

УДК616.36-002-036.12-053.2:576.8.095.52

**В.С. Березенко, О.В. Царьова, М.Б. Диба**

## Особливості прогресування хронічного вірусного гепатиту С у дітей із різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.1(73):120-126; doi10.15574/SP.2016.73.126

**Мета:** вивчити особливості прогресування ХГС у дітей із різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В.**Пацієнти і методи.** Обстежено 57 дітей з ХГС віком 3–18 років. Усім хворим було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Стадія фіброзу оцінювалась морфологічно за шкалою METAVIR, неінвазивним розрахунковим методом – ФіброТест, індекс APRI, а також за концентрацією гіалуронової кислоти (ГК), трансформуючого фактора росту TGF- $\beta$ 1 у сироватці крові методом ІФА. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали генотипи SNP в локусах rs8099917 і rs12979860 гена ІЛ-28В. Проведено статистичний аналіз отриманих даних.**Результати.** Більшість обстежених дітей з ХГС мали генотип СТ за локусом rs12979860 гена ІЛ-28В (54%) та генотип ТТ за локусом rs8099917 (60%). Встановлено, що фіброгенез в печінці у хворих на ХГС дітей залежить від варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В. Несприятливими варіантами щодо розвитку фіброзу печінки є генотипи ТТ (rs12979860), СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917). Варіанти поліморфізмів СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) мають сприятливий вплив на перебіг ХГС – такі хворі за інших рівних умов мають меншу стадію фіброзу. Для визначення ризику прогресування ХГС може бути достатнім визначення варіантів поліморфізму в локусі rs12979860 гена ІЛ-28 В.**Висновки.** Варіанти поліморфізму СС (rs12979860) гена ІЛ-28В та ТТ (rs8099917) є сприятливими (менша виразність фіброзу) щодо прогресування ХГС у дітей. Варіант поліморфізму ТТ (rs12979860) гена ІЛ-28В асоціюється з прогресуванням гепатиту – швидшим розвитком фіброзу печінки.**Ключові слова:** діти, хронічний гепатит С, поліморфізм гена ІЛ-28В, фіброз, гіалуронова кислота, трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1.

### Вступ

Прогресування хронічного гепатиту (ХГ) залежить від низки факторів: вірусу – вірусне навантаження, генотип, та хазяїна – вік, стать, етнічна приналежність, тривалість інфікування, метаболічні (перевантаження залізом, стеатоз) і генетичні фактори [1].

Останніми роками активно ведеться пошук генетичних маркерів як ранніх предикторів ризику розвитку цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). На сучасному етапі дослідження генетичних факторів дозволяє оцінити індивідуальні ризики несприятливого перебігу хвороби в окремого хворого. Відомо, що частою зміною структури генів є однонуклеотидний поліморфізм (англ. Singlenucleotide polymorphism, SNP), що являє собою різноманітні генетичні варіанти одного й того самого гена, що зумовлює зміну функціональної активності кодованого білка та впливає на формування імунної відповіді і схильності до різноманітних захворювань [18]. З 2009 року у міжнародних виданнях з'явилися публікації з вивчення генетичного маркера SNP у позиції rs12989760 і rs8099917 гена інтерлейкіну (ІЛ)-28В. ІЛ-28А, ІЛ-28В, ІЛ-29 також називають інтерфероном-лямбда (INF- $\lambda$ ), відносять до сімейства цитокінів 2 класу що індукують противірусну, антипроліферативну, протиухлинну та імунну дію [13]. Залежно від частоти виявлення у популяції алелі ІЛ-28В визначаються як мажорні – rs12979860 С (зустрічаються часто) і мінорні – rs12979860 Т (зустрічаються рідко). Виділяють наступні комбінації алелів rs12989760 – СС, СТ і ТТ. Для оцінки прогнозу ефективності противірусної терапії хронічного гепатиту С (ХГС) та фіброзу печінки оцінюють ще

й інший поліморфізм rs8099917 гена ІЛ-28В. Серед його алелей виділяють мажорний Т і мінорний G та, відповідно, генотипи ТТ, TG і GG [12,14,21].

Останніми роками доведена значущість поліморфізмів гена ІЛ-28В як предикторів досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при використанні стандартної подвійної противірусної терапії (ПВТ) та потрійної терапії з включенням інгібіторів протеаз у дорослих хворих з ХГС та 1 генотипом вірусу. У 2009 році вперше були опубліковані дані повногеномного дослідження (Genome-wide association study, GWAS), де виявлений чіткий зв'язок між генетичними варіаціями області гена ІЛ-28В і результатами ПВТ у пацієнтів з 1 генотипом HCV та спонтанною елімінацією вірусу С. Найсприятливішим в цьому плані є генотип СС rs12979860 ІЛ-28В, він виявився сильним предиктором СВВ незалежно від вірусного навантаження та стадії фіброзу. Присутність Т-алеля є прогностичним фактором невдалого лікування [10,12,14]. В іншому дослідженні було виявлено, що поліморфізм СС rs12979860 асоціюється з СВВ не тільки при 1, а ще й при 3 генотипі ХГС [6]. Визначення поліморфізму гена ІЛ-28В дозволило прогнозувати СВВ з чутливістю 65% і 57% та специфічністю 78% і 63% для SNP rs12979860 і SNP rs8099917 відповідно [12,14,21].

