-5	3 (9,1)	0	2 (9,1)
- 6-9	6 (18,2)	0	3 (13,6)
- 10-18	24 (72,7)	7 (100)	17 (77,3)
Тривалість хвороби, роки:			
- до 5	5 [3-10]	15 [9-16] *	8,5 [5-13] **
- 5-10	18 (54,5)	0 *	7 (31,8)
- більше 10	8 (24,2)	2 (28,6)	6 (27,3)
	7 (21,3)	5 (71,4)*	9 (40,9)
АлАТ, МО/л	111,6 [71,4-132,0]***	198,0 [59,4-204,0]	31,8 [23,4-36,0]**0
АсАТ, МО/л	43 [34,2-64,8] ***	49,8 [41,4-66,0]	30,0 [22,8-37,8] **
Індекс APRI	0,6[0,5 - 1,0] ***	1,3 [0,5 - 1,5]	0,5 [0,4 - 0,7] **
APRI >0,6	20 (60,6)***	5 (71,4)	6 (27,3)**
APRI >1,0	8 (24,2)	5 (71,4)*	2 (9,1)**
TGF-β ₁ , нг/мл	13,9 [10,1-21,7]	24,6 [21,7-29,6]*	11,5 [7,3-4,2]**
TGF-β ₁ 10,6	9 (27,3)	0	10 (45,6)
TGF-β ₁ >14	14 (42,4)	7 (100)*	6 (27,3)**
TGF-β ₁ >16,9	12 (36,4)	7 (100)*	3 (13,6)**
ГК, нг/мл	36,7 [26,1-79,6]***	163, [29,8-248,0]*	25 [19,2-32,1]**
ГК >18,8	5 (15,2)	0	5 (22,7)
ГК >34,4	19 (57,6)***	5 (71,4)	5 (22,7)**
ГК >50,0	10 (30,3)	5 (71,4)*	2 (9,1)**
Стадія фіброзу (METAVIR ≥F 2)	12 (36,4)	6 (85,7)*	3 (13,6)**

Примітка: * – відмінності достовірні (p<0,05) між імуноактивною фазою та НВeAg-негативним гепатитом; ** – відмінності достовірні (p<0,05) між НВeAg-негативним гепатитом та фазою імунного контролю; *** – відмінності достовірні (p<0,05) між імуноактивною фазою та фазою імунного контролю.

НВsAg+; НВeAg-; анти-НВeAg+; ДНК ВГВ <2 000 МО/мл; стійкий нормальний рівень АЛТ.

Біопсію печінки з морфологічним дослідженням біопатів проведено у 21 хворого з ХГВ, стадію фіброзу оцінювали гістологічно за METAVIR. ФіброТест проведений у 41 дитини. Для оцінки фіброгенезу у хворих на ХГВ в сироватці крові досліджували наступні маркери фіброзу – концентрацію гіалуронової кислоти (ГК) та трансформуючого фактора росту β₁ (TGF-β₁). Уміст ГК у сироватці крові визначали методом ІФА (ELISA) з використанням тест-систем Hyaluronic Acid (HA) (Corgenix, Inc., США). Уміст TGF-β₁ – методом ІФА (ELISA) з використанням тест-систем TGF-β₁ (Biosource, Europe S.A.). У здорових дітей концентрація гіалуронової кислоти та TGF-β₁ у сироватці крові становила відповідно 17,8 [14,5-25,4] та 3,1 [1,8-4,0] нг/мл. Індекс APRI розраховували за наступною формулою: APRI=ASTx100/(верхня межа AST)/тромбоцити (109/л) [4,7]. З метою визначення кількісного показника ГК та TGF-β₁ та індексу APRI, які можуть характеризувати виразний фіброз (стадія фіброзу по METAVIR F≥2), дітей з ХГВ проведено ROC-аналіз з визначенням AUROC та cutt-of для ГК, TGF-β₁ та індексу APRI (табл. 1).

Генетичне дослідження з визначення генотипів SNP в локусах rs8099917 і rs12979860 гена IL-28B людини проводили методом ПЛР з детекцією у режимі «реального часу» за допомогою комплексу реагентів для визначення генетичних поліморфізмів IL-28B (НПО «ДНК-Технологія», Росія) у 62 хворих на ХГВ дітей. При поліморфізмі rs12979860 IL-28B виділяли три генотипи – CC, CT, TT, при поліморфізмі rs8099917 IL 28B – генотипи TT, TG, GG.

