

УДК 616.36-002.2

Определение взаимосвязи полиморфизма гена *IFNL3* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии

И.А. Матинян¹, к.м.н., **Т.В. Строкова**^{1,2}, д.м.н., профессор,
Е.В. Павловская¹, д.м.н., **Н.Н. Таран**^{1,2}, к.м.н., **М.Э. Багаева**^{1,2}, к.м.н.,
А.И. Зубович¹, к.м.н.

¹ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Сложности противовирусного лечения хронического гепатита С обусловлены особенностями строения и репликации вируса. Исследована взаимосвязь полиморфизма гена *IFNL3* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии. В исследование включено 80 пациентов с установленным диагнозом «хронический гепатит С» в возрасте от 3 до 17 лет и 25 здоровых детей группы контроля. Исследованы полиморфные локусы rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3*, а также определены уровни TNF- α , IL-1, IL-6, IP-10, альфа-фетопротейна. Пациентам назначали курс комбинированной противовирусной терапии препаратами пегилированного интерферона альфа-2b и рибавирина. На основании полученных результатов подтверждено, что наличие аллеля С в локусе rs12979860 гена *IFNL3* является предиктором благоприятного исхода лечения у детей с хроническим гепатитом С и связано с достоверно большей частотой формирования устойчивого вирусологического ответа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С, КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕТИ, ГЕН *IFNL3*, ЦИТОКИНЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Матинян И.А., Строкова Т.В., Павловская Е.В. и соавторы. Определение взаимосвязи полиморфизма гена *IFNL3* и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 17–24.

SUMMARY. The complexity of antiviral treatment of chronic hepatitis C is due to the structure and replication specifics of this virus. The correlation between the *IFNL3* gene polymorphism, cytokine level in children with chronic hepatitis C, and the effectiveness of antiviral therapy was investigated. The study included 80 patients with an established diagnosis of chronic hepatitis C at the ages from 3 to 17 years, and a control group of 25 healthy children. The polymorphic loci rs12979860 (C>T) and rs8099917 (T>G) of the *IFNL3* gene were studied, and the levels TNF- α , IL-1, IL-6, IP-10 of alpha-fetoprotein were determined. Patients received a course of combined antiviral therapy with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin. Based on the results obtained, it was confirmed that the presence of the C allele at the rs12979860 locus of the *IFNL3* gene is a predictor of a favorable treatment outcome in children with chronic hepatitis C and is associated with a significantly higher frequency of a stable virological response.

KEYWORDS: CHRONIC HEPATITIS C, COMBINED ANTIVIRAL THERAPY, CHILDREN, *IFNL3* GENE, CYTOKINES

FOR CITATION: Matinyan I.A., Strokova T.V., Pavlovskaya E.V. et al. Determination of the correlation between the *IFNL3* gene polymorphism, cytokine level in children with chronic hepatitis C, and the effectiveness of antiviral therapy. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent 2021; 1 (13): 17–24.

UDC 616.36-002.2

Determination of the Correlation between the *IFNL3* Gene Polymorphism, Cytokine Level in Children with Chronic Hepatitis C, and the Effectiveness of Antiviral Therapy

I.A. Matinyan¹, **T.V. Strokova**^{1,2}, **E.V. Pavlovskaya**¹,
N.N. Taran^{1,2}, **M.E. Bagaeva**^{1,2}, **A.I. Zubovich**¹

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Введение



Хронический гепатит С (ХГС, HCV) у детей и взрослых представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Это обусловлено как длительным бессимптомным течением инфекции, что вызывает растущую распространенность заболевания, так и высокой частотой летальных исходов вследствие развития цирроза печени и его осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ХГС в мире постоянно растет. Более 200 миллионов человек инфицированы, около 700 тысяч ежегодно умирают от его последствий — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. В России заболеваемость ХГС в 2017 году составила 34,63 на 100 тысяч населения [2]. Лечение хронического гепатита у детей начинается с трех лет в связи с высокой вероятностью спонтанной элиминации вируса до этого возраста [3].