Проведено також ряд досліджень з вивчення впливу поліморфізму гена ІЛ-28В rs12979860 на перебіг ХГС у дорослих. Встановлено, що поліморфізм гена ІЛ-28В може регулювати хід перебігу ХГС при різних генотипах [17]. Виявлено, що частота алеля Т поліморфізму rs12979860 є вищою у хворих на ЦП HCV-етіології порівняно з ЦП іншого походження [15], а її наявність впливає

на важкість фіброзу печінки [20]. Інші результати отримані у хворих з ХГС та 3 генотипом. За даними R. D'Ambrosio (2014), у цих хворих фіброз F3-4 був більш розповсюджений при rs12979860 CC, ніж при T-алелі (CC vs. CT/TT: 50% проти 23%,  $p=0,045$ ) [22]. При інших генотипах ХГС таких закономірностей не виявлено. Є дані, що IL-28B rs12979860 генотип CC пов'язаний з підвищеним імунітетом, що сприяє вірусному кліренсу, але й може призводити до посилення некрозапальних змін у печінці та печінкової декомпенсації [7].

Сьогодні немає єдиної точки зору на роль поліморфізму гена IL-28B на прогресування ХГС та розвиток ПЦК. Результати мета-аналізу щодо оцінки впливу поліморфізму гена IL-28B на прогресування ХГС, опублікованого в 2014 році, показали, що rs12979860 генотип CC і rs8099917 генотип TT пов'язані з можливістю розвитку виразного фіброзу, високої активності запального процесу, зниженою вірогідністю важкого стеатозу [16]. В іншій публікації дослідники не знайшли ніякого зв'язку між SNP, активністю гепатиту та виразністю фіброзу, а також зв'язку з підвищеним ризиком розвитку ПЦК у хворих на ХГС [19]. P.Y. Vochud зі співавт. (2012) встановили, що в присутності алеля G rs8099917 при невдалому лікуванні ХГС має невисоку активність та повільний фіброз. Алелі TG і GG IL-28B не є предиктором ПЦК [8]. Водночас на думку інших авторів, мінорна алель G rs8099917 асоціюється як з більш стрімким розвитком фіброзу, так і з невдалою ПВТ, особливо у пацієнтів з 1 і 4 генотипами ХГС [21]. У медичній літературі є окремі роботи, які вказують на відсутність зв'язку генотипу IL-28B з прогресуванням фіброзу [4,11].

Публікації, присвячені вивченню впливу варіанту поліморфізму гена IL-28B на прогресування ХГС у дітей, практично відсутні. Саме це й визначило мету нашого дослідження.

**Мета:** вивчити особливості прогресування ХГС у дітей з різними варіантами поліморфізму гена IL-28B.

### Матеріал і методи дослідження

Обстежено 57 дітей з ХГС віком 3–18 років. Характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 1.

Для верифікації діагноза відповідно до сучасних протоколів усім хворим було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Вірусна етіологія ХГС була підтверджена наявністю маркерів вірусу С методами ІФА та ПЛР. Усім хворим проводилось визначення генотипу вірусу та вірусного навантаження. Ступінь активності гепатиту в печінці хворим, яким не проводилась пунк-

Таблиця 1  
Характеристика обстежених дітей з ХГС (n=57)

Показник	Значення, абс. (%)
Стать	
- хлопчики	31 (54,4)
- дівчатка	26 (45,6)
Вік, роки:	
- 4–5	3 (5,3)
- 6–9	16 (28,0)
- 10–18	38 (66,7)
Генотип вірусу HCV:	
- 1 генотип	37 (64,9)
- 3 генотип	20 (35,1)
Тривалість хвороби, роки:	
- до 5	21 (36,8)
- 5–10	18 (31,6)
- понад 10	18 (31,6)
АлАТ МО/л, Ме [LQ-UQ]	55,8 [35,0-90,0]
Нормальні показники АлАТ	18 (31,6)
- АлАТ > норми	39 (68,4)

Таблиця 2

### Показники фіброзу (ГК, TGF-β1, індекс APRI) у обстежених дітей з ХГС, Ме [LQ-UQ]; абс. (%)

Показник	Значення
ГК, нг/мл	32,8 [24,8-44,2]
ГК>32, нг/мл, %	26 (45,6)
ГК> 40, нг/мл, %	17 (29,8)
ГК> 50, нг/мл, %	13 (22,8)
TGF-β1, нг/мл	10,6 [8,1-11,6]
TGF-β1, > 9,5 нг/мл, %	23 (40,4)
TGF-β1, >15 нг/мл, %	18 (31,6)
індекс APRI	0,6 [0,4-0,8]
Стадія фіброзу (METAVIR) F≥2	20 (35,1)