Отримані дані опрацьовані статистично з використанням пакету програм Statistica 6.1 та SPSS 13.0. Загально-статистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ²) та критерію Фішера (двобічний); відмінності вважались статистично значущими при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика обстежених дітей з ХГВ та їх розподіл за досліджуваними показниками фіброзу наведені в таблиці 2.

Враховуючи невелику кількість дітей в імунотолерантній фазі (n=4), статистичний аналіз в цій групі не прово-

Таблиця 3

Частота виявлення варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В у досліджуваних групах дітей з ХГВ, абс.ч. (%)

Фаза ХГВ	rs12979860		rs8099917	
	CC	CT+TT	TT	TG/GG
	n=31	n=31	n=41	n=21
Імуноактивна фаза (n=33)	17 (51,5)	16 (48,5)	22 (66,7)	11 (33,3)
НВеАг-негативний гепатит (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	5 (71,4)	2 (28,6)
Фаза імунного контролю (n=22)	12 (54,5)	10 (45,5)	14 (63,6)	8 (36,4)

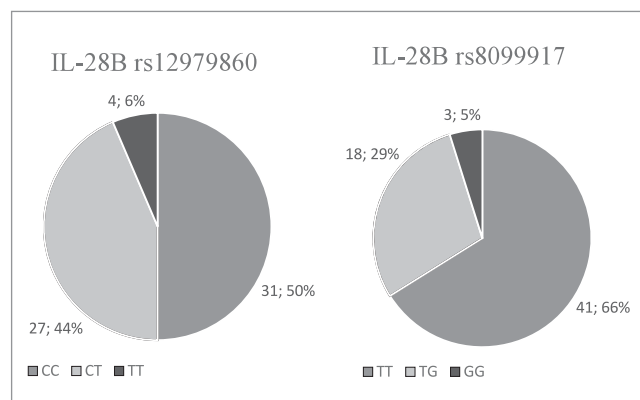


Рис. Поширення гена ІЛ-28В SNPrs12979860 та rs8099917 серед хворих на ХГВ дітей

дився. До цієї групи ввійшли діти: 4 роки (тривалість захворювання 3 роки), 7 років (тривалість захворювання 6 років) та 17 і 18 років (в обох тривалість захворювання становила 13 років). У всіх дітей зберігались нормальні показники трансаминаз протягом усього періоду спостереження, фіброз печінки за даними ФіброТесту (F 0–1), мали місце низькі показники TGF-β1 (4,8; 7,3; 6,5; 11,7 нг/мл відповідно); нормальні показники ГК (16,7; 11,6; 12,4 нг/мл) мали троє, у одного хворого концентрація ГК у сироватці крові була підвищеною і становила 27,2 нг/мл.

За наведених у табл. 2 даних видно, що діти у фазі імунного контролю мають найнижчі показники серологічних маркерів фіброзу (ГК та TGF-β1) порівняно з групою дітей в імуноактивній фазі та з НВеАг-негативним гепатитом. Також у цій групі лише 3 (13,6%) дітей мають виразний фіброз печінки. Найбільш несприятливим у плані прогресування ХГВ є НВеАг-негативний гепатит, що підтверджується наявністю у 6 із 7 дітей (85,7%) стадії фіброзу по METAVIR ≥F 2.

Для визначення впливу на прогресування ХГВ варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В у всіх дітей

визначено генотип гена ІЛ-28В за локусами rs12979860 і rs8099917.

За даними проведеного дослідження більшість дітей з ХГВ мали генотип CC та CT за локусом rs12979860 гена ІЛ-28В (n=31; 50% та n=27; 43,5 % відповідно); за локусом rs8099917 більшість дітей мали генотип TT (n=41; 66,1 %) (рис.).

Серед усіх пацієнтів з генотипом CC (n=31; 50,0%) за локусом rs12979860 гена ІЛ-28В 100% мали генотип TT за локусом rs8099917, що збігається з даними літератури [15].

