

## ОСОБЛИВОСТІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ІЛ-28В

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

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

**Ключові слова:** діти, хронічний вірусний гепатит В, поліморфізм гену ІЛ-28В, фіброз печінки, гіалуронова кислота, трансформуючий фактор росту  $\beta_1$

Прогресування хронічного вірусного гепатиту В (ХГВ), як і хронічного вірусного гепатиту С (ХГС) залежить від низки факторів: вірусу – вірусне навантаження, генотип, та хазяїна – вік, стать, тривалість інфікування, генетичні фактори [1, 2, 3, 5, 6, 9, 11].

На сучасному етапі ведеться пошук генетичних маркерів як ранніх предикторів ризику розвитку цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). В науковій літературі є велика кількість публікацій присвячених впливу поліморфізму гену ІЛ-28Ву позиції *rs12989760* і *rs8099917* на досягнення вірусологічної відповіді на противірусну терапію (ПВТ) та прогресування гепатиту у хворих на ХГС [7, 8, 10, 12, 18, 21, 22].

В останні роки опубліковано ряд досліджень в яких вивчався вплив поліморфізмів гену ІЛ-28В на ефективність ПВТ та прогресування хронічного вірусного гепатиту В у дорослих пацієнтів. За даними Sonneveld M. з співавторами, у хворих на ХГВ з позитивним НВеАг, генотип СС (*rs12979860*) ІЛ-28В мав зв'язок з підвищеною ймовірністю сероконверсії і зменшенням кількості НВsАг 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 НВеАг статусом. Спонтанна НВsАг сероконверсія мала зв'язок зі станом неактивного носійства (67,5% проти 32,5% при ХГВ,  $p < 0,0001$ ; ВШ: 0,24; 95% ДІ: 0,123-0,455) [13]. Інші дослідники виявили зв'язок між спонтанною сероконверсією НВsАг та генотипом G (*rs8099917*) гену ІЛ-28Ву хворих на ХГВ [19].

Сьогодні немає єдиної точки зору щодо впливу поліморфізму гену ІЛ-28В на прогресування ХГВ. Martin M.P. зі співавторами (2010) за

результатами дослідження проведеного в трьох групах хворих зробили висновок, що СС генотип rs12979860 не асоціюється з одужанням від НВV інфекції, резистентністю до НІV інфекції або прогресуванням хвороби, яка викликана НІV. Автори вважають, що SNP ІЛ-28В впливають на імунну відповідь до НСV-інфекції, але не до НВV або НІV [16]. Інші дослідники також не знайшли зв'язку поліморфізму гену ІЛ-28В (rs12979860) з тяжкістю ХГВ та відповіддю на ПБТ [15, 17].

Публікацій присвячених впливу варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В на прогресування ХГВ у дітей ми не знайшли. Саме це й визначило мету нашого дослідження.

**Мета дослідження:** вивчити особливості фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В (ХГВ) залежно від варіанту поліморфізму гену ІЛ-28В.

### Матеріали та методи

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 (НВeAg-позитивний хронічний гепатит), імунного контролю (неактивний ХГВ), уникнення імунної відповіді (НВeAg-негативний ХГВ), реактивації [24]. Серед обстежених дітей 4 знаходились в імунотолерантній фазі (НВsAg+; НВeAg+; ДНК ВГВ >200 000 МО/мл; анти-НВeAg (-); нормальний/або мінімально підвищений рівень АЛТ); 33 дитини мали імуноактивну фазу (НВsAg+; НВeAg +; ДНК ВГВ >2 000 МО/мл; анти-НВeAg негативний; підвищений рівень АЛТ); у 7 дітей встановлений НВeAg-негативний ХГВ (уникнення імунної відповіді) – НВsAg+; НВeAg-; анти- НВeAg-/+; ДНК ВГВ >20 000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ; у 22 дітей діагностовано фазу імунного контролю (неактивний ХГВ) – НВsAg+; НВeAg-; анти-НВeAg+; ДНК ВГВ <2 000 МО/мл; стійкий нормальний рівень АЛТ.

Біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптатів проведено у 21 хворого з ХГВ, стадію фіброзу оцінювали гістологічно по METAVIR. Фібро Тест проведений у 41 дитини. Для оцінки фіброгенезу у хворих на ХГВ в сироватці крові досліджували наступні маркери фіброзу – концентрація гіалуринової кислоти (ГК) та трансформуючого фактору росту  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ). Вміст ГК в сироватці крові визначали методом ІФА (ELISA) з використанням тест-систем «Hyaluronic Acid (HA)» (Corgenix, Inc., США). Вміст TGF- $\beta_1$  – методом ІФА (ELISA) з використанням тест-

систем «TGF- $\beta_1$ » (Biosource, Europe S.A.). У здорових дітей концентрація гіалуронової кислоти та TGF- $\beta_1$  в сироватці крові складала відповідно 17,8 [14,5–25,4] та 3,1 [1,8–4,0] нг/мл. Індекс APRI розраховували за наступною формулою –  $APRI = AST \times 100 / (\text{верхня межа } AST) / \text{тромбоцити} (10^9/\text{л})$  [4, 23]. З метою визначення кількісного показника ГК та TGF- $\beta_1$ , та індексу APRI, які можуть характеризувати виразний фіброз (стадія фіброзу по METAVIR  $F \geq 2$ ) у дітей з ХГВ проведено ROC аналіз з визначенням AUROC та cutt-of для ГК, TGF- $\beta_1$  та індексу APRI. Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

### Результати ROC аналізу для ГК, TGF- $\beta_1$ , індексу APRI

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %	AUROC
TGF- $\beta_1 < 10,6$ нг/мл	100	62	0,91 (ДІ 0,8–1,0)
TGF- $\beta_1 > 14,1$ нг/мл	87,5	86	
TGF- $\beta_1 > 16,9$ 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
індекс APRI > 1,0	75	100	(ДІ 0,65–0,99)

Генетичне дослідження з визначення генотипів SNP в локусах rs8099917 і rs12979860 гену IL-28B людини проводили методом ПЛП з детекцією у режимі «реального часу» за допомогою комплект реагентів для визначення генетичних поліморфізмів IL-28B (НПО «ДНК-Технологія», Росія) у 62 хворих на ХГВ дітей. При поліморфізмі rs12979860 IL-28B виділяли 3 генотипи CC, CT і TT, при поліморфізмі rs8099917 IL 28B – генотипи TT, TG і GG.

Отримані дані опрацьовані статистично з використанням пакету програм Statistica 6.1 та SPSS 13,0. Загально статистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) і інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) та критерію Фішера (двобічний); відмінності вважались статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

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

Враховуючи невелику кількість дітей в імунотолерантній фазі ( $n = 4$ ), статистичний аналіз в цій групі не проводився. До цієї групи ввійшли діти: 4 роки (тривалість захворювання 3 роки), 7 років (тривалість – 6 років) та двоє 17 та 18 років (в обох тривалість захворювання становила 13 років). У всіх дітей зберігались нормальні показники трансаміназ протягом всього періоду

спостереження, фіброз печінки за даними Фібро Тесту (F 0-1), мали місце низькі показники TGF- $\beta_1$  (4,8; 7,3; 6,5; 11,7 нг/мл відповідно); нормальні показники ГК (16,7; 11,6; 12,4 нг/мл) мали трое, у одного хворого концентрація ГК в сироватці крові була підвищена і складала 27,2 нг/мл.