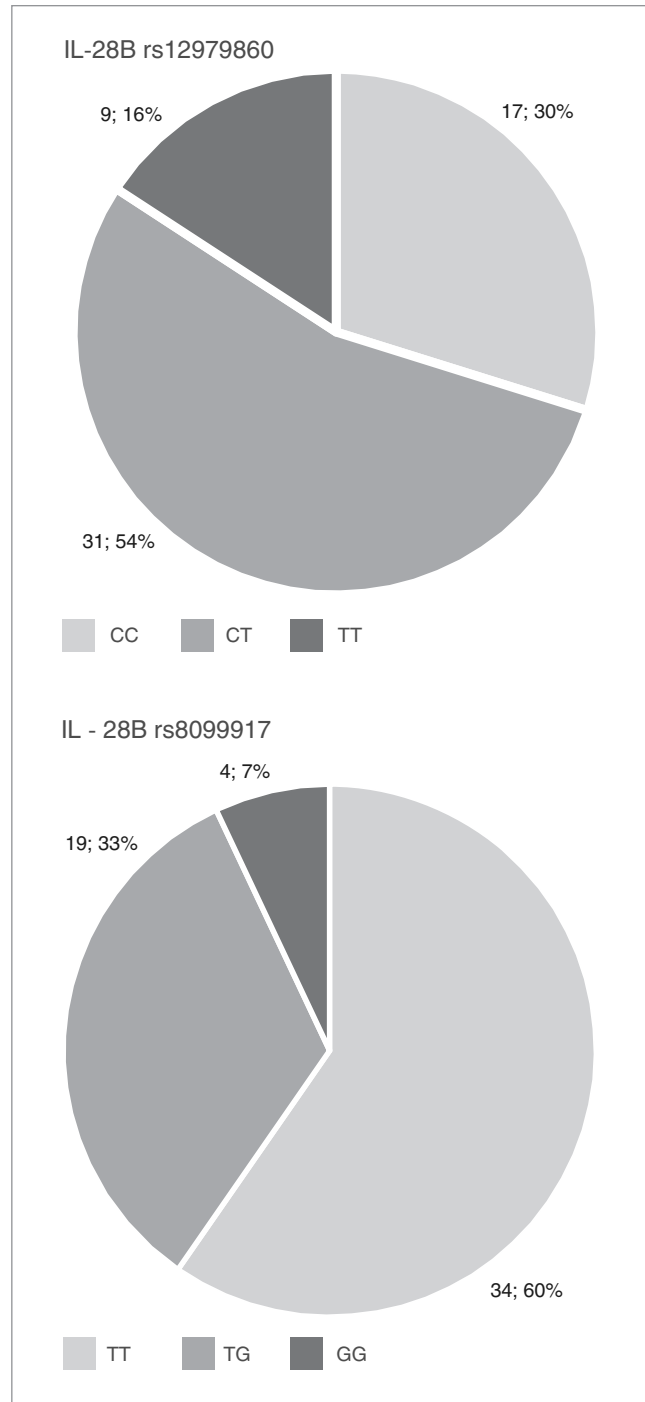


Рис. Розповсюдження гена IL-28B SNP rs12979860 і rs8099917

Таблиця 3

Частота сполучень алельних пар за двома локусами rs12979860 і rs8099917 гена ІЛ-28В

rs12979860	rs8099917		
	ТТ	TG	GG
CC	17 (29,8)	0	0
CT	14 (24,6)	17 (29,8)	0
TT	3 (5,3)	2 (3,5)	4 (7,0)

ційна біопсія печінки, орієнтовно оцінювали за рівнем АЛАТ: мінімальна активність характеризувалась підвищенням АЛАТ до 2 норм, низька – до 5 норм, помірна – до 9 норм, висока – понад 9 норм [3].

Фіброз печінки оцінювався за прямими та непрямими маркерами – розрахунковим індексом APRI та визначенням концентрації у сироватці крові гіалуронової кислоти (ГК), трансформуючого фактора росту β<sub>1</sub> (TGF-β<sub>1</sub>). Вміст ГК у сироватці крові визначали методом ІФА (ELISA) з використанням тест-систем Hyaluronic Acid (HA) вироб-

ництва Corgenix, Inc. (США). Вміст TGF-β<sub>1</sub> – методом ІФА (ELISA) з використанням тест-систем TGF-β<sub>1</sub> (Biosource, Europe S.A.). Індекс APRI розраховували за наступною формулою: APRI = AST x 100/(верхня межа AST)/тромбоцити (10<sup>9</sup>/л). Стадію фіброзу оцінювали гістологічно за шкалою METAVIR або неінвазивним розрахунковим методом – ФіброТест. Для розмежування наявності чи відсутності фіброзу за показниками ГК та TGF-β<sub>1</sub> використовували рекомендації А.Н. Суркова та С.Т. Wai, згідно з якими при концентрації ГК>32 нг/мл у сироватці крові можна виявити фіброз печінки з чутливістю і специфічністю у 100%, при концентрації TGF-β<sub>1</sub> > 9,5 нг/мл діагностують наявність фіброзу печінки з чутливістю 100% і специфічністю 62,5% [2,5]. Досліджувані показники фіброзу наведені в таблиці 2.