Для встановлення впливу різних варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В на перебіг та прогресування ХГВ у дітей проведено аналіз у групах дітей залежно від фази ХГВ. Частота виявлення варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В у досліджуваних групах дітей наведена у табл. 3. Враховуючи невелику кількість дітей (n=3) з поліморфізмом TT (rs12979860), ці діти були об'єднані з групою дітей із варіантом поліморфізму CT (rs12979860), а діти з варіантом поліморфізму GG (rs8099917) (n=2) – з групою дітей з варіантом поліморфізму TG (rs8099917).

Як видно з таблиці 3, частота генотипів CC та CT+TT за локусом rs12979860 у групах дітей з імуноактивним гепатитом та у фазі імунного контролю практично однакова, в той час як у групі дітей з НВеАг-негативним гепатитом більшість (71,4%) мали генотип CT+TT (p>0,05). Щодо генотипів TT та TG+GG за локусом rs8099917, то більшість дітей мали генотип TT у всіх групах, p>0,05.

У зв'язку з нечисленною групою дітей з НВеАг-негативним гепатитом (7 дітей) та враховуючи той факт, що гепатит у них характеризується активним перебігом, для подальшого аналізу вони були об'єднані з групою дітей в імуноактивній фазі. Клінічна характеристика дітей з активним гепатитом (імуноактивна фаза та НВеАг-негативний гепатит) і різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В наведена в таблиці 4.

За даними проведеного аналізу в групах дітей з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В не встановлено

Таблиця 4

Клінічна характеристика дітей з активним ХГВ (імуноактивна фаза та НВеАг-негативний гепатит) та різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В, Ме [LQ-UQ], абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	CC	CT+TT	TT	TG/GG
	n=19	n=21	n=27	n=13
Вік, роки	15 [10–17]	13 [10–16]	15,5 [10–17,0]	13 [10–15]
Тривалість хвороби, роки	6 [3–12]	8 [4–10]	8 [3–12]	5 [4–10]
Тривалість ХГВ, абс. ч., %				
до 5	9 (47,4)	9 (42,9)	11 (40,7)	7 (53,8)
5–10	3 (15,8)	7 (33,3)	6 (22,2)	4 (30,8)
>10	7 (36,8)	5 (23,8)	10 (37,0)	2 (15,4)
АлАТ, МО/л	96,0	131,4	107,8	132,0
Ме [LQ-UQ]	[60,01–19,4]	[71,4–192,0]	[66,0–131,4]	[71,4–162,0]
АсАТ, МО/л	43,2	47,0	43,2	47,0
Ме [LQ-UQ]	[34,2–57,0]	[36,0–66,0]	[34,2–64,8]	[36,0–66,0]

Таблиця 5

Показники фіброзу у дітей з активним ХГВ (імуноактивна фаза та HBeAg-негативний гепатит) та різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В, Me [LQ-UQ]; абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	CC	CT+TT	TT	TG+GG
	n=19	n=21	n=27	n=13
ГК, нг/мл Me [LQ-UQ]	38,4 [26,8–85,7]	42,1 [26,1–121,4]	38,4 [23,8–122,4]	42,1 [29,8–92,4]
ГК<18,8нг/мл, абс. ч. (%)	3 (15,8)	2 (9,5)	4 (14,8)	1 (7,7)
ГК>34,4нг/мл, абс. ч. (%)	11 (57,9)	13 (61,9)	15 (55,5)	9 (69,2)
ГК>50нг/мл, абс. ч. (%)	5 (26,3)	10 (47,6)	9 (33,3)	6 (46,2)
TGF-β ₁ , нг/мл Me [LQ-UQ]	14,5 [9,1–21,7]	18,6* [12,5–27,3]	14,0 [9,1–24,3]	18,2 [12,7–26,6]
TGF-β ₁ 10 нг/мл, абс. ч. (%)	5 (26,3)	4 (19,0)	7 (25,9)	2 (15,4)
TGF-β ₁ >14,0 нг/мл, абс. ч. (%)	8 (42,1)	13 (61,9)	13 (48,1)	8 (61,5)
TGF-β ₁ >16,9 нг/мл, абс. ч. (%)	5 (26,3)*	14 (66,7)	10 (37,0)	7 (53,8)
індекс APRI Me [LQ-UQ]	0,6 [0,5–1,0]	0,8 [0,5–1,3]	0,6 [0,5–1,1]	0,8 [0,5–1,1]
APRI>0,6	11 (57,9)	14 (66,7)	16 (59,3)	9 (69,2)
APRI> 1	4 (21,1)	9 (42,9)	8 (29,6)	5 (38,5)
Стадія фіброзу (METAVIR) F ≥ 2	7 (36,8)	11 (52,4)	7 (20,6)	6 (46,2)