Эффективность противовирусной терапии (ПВТ), включающей препараты пегилированного интерферона α (ПЕГ-ИНФ- α^2b) и рибавирина (РБВ), для пациентов с хроническим гепатитом С, ассоциированным с инфицированием первым генотипом (или межгенотипной рекомбинантной формой RF_2k/1b), составляет примерно 50% [4]. Для оценки эффективности лечения используются данные мониторинга вирусной нагрузки и уровня печеночных трансаминаз [5, 6]. При анализе результатов терапии целесообразно учитывать (наряду с такими вирусологическими характеристиками, как генотип и репликативная активность вируса) показатели генетических предикторов успешного лечения со стороны больного и его иммунного статуса. Цитокины представляют собой большое семейство молекул. Это хемокины, интерлейкины (IL), интерфероны (IFN) и члены семейства фактора некроза опухоли (TNF- α), которые играют важную роль в инициации и регуляции иммунных реакций. Многие исследования показывают, что уровень иммунитета пациента коррелирует с определенными полиморфизмами генов, влияющих на их экспрессию. Генные полиморфизмы, вероятно, определяют исход инфекции [7–10].

Цель исследования: определить взаимосвязь полиморфизма гена интерферона-лямбда 3 (*IFNL3*) и уровня цитокинового статуса у детей с хроническим гепатитом С с эффективностью противовирусной терапии.

Материалы и методы

Работа проводилась в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в Москве. В первую (основную) группу было включено 80 пациентов с установленным диагнозом ХГС (40 мальчиков и 40 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (медиана возраста — 9,2 [6,0; 12,0] года). Группу контроля составили здоровые дети ($n = 25$) того же возраста, которые не были инфицированы HCV. Исследование являлось открытым, неконтролируемым, нерандомизированным, ретроспективным (с 2009 по 2018 год). Было одобрено локальным комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и соответствует этическим принципам, изложенным

в Хельсинской декларации [11]. Информированное согласие получено от всех пациентов и/или их законных представителей.

У 80 детей с ХГС первой группы и 25 человек контрольной до начала ПВТ были исследованы полиморфные локусы rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3*, а также определялись уровни sCD134, TNF- α , IL-1 α , IL-6, интерферон- γ индуцированного протеина (IP-10), альфа-фетопротеина (АФП) (табл. 1).

В зависимости от генотипа HCV основную группу детей ($n = 80$) разделили на две подгруппы: с генотипом 1 (RF_2k/1b) — 48 человек, с генотипами 2, 3 — 32 ребенка. Обе подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту. Медиана возраста в общей группе составила 9,2 [6,0; 12,0] года, у пациентов с генотипом 1 (RF_2k/1b) — 9,5 [6,0; 12,3] года, с генотипами 2, 3 — 9,25 [5,95; 12,4] года. Длительность инфицирования ХГС в общем — 7,95 [5,2; 11,6] года, у пациентов, инфицированных генотипом 1 (RF_2k/1b), — 9,25 [6,0; 12,0] года, а у детей с генотипами 2, 3 — 7,5 [3,0; 10,0] года.

Дети с ХГС получали курс комбинированной ПВТ (ПЕГ-ИНФ- α^2b) в дозе 60 мкг/м² площади поверхности тела 1 раз в неделю и РБВ в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно. Длительность ПВТ при инфицировании генотипом 1 (RF_2k/1b) составляла 48 недель, при генотипах 2, 3 — 24 недели.