Генетичне дослідження з визначення генотипів SNP в локусах rs8099917 і rs12979860 гена ІЛ-28В людини проводили методом ПЛР з детекцією у режимі «реального часу» за допомогою комплексу реагентів для визначення генетичних поліморфізмів ІЛ-28В (НПО «ДНК-Технологія», Росія). При поліморфізмі rs12979860 ІЛ-28В виді-

Таблиця 4

Клінічна характеристика дітей з ХГС з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В, Ме [LQ-UQ]; абс. ч. (%)

Показник	rs12979860			rs8099917	
	CC (n=17)	CT (n=31)	TT (n=9)	TT (n=34)	TG/GG (n=23)
Вік, роки	15 [8-17]	16 [9-18]	11 [6-18]	15,5 [9-18]	13 [6-17]
Тривалість ХГС, роки	6 [4-11]	8 [4-12]	7 [5-9]	8 [5-12]	5,5 [4-9]
Тривалість ХГС, абс., %					
до 5	5 (29,4)	13 (41,9)	3 (33,3)	10 (29,5)	11 (47,8)
5-10	6 (35,3)	8 (25,9)	4 (44,4)	11 (32,3)	6 (26,1)
>10	6 (35,3)	10 (32,2)	2 (22,3)	13 (38,2)	6 (26,1)
Генотип, абс. (%):					
- 1 генотип	10 (58,8)	28 (67,5)	8 (88,9)	23 (67,7)	14 (60,9)
- 3 генотип	7 (41,2)	13 (32,5)	1 (11,1)	11 (32,3)	9 (39,1)
АлАТМО/л, Ме [LQ-UQ]	59,4 [39,6-95,4]	55,8 [39,6-90,0]	33,6 [24,0-103,8]	56,4 [39,6-86,0]	56,9 [30,6-90,0]
Нормальний рівень АлАТ	4 (23,6)	14 (45,2)	6 (66,7)*	12 (35,3)	9 (39,2)
АлАТ>норми	13 (76,4)	17 (54,8)	3 (33,3)*	22 (64,7)	14 (60,8)

Примітка: \* – відмінність достовірна (p<0,05) між алелями CC і TT rs12979860.

Таблиця 5

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

Показник	rs12979860			rs8099917	
	CC n=17	CT n=31	TT n=9	TT n=34	TG/GG n=23
ГК, нг/мл	28,1 [20,7-32,4]	34,9 [24,9-44,4]	53,0 [24,9-44,4]*	32,2 [24,8-38,4]	36,5 [24,5-65,3]
ГК>32 нг/мл, %	11 (64,7)	12 (38,7)	1 (11,1)*	16 (47,1)	6 (26,1)
ГК>40 нг/мл, %	1 (5,9)	10 (32,3)**	6 (66,7)*	7 (20,6)	10 (43,5)
ГК>50 нг/мл, %	0*	7 (22,6)**	6 (66,7)***	4 (11,8)	9 (39,1)****
TGF-β <sub>1</sub> , нг/мл	8,7 [7,3-12,5]	9,8 [8,4-20,1]	15,3 [10,6-17,7]*	10,6 [7,3-17,6]	11,6 [8,6-21,3]
TGF-β <sub>1</sub> , >9,5 нг/мл, %	9 (52,9) *	14 (45,2)	0***	15 (44,1)	7 (30,4)
індекс APRI	0,6 [0,4-0,8]	0,6 [0,4-0,7]	0,8 [0,3-1,1]	0,6 [0,4-0,97]	0,6 [0,4-1,1]
Фіброзу ≥2 (METAVIR), абс.ч., %	2 (11,8) *	13 (41,9) **	5 (55,6)	7 (20,6)	11 (47,8) ****

Примітка: \* – статистична значущість (p<0,05) між групами хворих з CC та TT генотипами локусу rs12979860 гена ІЛ-28В; \*\* – статистична значущість (p<0,05) між групами хворих з CC та CT генотипами локусу rs12979860 ІЛ-28В; \*\*\* – статистична значущість (p<0,05) між групами хворих з CT та TT генотипами локусу rs12979860 ІЛ-28В; \*\*\*\* – статистична значущість (p<0,05) між групами хворих з TT та TG генотипами локусу rs8099917 ІЛ-28В.

ляли три генотипи СС, СТ і ТТ, при поліморфізмі rs8099917 ІЛ 28В – генотипи ТТ, ТГ і GG.

Отримані дані опрацьовані статистично з використанням пакету програм Statistica 6.1. Загально-статистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) та критерію Фішера (двосторонній); відмінності вважались статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними дослідження, більшість обстежених дітей з ХГС мали генотип СТ за локусом rs12979860 гена ІЛ-28В (n=31; 54 %) та генотип ТТ за локусом rs8099917 (n=34; 60%) (рис.).