Примітка: * – статистична значущість (p<0,05) між групами хворих з CC та CT+TT генотипами локусу rs12979860 гена ІЛ-28В.

Таблиця 6

Клінічна характеристика дітей у фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В, Me [LQ-UQ]; абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	CC	CT+TT	TT	TG/GG
	n=12	n=10	n=14	n=8
Вік, роки	15,5 [10,5–18]	12 [8–15]	15,5 [11–18]	10,5 [7,5–14,5]
Тривалість хвороби, роки	11,5 [6–13,5]	5,5 [5–11]	11 [6–13]	5,5 [5–9]
Тривалість ХГВ, абс. ч., %				
До 5	2 (16,7)	5 (50,0)	3 (21,4)	4 (50,0)
5–10	4 (33,3)	2 (20,0)	4 (28,6)	2 (25,0)
>10	6 (50,0)	3 (30,0)	7 (50,0)	2 (25,0)
АлАТ, МО/л Me [LQ-UQ]	31,8 [23,7–36,0]	29,7 [21,0–35,4]	30,0 [23,4–36,0]	32,7 [24,3–37,5]
АсАТ, МО/л Me [LQ-UQ]	30,0 [18,9–36,9]	31,8 [22,8–37,8]	27,0 [15,0–30,6]	36,6 [25,8–43,4]

вірогідних відмінностей за віком, тривалістю та активністю захворювання. Однак привертають увагу дещо вищі показники АЛТ у дітей із варіантом поліморфізму CT+TT (rs12979860), ніж CC (rs12979860), та у дітей з варіантом TG/GG (rs8099917), ніж TT (rs8099917).

Показники досліджуваних маркерів фіброзу в групі дітей з активним гепатитом та різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В наведені в таблиці 5. Встановлено, що варіанти поліморфізму гена ІЛ-28В за локусами rs12979860 та rs8099917 не впливають на показники ГК у сироватці крові у дітей з активним гепатитом. Водночас діти з варіантом поліморфізму CC (rs12979860) мають значно нижчі показники TGF-β₁ – 14,5 [9,1–21,7] нг/мл порівняно з групою дітей із варіантом поліморфізму CT (rs12979860) – 18,6 [12,5–27,3] нг/мл, p < 0,05.

Встановлено, що варіанти поліморфізму гена ІЛ-28В за локусами rs12979860 та rs8099917 не впливають на показники ГК у сироватці крові у дітей з активним гепатитом. У той час як діти з варіантом поліморфізму CC (rs12979860) мають значно нижчі показники TGF-β₁ – 14,5 [9,1–21,7] нг/мл порівняно з групою дітей з варіантом поліморфізму CT (rs12979860) – 18,6 [12,5–27,3] нг/мл,

p<0,05. Також встановлено, що в групі дітей з варіантом поліморфізму CC (rs12979860) частка дітей, які мають показник TGF-β₁ >16,9 нг/мл (критерій просунутого фіброзу, Se – 81,3% ; Sp – 90%) вірогідно нижча, ніж у групі дітей з варіантом поліморфізму CT+TT (rs12979860) – 26,3% (n=5) та 66,7% (n=14) відповідно (χ² з поправкою Йетса – 5,0; p<0,05).

У групі дітей із варіантом поліморфізму TT (rs8099917) виявлено нижчі показники TGF-β₁ у сироватці крові, ніж у дітей з варіантами TG+GG (rs8099917) – 14,0 [9,1–24,3] нг/мл і 18,2 [12,7–26,6] нг/мл відповідно, однак без вірогідної різниці, p>0,05.

У дітей із варіантами поліморфізму CT+TT (rs12979860) та TG+GG дещо частіше (52,4% і 46,2% відповідно) мав місце виразний фіброз, ніж у дітей із варіантом CC (rs12979860) – 36,8% та TT (rs8099917) – 20,6%, p>0,05.