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:	5 [3–10]	15 [9–16] *	8,5 [5–13] **
- до 5	18 (54,5)	0 *	7 (31,8)
- 5–10	8 (24,2)	2 (28,6)	6 (27,3)
- більше 10	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]**
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- $\beta_1$ , нг/мл	13,9 [10,1–21,7]	24,6 [21,7–29,6]*	11,5 [7,3–4,2]**
TGF- $\beta_1$ < 10,6	9 (27,3)	0	10 (45,6)
TGF- $\beta_1$ > 14	14 (42,4)	7 (100)*	6 (27,3)**
TGF- $\beta_1$ > 16,9	12 (36,4)	7 (100)*	3 (13,6)**
ГК, нг/мл	36,7 [26,1–79,6]***	163,2 [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)**

\* – відмінність достовірна (p<0,05) між імуноактивною фазою та НВeAg негативним гепатитом;  
 \*\* – відмінність достовірна (p<0,05) між НВeAg негативним гепатитом та фазою імунного контролю;  
 \*\*\* – відмінність достовірна (p<0,05) між імуноактивною фазою та фазою імунного контролю .

За наведеними в таблиці даними видно, що діти, в фазі імунного контролю мають найнижчі показники серологічних маркерів фіброзу (ГК та TGF- $\beta_1$ ) в порівнянні з групою дітей в імуноактивній фазі та з HBeAg негативним гепатитом, також в цій групі лише 3 (13,6%) дітей мають виразний фіброз печінки. Найбільш несприятливим в плані прогресування ХГВ є HBeAg негативний гепатит, що підтверджується наявністю у 6 з 7 дітей (85,7%) стадії фіброзу по METAVIR  $\geq$  F 2.

Для визначення впливу на прогресування ХГВ варіантів поліморфізму гену IL-28B у всіх дітей визначено генотип гену IL-28B за локусами rs12979860 і rs8099917.

За даними проведеного дослідження, більшість дітей з ХГВ мали генотип СС та СТ за локусом rs12979860 гену IL-28B (n=31; 50% та n=27; 43,5% відповідно); за локусом rs8099917 більшість дітей мали генотип ТТ (n=41; 66,1%) (рис. 1).

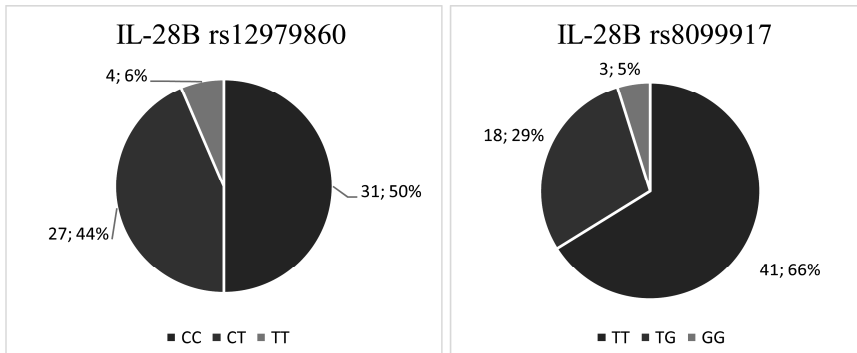


Рис. 1. Розповсюдження гену IL-28B SNPrs 12979860 та rs8099917 серед хворих на ХГВ дітей

Серед усіх пацієнтів з генотипом СС (n = 31; 50,0%) за локусом rs12979860 гену IL-28B 100% мали генотип ТТ за локусом rs8099917, що співпадає з даними літератури [14].

Для встановлення впливу різних варіантів поліморфізму гену IL-28B на перебіг та прогресування ХГВ у дітей проведено аналіз в групах дітей залежно від фази ХГВ. Частота виявлення варіантів поліморфізму гену IL-28B у досліджуваних групах дітей представлена в таблиці 3. Враховуючи невелику кількість дітей (n = 3) з поліморфізмом ТТ (rs12979860), ці діти були об'єднані з групою дітей з варіантом поліморфізму СТ (rs12979860), а діти з варіантом поліморфізму GG (rs8099917) (n =2) з групою дітей з варіантом поліморфізму TG (rs8099917).

**Частота виявлення варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В  
в 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)
HBeAg 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)

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

У зв'язку з малочисельною групою дітей з HBeAg 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 HBeAg негативний гепатит) і різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В представлена в таблиці 4.