Усі пацієнти з генотипом СС (n=17; 29,8%) за локусом rs12979860 гена ІЛ-28В мали генотип ТТ за локусом rs8099917, що відповідає даним літератури [10].

Комбінацію алейних пар СТ (rs12979860) та ТТ (rs8099917) мали 14 (24,6 %) дітей з ХГС, СТ (rs12979860) та ТГ (rs8099917) – 17 (29,8 %) дітей. Сполучень пар СС-ТГ, СС-GG, СТ-GG у обстежених хворих не було (табл. 3).

Клінічна характеристика дітей з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В наведена в таблиці 4. За різних варіантів поліморфізму гена ІЛ-28В не встановлено вірогідних відмінностей між групами за віком, тривалістю та активністю захворювання. Практично у всіх групах трети дітей мали 1 генотип вірусу, в групі дітей з варіантом поліморфізму ТТ в локусі rs12979860 майже 90% мали 1 генотип вірусу ХГС (n=8; 88,1%). Також в групі ТТ (rs12979860) переважали діти з неактивним гепатитом (n=6; 66,7%); у групах СС (rs12979860), СТ (rs12979860), ТТ (rs8099917), ТГ/GG (rs8099917) більшість дітей мали активний гепатит. Встановлено статистичну відмінність за кількістю дітей з неактивним гепатитом між групами дітей з поліморфізмом СС (rs12979860) (n=4; 23,5%) та ТТ (rs12979860) (n=6; 66,7%), F (точний критерій Фішера) = 0,046;  $p < 0,05$ . Діти з поліморфізмом ТГ та GG (rs8099917) були об'єднані в одну групу в зв'язку з невеликою чисельністю хворих з варіантом поліморфізму GG (rs8099917).

Дослідження маркерів фіброзу в групах дітей з різними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В наведено у таблиці 5.

Встановлено, що діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) мають найнижчі показники кількості ГК та TGF- $\beta_1$  порівняно з групами дітей з варіантами поліморфізму СТ (rs12979860) та ТТ (rs12979860). Між групами дітей з СС (rs12979860) та ТТ (rs12979860) поліморфізмом встановлена статистично значуща ( $p < 0,05$ ) різниця концентрації ГК та TGF- $\beta_1$ . Також діти в групі з поліморфізмом СС мають нижчу концентрацію ГК та TGF- $\beta_1$  у сироватці крові порівняно із середніми показниками ГК та TGF- $\beta_1$  у загальній групі хворих на ХГС (табл. 2). Кількість дітей зі стадією фіброзу F $\geq$ 2 балів у групі СС є меншою (n=2; 11,8%) порівняно з групами ТТ (rs12979860) (n=5; 55,6%), (F=0,028;  $p < 0,05$ ) та СТ (rs12979860) (n=13; 41,9%), (F=0,05;  $p < 0,05$ ).

З метою більш точної оцінки відповідності показників ГК та TGF- $\beta_1$  стадії фіброзу печінки, окрім аналізу отриманих результатів за концентрацією в сироватці крові ГК > 32 нг/мл та TGF- $\beta_1$  > 9,5 нг/мл [2], ми провели аналіз у підгрупах дітей, які мали концентрацію ГК у сироватці крові > 40 нг/мл та > 50 нг/мл.

У групі дітей з варіантом поліморфізму ТТ (rs12979860) лише одна дитина мала рівень ГК < 32 нг/мл (11,1%) та жодна дитина не мала рівень TGF- $\beta_1$  < 9,5 нг/мл, що вказує на те, що майже всі діти з цим варіантом поліморфізму мають фіброзні зміни в печінці. Ці дані збігаються з дослідженнями у дорослих, де наявність алей Т (rs12979860) впливає на важкість фіброзу печінки [15,20]. Більшість дітей у групі ТТ (n=6; 66,7%) мали кількість ГК у сироватці крові понад 50 нг/мл, у групі СС дітей з таким показником ГК не було (F=0,0004;  $p < 0,05$ ). Діти з варіантом поліморфізму ТТ також мали високі показники TGF- $\beta_1$ , у 5 (55,6%) кількість цього маркера фіброзу в сироватці крові становила більше 15 нг/мл, а менше 9,5 нг/мл не мала жодна дитина з цим варіантом поліморфізму, в групі СС лише 9 (52,9%) мали рівень TGF- $\beta_1$  у сироватці крові менше 9,5 нг/мл, (F=0,009;  $p < 0,05$ ).