Таким чином, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В на фіброгенез у печінці у дітей в імуноактивній фазі та у фазі уникнення імунної відповіді показав, що діти з варіантом CC (rs12979860) та TT (rs8099917) мають тенденцію до більш сприятливого

Показники фіброзу у дітей у фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В, Ме [LQ-UQ], абс. ч. (%)

Показник	rs12979860		rs8099917	
	СС	СТ+ТТ	ТТ	TG+GG
	n=12	n=10	n=14	n=8
ГК, нг/мл	22,1 [18,0–29,1]	28,9 [19,2–34,6]	22,1 [18,4–29,2]	28,9 [21,9–35,7]
ГК>18,8, нг/мл, абс. ч. (%)	3 (25,0)	2 (20,0)	4 (28,6)	1 (12,5)
ГК>34,4, нг/мл, абс. ч. (%)	2 (16,7)	3 (30,0)	2 (14,3)	3 (37,5)
ГК>50 нг/мл, абс. ч. (%)	1 (8,3)	1 (10,0)	1 (7,1)	1 (12,5)
TGF-β ₁ , нг/мл	8,6 [6,5–13,3]	11,7 [9,5–15,5]	10,7 [6,5–15,5]	11,5 [8,8–12,9]
TGF-β ₁ 10 нг/мл, абс.ч. (%)	7 (58,3)	3 (30,0)	7 (50,0)	3 (37,5)
TGF-β ₁ >14,0нг/мл, абс.ч.(%)	2 (16,7)	4 (40,0)	4 (28,6)	2 (25,0)
TGF-β ₁ >16,9нг/мл, абс.ч.(%)	1 (8,3)	2 (20,0)	2 (14,3)	1 (12,5)
індекс APRI	0,4 [0,3–0,7]	0,5 [0,4–0,7]	0,4 [0,2–0,6]	0,5 [0,5–0,7]
APRI>0,6	3 (25,0)	3 (30,0)	3 (21,4)	3 (37,5)
APRI>1	1 (8,3)	1 (10,0)	1 (7,1)	1 (12,5)
Стадія фіброзу по METAVIR≥F 2	1 (8,3)	2 (20,0)	3 (21,4)	3 (37,5)

в плані прогресування фіброзу перебігу ХГВ, ніж діти з варіантами поліморфізму СТ+ТТ (rs12979860) і TG+GG (rs8099917).

Клінічна характеристика дітей у фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В наведена в таблиці 6.

Сформовані групи не мали вірогідної відмінності за віком, тривалістю хвороби та показниками АлАТ і АсАТ.

Дослідження маркерів фіброзу в групі дітей у фазі імунного контролю та різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В наведено в таблиці 7.

За даними проведеного аналізу в групах дітей у фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В не встановлено вірогідних відмінностей за показниками фіброзу печінки, однак слід зазначити, що

діти з варіантом поліморфізму СТ+ТТ (rs12979860) мають дещо вищі показники у сироватці крові ГК – 28,9 [19,2–34,6] нг/мл та TGF-β₁ – 11,7 [9,5–15,5] нг/мл, ніж діти з варіантом СС (rs12979860) – 22,1 [18,0–29,1] нг/мл і 8,6 [6,5–13,3] нг/мл, відповідно, p>0,05.

Висновки

Таким чином, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гена ІЛ-28 В на прогресування ХГВ показав, що у дітей із варіантами поліморфізму СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) ХГВ має більш сприятливий перебіг з повільнішим прогресуванням фіброзу. HBeAg-негативний гепатит у дітей, за нашими даними, частіше має місце у хворих з несприятливим варіантом поліморфізму СТ (rs12979860) і характеризується більш значними фіброзними змінами в печінці.