За даними проведеного аналізу, в групах дітей з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В не встановлено вірогідних відмінностей за віком, тривалістю та активністю захворювання. Однак звертають увагу дещо вищі показники АЛТ у дітей з 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 гену ІЛ-28В наведені в таблиці 5.

За даними проведеного аналізу встановлено, що варіанти поліморфізму гену ІЛ-28В за локусами rs12979860 та rs8099917 не впливають на показники ГК в сироватці крові у дітей з активним гепатитом. В той час як діти з варіантом поліморфізму CC (rs12979860) мають значно нижчі показники TGF- $\beta_1$  – 14,5 [9,1–21,7] нг/мл в порівнянні з групою дітей з варіантом поліморфізму CT (rs12979860) – 18,6 [12,5–27,3] нг/мл,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

**Клінічна характеристика дітей з активним ХГВ (імуноактивна фаза та HBeAg негативний гепатит) та різними варіантами поліморфізму гену IL-28B, Me [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]	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
Me [LQ-UQ]	[60,0–119,4]	[71,4–192,0]	[66,0–131,4]	[71,4–162,0]
АсАТ, МО/л	43,2	47,0	43,2	47,0
Me [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 таHBeAg негативний гепатит) та різними варіантами поліморфізму гену IL-28B, 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	38,4	42,1	38,4	42,1
Me [LQ-UQ]	[26,8–85,7]	[26,1–121,4]	[23,8–122,4]	[29,8–92,4]
ГК<18,8 нг/мл, абс.ч. (%)	3 (15,8)	2 (9,5)	4 (14,8)	1 (7,7)
ГК>34,4 нг/мл, абс. ч. (%)	11 (57,9)	13 (61,9)	15 (55,5)	9 (69,2)
ГК>50 нг/мл, абс. ч. (%)	5 (26,3)	10 (47,6)	9 (33,3)	6 (46,2)
TGF-β <sub>1</sub> , нг/мл	14,5	18,6*	14,0	18,2
Me [LQ-UQ]	[9,1–21,7]	[12,5–27,3]	[9,1–24,3]	[12,7–26,6]
TGF-β <sub>1</sub> <10 нг/мл, абс.ч. (%)	5 (26,3)	4 (19,0)	7 (25,9)	2 (15,4)
TGF-β <sub>1</sub> >14,0 нг/мл, абс. ч. (%)	8 (42,1)	13 (61,9)	13 (48,1)	8 (61,5)
TGF-β <sub>1</sub> >16,9 нг/мл, абс. ч. (%)	5 (26,3)*	14 (66,7)	10 (37,0)	7 (53,8)
індекс APRI	0,6	0,8	0,6	0,8
Me [LQ-UQ]	[0,5–1,0]	[0,5–1,3]	[0,5–1,1]	[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)
* – статистична значимість (p < 0,05) між групами хворих з CC та CT +TT генотипами локусу rs12979860 гена IL-28B.				

За даними проведеного аналізу, встановлено, що варіанти поліморфізму гену ІЛ-28В за локусами rs12979860 та rs8099917 не впливають на показники ГК в сироватці крові у дітей з активним гепатитом. В той час як діти з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) мають значно нижчі показники TGF- $\beta_1$  – 14,5 [9,1–21,7] нг/мл в порівнянні з групою дітей з варіантом поліморфізму СТ (rs12979860) – 18,6 [12,5–27,3] нг/мл,  $p < 0,05$ . Також встановлено, що в групі дітей з варіантом поліморфізму СС (rs12979860) відсоток дітей, які мають показник TGF- $\beta_1 > 16,9$  нг/мл (критерій просунутого фіброзу, Se – 81,3%; Sp – 90%) вірогідно нижчий, ніж в групі дітей з варіантом поліморфізму СТ+ТТ (rs12979860) – 26,3% (n=5) та 66,7% (n=14) відповідно, ( $\chi^2$  з поправкою Йейтса – 5,0;  $p < 0,05$ ).