Група дітей з варіантом поліморфізму СТ (rs12979860) гена ІЛ-28В є найбільш численною (n=31) серед усіх

Таблиця 6

**Показники фіброзу у дітей з поєднаними варіантами поліморфізму гена ІЛ-28В за локусами rs8099917 та rs12979860; Me [LQ-UQ]; абс. ч. (%)**

Показник	ТТ(rs8099917)/ СС (rs1297960), n=17	ТТ (rs8099917)/ СТ (rs12979860), n=14	ТГ (rs8099917)/СТ (rs12979860), n=17
Вік, роки	15 [8-17]	16 [9-18]	16 [9-17]
Тривалість ХГС	6 [4-11]	10 [5-14]	5 [4-9]
Генотип, абс. ч. (%):			
- 1 генотип	10 (38,8)	10 (71,4)	9 (52,9)
- 3 генотип	7 (41,2)	4 (28,6)	8 (47,1)
АлАТ	59,4 [39,6-95,4]	51,6 [39,6-67,8]	63,6 [48,0-111,6]
ГК, нг/мл	28,1 [20,7-32,4]	34,3 [28,9-44,6]	34,9 [23,4-44,1]
ГК > 32, нг/мл, %	11 (64,7) *	4 (28,6)	6 (35,3)
ГК > 40, нг/мл, %	1 (5,9) *	5 (35,7)	5 (29,4)
ГК > 50, нг/мл, %	0 *	3 (21,4)	4 (23,5) **
TGF- $\beta_1$ , нг/мл, %	8,7 [7,3-12,5]	10,0 [7,3-29,1]	11,6 [8,6-21,3]
TGF- $\beta_1$ > 9,5 нг/мл, %	9 (52,9)	7 (50,0)	7 (41,2)
TGF- $\beta_1$ > 15 нг/мл, %	2 (11,8) *	6 (42,9)	5 (29,4)
індекс APRI	0,6 [0,4-0,8]	0,5 [0,3-0,9]	0,5 [0,4-0,7]
F $\geq$ 2 (METAVIR)	2 (11,8)	4 (28,6)	8 (47,1) **

Примітка: \* – статистична значущість ( $p < 0,05$ ) різниці між групами хворих з ТТ/СС та ТТ/СТ генотипами; \*\* – статистична значущість ( $p < 0,05$ ) різниці між групами хворих з ТТ/СС та ТГ/СТ генотипами.



обстежених хворих. За показниками ГК та TGF- $\beta_1$ , порівняно із середніми показниками в загальній групі хворих на ХГС, статистично значущих відмінностей не встановлено (табл. 2, 5). За даними літератури, цей варіант поліморфізму також є несприятливим щодо прогресування фіброзу печінки у хворих з ХГС [15,20]. За нашими даними, лише 12 (38,7%) дітей з цим поліморфізмом мали кількість ГК у сироватці крові <32 нг/мл та 14 (45,2%) — нормальні показники TGF- $\beta_1$  у сироватці крові. У більшості дітей з варіантом поліморфізму СТ досліджувані показники фіброзу були підвищені, про що свідчить і діагностований у 13 (41,9%) цих хворих фіброз в печінці ( $F \geq 2$ ).

Аналіз показників фіброзу у дітей з варіантами поліморфізму ТТ та TG/GG за локусом rs8099917 показав, що діти, у яких присутній варіант ТТ, мають більш сприятливий перебіг ХГС, ніж діти з варіантами поліморфізму TG/GG (табл. 5). Майже 50% дітей з варіантом ТТ (rs8099917) мають показники ГК у сироватці крові менші, ніж 32 нг/мл, з варіантом поліморфізму TG таких дітей менше 30%,  $p > 0,05$ . Кількість ГК у сироватці крові >50 нг/мл мали 4 (11,8%) дитини групи ТТ (rs8099917) та 9 (39,1%) групи TG (rs8099917), ( $F=0,024$ ;  $p < 0,05$ ). За кількістю TGF- $\beta_1$  у сироватці крові між групами ТТ (rs8099917) та TG/GG (rs8099917) статистичних відмінностей не встановлено. Фіброз печінки  $\geq 2$  бали мали 7 (20,6%) дітей групи ТТ (rs8099917) та 11 (47,8%) групи TG (rs8099917), ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гена IL-28B на процес фіброгенезу в печінці показав, що несприятливими варіантами поліморфізму є ТТ (rs12979860), СТ (rs12979860) та TG/GG (rs8099917). Діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) за інших рівних умов мають менші прояви фіброзу печінки.

З метою визначення впливу (негативного або позитивного) різних варіантів поліморфізму і різних локусів гена IL-28B один на одного, проведено аналіз показників фіброзу у дітей з ХГС при поєднанні варіантів поліморфізму гена IL-28B за локусами rs12979860 та rs8099917 (табл. 6). Аналіз у групах дітей з такими поєднаннями, як TG (rs8099917)/ТТ (rs12979860) та GG (rs8099917)/ТТ (rs12979860), не проведений у зв'язку з недостатньою

кількістю випадків — 2 та 4 відповідно. За наведеними в таблиці 6 даними, сформовані групи не мали статистично значущих відмінностей за віком дітей, тривалістю та активністю захворювання, генотипом вірусу. Група дітей з поєднаним варіантом поліморфізмів ТТ (rs8099917)/СС (rs12979860) описана нами вище в табл. 4. Оскільки всі пацієнти з генотипом СС ( $n=17$ ; 29,8%) за локусом rs12979860 гена IL-28B мали генотип ТТ за локусом rs8099917. За даними проведених досліджень, варіанти поліморфізмів СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) мають сприятливий вплив на перебіг ХГС.