ЛІТЕРАТУРА

- Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит В и D / Д. Т. Абдурахманов. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 288 с.
- Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / В. Т. Ивашкин. — 2-е изд. — Москва, 2005. — 536 с.
- Лопаткина Т. Н. Роль полиморфизма гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / Т. Н. Лопаткина, И. С. Кудлинский // Клиническая гепатология. — 2011. — № 2. — С. 28–38.
- Сурков А. Н. Сывороточные маркеры фиброзирования при хронических заболеваниях печени у детей: автореф. дис. ... к.мед.н. : 14.00.09 / А. Н. Сурков; Научный центр здоровья детей РАМН. — Москва, 2009. — 25 с.
- Филимонов П. Н. Вероятность развития фиброза печени при вирусных гепатитах у детей / П. Н. Филимонов, Н. И. Гаврилов, В. А. Шкурпий. — Н. — 2004. — С. 17–26
- Чуелов С. Б. Цирроз печени инфекционной природы у детей: автореф. дис. ... д.мед.н. : 14.00.30 / С. Б. Чуелов; ГОУВПО «Рос. Гос. Мед. университет». — М., 2010. — 48 с.
- A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis / С. Т. Wai, J. K. Greenson, R. J. Fontana [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38 (2). — P. 518–526.
- Association between IL28B polymorphisms and spontaneous HBsAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection / S. G. Ferreira, S. G. Chacha, F. F. Souza [et al.] // Ueg week. — Poster session. 28.10.2015. 9.00–17.00.
- Bochud P. Y. IL28b alleles associated with poor Hepatitis C virus (hcv) clearance protect against inflammation and fibrosis in patients infected with non-1 hcv genotypes / P. Y. Bochud, S. Bibert, Z. Kutalic [et al.] // Hepatology. — 2012. — Vol. 55. — P. 384–394.
- Chang M. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age / M. Chang, H. Hsu, Y. Ni [et al.] // Hepatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 1387–1392.
- Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study / O. Kandemir, S. B. Fidanci, N. Demir [et al.] // Mol. Biol. Rep. — 2013. — Vol. 40 (11). — P. 6189–6194.
- D'Ambrosio R. The association of il28b genotype with the histological features of chronic hepatitis C is HCV genotype dependent / R. D'Ambrosio, A. Aghemo, R. De Francesco [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2014. — Vol. 15 (5). — P. 7213–7224.
- EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50. — P. 227–242.
- Fabris C. IL-28B rs 12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC / C. Fabris, E. Falletti, A. Cussigh [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (4). — P. 716–722.

15. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A. J. Thompson [et al.] // Nature. — 2009. — Vol. 46. — P. 399—401.
16. HLA-DP and IL28B polymorphisms: influence of host genome on hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B / W. K. Seto, D. K. Wong, M. Kopaniszzen [et al.] // Clin. Infect Dis. — 2013. — Vol. 56. — P. 1695—1703.
17. IL28B rs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection / L. J. Peng, J. S. Guo, Z. Zhang [et al.] // Tissue Antigens. — 2012. — Vol. 79. — P. 302—305.
18. Martin M. P. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection / M. P. Martin, Y. Qi, J. J. Goedert [et al.] // The Journal of infectious diseases. — 2010. — Vol. 202. — P. 1749—1753.
19. Relation of IL28B gene polymorphism with biochemical and histological features in hepatitis C virus-induced liver disease / J. A. Agundez, E. Garcia-Martin, M. L. Maestro [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (5). — e37998.
20. Sonneveld M. J. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B / M. J. Sonneveld, V. W. Wong, A. M. Woltman [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142. — P. 513—520.
21. Suppiah V. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel [et al.] // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41 (10). — P. 1100—1104.
22. Swiss HIV Cohort study. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138 (4). — P. 1338—1347.
23. Tanaka Y. Genome-wide association of IL28D with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama [et al.] // Nat. Genet. — 2009. — Vol. 41 (10). — P. 1105—1109.
24. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection // Guidelines. — March 2015. — P. 15—17.

Особенности фиброза печени у детей с хроническим вирусным гепатитом В и разными вариантами полиморфизма гена ИЛ-28в

В.С. Березенко¹, Е.В. Царева², М.Б. Дыба¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Областная инфекционная клиническая больница, г. Запорожье, Украина

Цель: изучить особенности фиброза печени у детей с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в зависимости от варианта полиморфизма гена ИЛ-28В.