У групі дітей з варіантом поліморфізму ТТ (rs8099917) виявлено нижчі показники TGF- $\beta_1$  в 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 з варіантами поліморфізму СТ+ТТ (rs12979860) та TG+GG дещо частіше (52,4% і 46,2% відповідно) мав місце виразний фіброз, ніж у дітей з варіантом СС (rs12979860) – 36,8% та ТТ (rs8099917) – 20,6%,  $p > 0,05$ .

Таким чином, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гену ІЛ-28В на фіброгенез в печінці у дітей в імуноактивній фазі та в фазі уникнення імунної відповіді показав, що діти з варіантом СС (rs12979860) та ТТ (rs8099917) мають тенденцію до більш сприятливого в плані прогресування фіброзу перебігу ХГВ, ніж діти з варіантами поліморфізму СТ+ТТ (rs12979860) і TG+GG(rs8099917).

Клінічна характеристика дітей в фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гену ІЛ-28В представлена в таблиці 6.

Таблиця 6

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

Показник	rs12979860		rs8099917	
	СС	СТ+ТТ	ТТ	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	31,8	29,7	30,0	32,7
Me [LQ-UQ]	[23,7–36,0]	[21,0–35,4]	[23,4–36,0]	[24,3–37,5]
АсАТ, МО/л	30,0	31,8	27,0	36,6
Me [LQ-UQ]	[18,9–36,9]	[22,8–37,8]	[15,0–30,6]	[25,8–43,4]



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

Дослідження маркерів фіброзу в групі дітей в фазі імунного контролю та різними варіантами поліморфізму гену ІІ-28В представлено в таблиці 7.

Таблиця 7

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

Показник	rs12979860		rs8099917	
	CC	CT + TT	TT	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 <sub>1</sub> , 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 <sub>1</sub> < 10 нг/мл, абс.ч.(%)	7 (58,3)	3 (30,0)	7 (50,0)	3 (37,5)
TGF-β <sub>1</sub> > 14,0нг/мл, абс.ч.(%)	2 (16,7)	4 (40,0)	4 (28,6)	2 (25,0)
TGF-β <sub>1</sub> > 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)

За даними проведеного аналізу в групах дітей у фазі імунного контролю з різними варіантами поліморфізму гену ІІ-28В не встановлено вірогідних відмінностей за показниками фіброзу печінки, однак слід відзначити, що діти з варіантом поліморфізму СТ+ТТ (rs12979860) мають дещо вищі показники в сироватці крові ГК – 28,9 [19,2–34,6] нг/мл та TGF-β<sub>1</sub> – 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**

1. Таким чином, проведений аналіз впливу варіантів поліморфізму гену ІІ-28 В на прогресування ХГВ показав, що у дітей з 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

2. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D / Д.Т. Абдурахманов // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / В.Т. Ивашкин // 2-е изд. – М., 2005. – 536 с.
4. 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.
5. 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. – М., 2009. – 25 с.
6. Филимонов П.Н. Вероятность развития фиброза печени при вирусных гепатитах у детей / П.Н. Филимонов, Н.И. Гаврилов, В.А. Шкурупий // Н. – 2004. – С. 17–26.
7. Чуелов С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей: Автореф. дис. ... д.м.н.: 14.00.30 / С.Б. Чуелов; ГОУВПО «Рос. Гос. Мед. Университет. – М., 2010. – 48 с.
8. 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. – V. 7(5). – P. 37998.
9. 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. – V. 55. – P. 384–394.
10. 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. – V. 22. – P. 1387–1392.
11. 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. – V. 15 (5). – P. 7213–7224.
12. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B // J Hepatol. – 2009. – 50. – P. 227–242.
13. 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. Cusigh [et al.] // J Hepatol. – 2011. – V. 54 (4). – P. 716–722.
14. 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.
15. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J.Fellay, A.J. Thompson [at al.] // Nature. – 2009. – V. 46. – P. 399–401.
16. Chronic hepatitis B and IL28B rs12979860 polymorphism: preliminary study / O. Kandemir, S.B. Fidanci, N. Demir [et al.] // MolBiol Rep. – 2013. – V. 40(11). – P. 6189–6194.
17. 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. – V. 202. – P. 1749–1753.