При порівнянні варіанту поліморфізму СТ (rs12979860) з більш сприятливим варіантом поліморфізму ТТ (rs8099917) та несприятливим варіантом TG (rs8099917) встановлено, що поєднання двох несприятливих варіантів поліморфізму TG (rs8099917)/СТ (rs12979860) не впливає на показники фіброзу у хворих на ХГС, не виявлено статистично значущих відмінностей за маркерами фіброзу між поєднаними групами. Привертає увагу лише дещо менша кількість дітей з фіброзом  $F \geq 2$  балів у групі ТТ (rs8099917)/СТ (rs12979860), ніж в групі TG (rs8099917)/СТ (rs12979860) — 47,1 ( $n=8$ ) та 28,6 ( $n=4$ ),  $p > 0,05$ . З найбільшою вірогідністю саме варіант поліморфізму СТ (rs12979860) має негативний вплив на прогресування фіброзних змін у печінці дітей з ХГС, тому для визначення ризику прогресування ХГС може бути достатнім визначення варіантів поліморфізму в локусі rs12979860 гена IL-28 B.

### Висновки

1. Фіброгенез у печінці хворих на ХГС дітей залежать від варіантів поліморфізму гена IL-28B за локусом rs12979860 та rs8099917.
2. Діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) гена IL-28B та ТТ (rs8099917) мають сприятливий, в плані прогресування, перебіг ХГС з меншими проявами фіброзу печінки.
3. Діти з варіантом поліморфізму ТТ (rs12979860) гена IL-28B мають несприятливий, прогресуючий перебіг ХГС з виразним фіброзом печінки.
4. Для визначення ризику прогресування ХГС у дітей може бути достатнім визначення варіантів поліморфізму в локусі rs12979860 гена IL-28 B.

### ЛІТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Учайкин В. Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чередниченко. — Москва : Новая волна, 2003. — 432 с.
4. Янченко В. И. Морфологические изменения в печени у больных ХГС в зависимости от полиморфизма гена интерлейкина IL28B у больных с хроническим гепатитом С на Украине / В. И. Янченко // Портал инфекционных болезней. — 16.07.2014.
5. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis / C. T. Wai, J. K. Greenson, R. J. Fontana [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38 (2). — P. 518—526.
6. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologist response / A. Mangia, A. J. Thompson, R. Santoro [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139 (3). — P. 821—827.
7. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal analysis / M. Noureddin, E. C. Wright, H. J. Alter [et al.] // Hepatology. — 2013. — Vol. 58 (5). — P. 1548—1557.
8. Bochud P. Y. Il 28 b 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. Kutalicalicet // Hepatology. — 2012. — Vol. 55. — P. 384—394.

9. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. I. Thomas, C. I. Thio, M. P. Martin [et al.] // *Nature*. — 2009. — Vol. 461. — P. 798—801.
10. 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.
11. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection / F. Marabita, A. Aghemo, S. De Nicola [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1127—1134.
12. 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.
13. IL-28, IL-29 and their class 11 cytokine receptor IL-28R / P. Sheppard, W. Kindsvogel, W. Xu [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2003. — Vol. 4 (1). — P. 63—68.
14. 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.
15. 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. Falleti, A. Cussigh [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (4). — P. 716—722.
16. Impact of IL28B genetic on variation on HCV-induced liver fibrosis, inflammation, and steatosis: a meta-analysis / M. Sato, M. Kondo, R. Teteishi [et al.] // *PLoSOne*. — 2014. — Mar 17; 9(3). — P. 91822. doi: 10.1371/journal.pone.0091822. eCollection 2014.
17. Impact of IL28B-related single nucleotide polymorphisms on liver histopathology in chronic hepatitis C genotype 2 and 3 / K. Rembeck, A. Alsio, P. B. Christensen [et al.] // *PLoSOne*. — 2012. — Vol. 7 (1). — P. 29370.
18. Initial sequencing and analysis of the human genome / E. S. Lander, L. M. Linton, B. Birren [et al.] // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 860—921.
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.] // *PLoSOne*. — 2012. — Vol. 7 (5). — P. 37998.
20. Role of interleukin 28b rs12979860 c/t polymorphism on the histological outcome of chronic Hepatitis C: Relationship with gender and viral genotype / E. Falleti, D. Bitetto, C. Fabris [et al.] // *J. Clin. Immunology*. — 2011. — Vol. 31. — P. 891—899.
21. 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.
22. 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.