Пациенты и методы. Обследовано 66 детей с ХГВ в возрасте 3–18 лет. Всем больным было проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, исследовано концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК), трансформирующего фактора роста TGF-β₁ в сыворотке крови методом ИФА, рассчитан индекс APRI. Стадия фиброза оценивалась морфологически по шкале METAVIR и неинвазивным расчетным методом — ФиброТест. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли генотипы SNP в локусах rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В. Проведен статистический анализ полученных данных.

Результаты. Большинство обследованных детей имели генотип СС по локусу rs12979860 гена ИЛ-28В (31,5%) и генотип ТТ по локусу rs8099917 (41,6%). Установлено, что фиброгенез в печени у больных ХГВ детей зависит от вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В. Неблагоприятным вариантом по развитию фиброза печени и формированию HBeAg-негативного гепатита у детей является генотип СТ (rs12979860). Варианты полиморфизмов СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) более благоприятно влияют на фиброгенез в печени у данного контингента больных.

Выводы. Дети с вариантами полиморфизма СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) имеют более благоприятное течение ХГВ с замедленным прогрессированием фиброза печени. HBeAg-негативный гепатит у детей чаще имеет место у больных с неблагоприятным вариантом полиморфизма СТ (rs12979860) и характеризуется более значительными фиброзными изменениями в печени.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит В, полиморфизм гена ИЛ-28В, фиброз печени, гиалуроновая кислота, трансформирующий фактор роста TGF-β₁.

Features of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B and different variants of gene polymorphism of il-28b

V.S. Berezenko¹, O.V. Tsaryova², M.B. Dyba¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Regional Hospital of Infectious Diseases, Zaporizhzhya, Ukraine

Purpose. To study the features of liver fibrosis in children with chronic hepatitis B (CHB) depending on the variant of the gene polymorphism of IL-28B.

Materials and methods. The study involved 66 children aged 3–18 years with chronic hepatitis B. All patients were involved in clinical, laboratory and instrumental examination. The stage of fibrosis was assessed morphologically on a scale METAVIR, by the calculation method — Fibro Test, on APRI index, and by the concentration of hyaluronic acid (HA), transforming growth factor TGF-β₁ in serum using IFA. The SNP genotypes of rs8099917 and rs12979860 loci in IL-28B were determined by the method of the polymer chain reaction (PCR). A statistical analysis of the data was conducted.

Results. Most of the patients had genotype CC at rs12979860 locus of the gene IL-28B (31,5%) and the TT genotype at rs8099917 locus (41,6%). It was found that fibrogenesis in the liver of patients with chronic hepatitis B depends on the polymorphism of the gene IL-28B. The worst scenario for the development of liver fibrosis and the formation of HBeAg negative hepatitis B in children is a CT genotype (rs12979860). Variants CC (rs12979860) and TT (rs8099917) have a beneficial effect on fibrogenesis in the liver in this group of patients.

Conclusions. The polymorphism variants CC (rs12979860) and TT (rs8099917) of the gene IL-28B are more favorable (lower severity of fibrosis) in the progression of chronic hepatitis B in children. HBeAg negative hepatitis B in children often occurs in patients with a CT polymorphism (rs12979860) and is characterized by a significant fibrotic changes in the liver.

Key words: children, chronic viral hepatitis B, gene polymorphism of IL-28B, liver fibrosis, hyaluronic acid, transforming growth factor TGF-β₁.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мед.н., руководитель отделения детской гепатологии, ученый секретарь ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-80-26.

Царева Елена Викторовна — врач-ординатор Запорожской областной инфекционной больницы.

Адрес: г. Запорожье, бул. Гвардейский, 142; тел. (061) 224-07-84. Заочный аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Дыба Марина Борисовна — к.мед.н., ст.н.с. отделения детской гепатологии, ученый секретарь ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 483-80-26.

Статья поступила в редакцию 23.04.2016 г.

25

лет

25-я Юбилейная Международная МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

4-6 октября`2016

МВЦ • Броварской пр-т, 15 • Киев

Организаторы:

PREMIER
EXPO

ITE GROUP

Премьер Экспо

Тел: +38 (044) 496-86-45

E-mail: ph@pe.com.ua

www.publichealth.com.ua

Соорганизатор:



Министерство охраны
здоровья Украины

Проходит одновременно:



IV Международная выставка
и конференция медицинского
туризма MTEC.Kiev 2016