18. 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. – V. 79. – P. 302–305.
19. 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. – V. 138 (4). – P. 1338–1347.
20. HLA-DP and IL28B polymorphisms: influence of host genome on hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B / WK. Seto, D.K. Wong, M. Kopaniszen [et al.] // Clin Infect Dis. – 2013. – V. 56. – P. 1695–1703.
21. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B / MJ. Sonneveld, VW. Wong AM. Woltman [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – V. 142. – P. 513–520.
22. 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. – V. 41 (10). – P. 1100–1104.
23. 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. – V. 41 (10). – P. 1105–1109.
24. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis / C.T. Wai, J.K. Greenon, R.J. Fontana [et al.] // Hepatology. – 2003. – V. 38 (2). – P. 518–526.
25. 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. Березенко, Е.В. Царева, М.Б. Дыба**

**Резюме.** Большинство обследованных детей имели генотип *CC* 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 формирования *НВеАг* негативного гепатита у детей является генотип *СТ* (*rs12979860*). Варианты полиморфизмов *CC* (*rs12979860*) и *ТТ* (*rs8099917*) более благоприятно влияют на фиброгенез в печени у данного контингента больных.

**Ключевые слова:** дети, хронический вирусный гепатит В, полиморфизм гена *ИЛ-28В*, фиброз печени, гиалуроновая кислота, трансформирующий фактор роста *TGF-β<sub>1</sub>*

### **FEATURES OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND DIFFERENT VARIANTS OF GENE POLYMORPHISM OF IL-28B**

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

**Summary.** 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.*

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

УДК 616-022.7:578.825.13]-053.2-036.82

## **КАТАМНЕСТИЧНЕ СПРОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

**О.В. Виговська**

**Резюме.** Під спостереженням впродовж одного року перебувало 292 дітей, що перенесли інфекційний мононуклеоз Епіштейна-Барр вірусної етіології. В ході тривалого спостереження було виявлено, що половина дітей клінічно одужала, а у другій частини утримувалася клініко-лабораторно підтверджена персистенція збудника. У реконвалесцентів інфекційного мононуклеозу зберігалися симптоми гострого періоду, але ступінь їх проявів була меншою, вони часто хворіли на ГРВІ та бактеріальні інфекції, особливо через 6 та 12 місяців після перенесеного гострого процесу.

**Ключові слова:** інфекційний соноуклеоз, катамнез, період реконвалесценції, клініко-параклінічні особливості, персистенція

Захворюваність на інфекційний мононуклеоз (ІМ) в різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис. населення [1, 2]. До недавнього часу ІМ, викликаний Епіштейна-Барр вірусом (ЕБВ), вважався абсолютно доброякісним захворюванням, так як основними клініко-патогенетичними проявами цієї інфекції є доброякісний лімфопроліферативний процес [3, 4]. Однак, на сучасному етапі вченими накопичені знання, що висвітлюють питання імунопатології та імунорегуляції при ЕБВ інфекції, які заставили переглянути відношення до цього захворювання, як до абсолютно доброякісного і довести можливість його затяжного, персистуючого і хронічного перебігу [5, 6]. За даними дослідників, біля 2/3 хворих на момент виписки із стаціонару мають залишкові прояви захворювання, які стосуються частіше всього змін з боку лімфатичної системи й печінки [7, 8]. За даними деяких авторів практично у всіх реконвалесцентів ІМ відмічається помірне збільшення шийних лімфатичних вузлів, біля 20% хворих мають об'єктивне збільшення печінки, не пов'язане з якою не будь іншою патологією [6, 8].

Встановлено, що при ЕБВ інфекції формуються імунні порушення, які стосуються як факторів вродженого й адаптивного імунітету, так і системи