### Особенности прогрессирования хронического вирусного гепатита С у детей с разными вариантами полиморфизма гена ИЛ-28В

*В.С. Березенко, Е.В. Царева, М.Б. Дыба*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина  
Областная инфекционная клиническая больница, г. Запорожье, Украина

**Цель:** изучить особенности прогрессирования ХГС у детей с различными вариантами полиморфизма гена ИЛ-28В.

**Пациенты и методы.** Обследовано 57 детей с ХГС в возрасте 3–18 лет. Всем больным было проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Стадия фиброза оценивалась морфологически по шкале METAVIR, неинвазивным расчетным методом — ФиброТест, по индексу APRI, а также по концентрации гиалуриновой кислоты, трансформирующего фактора роста TGF-β<sub>1</sub> в сыворотке крови методом ИФА. Методом полимеразной цепной реакции определяли генотипы SNP в локусах rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В. Проведен статистический анализ полученных данных.

**Результаты.** Большинство обследованных детей с ХГС имели генотип СТ по локусу rs12979860 гена ИЛ-28В (54%) и генотип ТТ по локусу rs8099917 (60%). Установлено, что фиброгенез в печени у больных ХГС детей зависит от вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В. Неблагоприятными вариантами по развитию фиброза печени являются генотипы ТТ (rs12979860), СТ (rs12979860) и TG/GG (rs8099917). Варианты полиморфизмов СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) имеют благоприятное влияние на течение ХГС — такие больные при других равных условиях имеют меньшую стадию фиброза. Для определения риска прогрессирования ХГС может быть достаточным определение вариантов полиморфизма в локусе rs12979860 гена ИЛ-28В.

**Выводы.** Варианты полиморфизма СС (rs12979860) гена ИЛ-28В и ТТ (rs8099917) являются благоприятными (менее выражен фиброз) по прогрессированию ХГС у детей. Вариант полиморфизма ТТ (rs12979860) гена ИЛ-28В ассоциируется с прогрессированием гепатита — быстрым развитием фиброза печени.

**Ключевые слова:** дети, хронический гепатит С, полиморфизм гена ИЛ-28В, фиброз, гиалуриновая кислота, трансформирующий фактор роста β<sub>1</sub>.

### Features of progression of chronic hepatitis C in children with different variants of polymorphism of the gene IL-28B

*V.S. Berezenko, O.V. Tsaryova, M.B. Dyba*

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine  
Regional Hospital of Infectious Diseases, Zaporizhzhya, Ukraine

**Purpose.** To study the features of the progression of chronic hepatitis C in children with different variants of polymorphism of the gene IL-28B.

**Materials and methods.** The study involved 57 children aged 3–18 years with CHC. 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 concen-

tration of hyaluronic acid (HA), transforming growth factor TGF- $\beta$ 1 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.

**Resume.** Most of the patients were children with chronic hepatitis C who had genotype CT at rs12979860 locus of the gene IL-28B (54%) and the TT genotype at rs8099917 locus (60%). It was found that fibrogenesis in the liver of patients with chronic hepatitis C depends on the polymorphism of the gene IL-28B. Unfavorable genotype variants for the development of liver fibrosis are: TT (rs12979860), CT (rs12979860) and TG/GG (rs8099917). Variants CC (rs12979860) and TT (rs8099917) have a beneficial effect on the course of chronic hepatitis C, including patients with a lower stage of fibrosis. To determine the risk of progression of chronic hepatitis C it may be sufficient to determine the polymorphism of rs12979860 locus in the gene IL-28B.

**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 C in children. Variant TT (rs12979860) in the polymorphism of the gene IL-28B is associated with the progression of hepatitis — faster development of liver fibrosis.

**Key words:** children, chronic hepatitis C, polymorphism of the gene IL-28B, fibrosis, hyaluronic acid, transforming growth factor  $\beta$ 1.

**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 заболеваний печени и органов пищеварения ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

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

Статья поступила в редакцию 15.01.2016 г.

## НОВОСТИ

### «Цифровой стетоскоп» поможет диагностировать болезни легких

Японские ученые из Медицинского университета Фукусимы (Fukushima Medical University) и Университета Хиросимы (Hiroshima University) разработали «цифровой стетоскоп». Они создали компьютерную программу, с помощью которой можно анализировать шумы в легких — это помогает поставить верно поставить даже неопытным врачам.

Для того, чтобы создать программу для диагностики, ученые во главе с Шиничиро Ошимо (Shinichiro Ohshimo) предложили медикам поставить диагноз 878 людям — врачам дали прослушать шумы в легких пациентов. Учитывая характерные особенности анализируемых звуков, авторы смогли разработать компьютерную программу для распознавания и классификации шумов.

С помощью такого «цифрового стетоскопа» стало возможно быстро и довольно точно диагностировать различные заболевания легких. Результаты выводились на специальном графике, каждая из пяти осей которого соответствовала одному из пяти типов легочных шумов. Глядя на график, врач видит, для какого заболевания характерны те или иные нарушения.

Получаемые результаты можно было сохранить для дальнейшего анализа или же отправить по электронной почте — это может сделать даже сам пациент. С помощью нового программного обеспечения больные смогут самостоятельно контролировать свое состояние, например, при хронической обструктивной болезни легких или муковисцидозе.

*Источник: med-expert.com.ua*