Детекцию полиморфизма гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) проводили методом ПЦР в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе ДТ-96 фирмы «ДНК-технология». Количественное содержание РНК HCV определяли методом ПЦР с помощью тест-системы «ОТ-гепатоген-С количественный» («ДНК-технология», Россия). Содержание провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 α , IL-6 и IP-10 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов компаний BSM Diagnostics, Bender Medsystems (США) на спектрофотометре Tecan (Австрия). Уровень АФП — с помощью твердофазного метода иммуноанализа (ELISA).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программ Statistica 10.0, StatSoft for Windows. Результаты представлены в виде средних величин ($M \pm m$), медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ) = 25-й перцентили, Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Сравнение всех количественных признаков в двух независимых группах проводилось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для нахождения различий между качественными показателями использовался точный критерий Фишера для небольших выборок. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$. Частоту аллелей вычисляли по формуле: $f = n/2N$, где n — частота встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды). Относительный риск (ОР) заболеваемости установили с помощью метода Woolf по формуле: $(a \times d)/(b \times c)$, где a — количество больных с данным генотипом; b — количество пациентов, не имеющих этого генотипа; c — количество здоровых индивидуумов с таким генотипом; d — количество здоровых индивидуумов без данного генотипа. В том случае, когда один из показателей был равен 0, относительный риск вычисляли по формуле, мо-

Таблица 1. Иммунологическая характеристика детей первой (с ХГС) и контрольной групп

Table 1. Immunological characteristics of children of the first (with chronic hepatitis) and control groups

Характеристики Characteristics	Общая (n = 80) Total (n = 80)	G1*, RF_2k/1b (n = 48)	G2,3 (n = 32)	Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)
Мальчики/девочки, n Boys/girls, n	40/40	24/24	16/16	10/15
Длительность инфицирования, годы, Me [LQ; UQ] Duration of infection, years, Me [LQ; UQ]	7,95 [5,2; 11,6]	9,25 [6,0; 12,0]	7,5 [3,0; 10,5]	—
rs12979860 (C>T) CC, n (%) CT, n (%) TT, n (%)	16 (20%) 50 (62,5%) 14 (17,5%)	8 (16,7%) 30 (62,5%) 10 (20,8)	8 (25,0%) 20 (62,5%) 4 (12,5%)	12 (48,0%) 11 (44,0%) 2 (8,0%)
rs8099917 (T>G) TT, n (%) TG, n (%) GG, n (%)	39 (48,75%) 39 (48,75%) 2 (2,5%)	22 (45,8%) 25 (52,1%) 1 (2,1)	17 (53,1%) 14 (43,8%) 1 (3,1%)	16 (64,0%) 8 (32,0%) 1 (4,0%)
sCD134, pg/ml, Me [LQ; UQ]	355,1 [1,98; 820,9]	342,65 [1,98; 852,3]	407,43 [6,39; 774,7]	1,76 [1,68; 1,9]
TNF- α , pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,78 [0,38; 45,5]	0,69 [0,44; 1,77]	0,9 [0,4; 101,9]	2,29 [2,27; 2,31]
IL-1, pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,39 [0,34; 3,56]	0,37 [0,33; 1,67]	1,58 [0,34; 3,9]	1,95 [1,94; 1,968]
IL-6, pg/ml, Me [LQ; UQ]	0,54 [0,47; 2,63]	0,51 [0,47; 2,54]	0,62 [0,5; 4,1]	3,30 [2,8; 3,6]
IP-10, pg/ml, Me [LQ; UQ]	221,8 [144,1; 367]	215,4 [146,4; 291]	249,9 [125,3; 390,6]	165,7 [162,7; 171,5]
АФП, ME/ml, Me [LQ; UQ] AFP, ME/ml, Me [LQ; UQ]	3,84 [1,66; 7,52]	4,36 [1,69; 8,25]	2,87 [1,6; 6,1]	1,35 [0,7; 3,12]

* G — генотип HCV. * G — HCV genotype.

дифицированной Haldane для малых чисел: $[(2a+1)(2d+1)]/[(2b+1)(2c+1)]$.

Результаты исследования

У всех детей исследованы аллельные вариации гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G). В локусе rs12979860 гомозигота CC выявлена у 16 пациентов (20%), гетерозигота CT — у 50 (62,5%), гомозигота TT — у 14 человек (17,5%). В локусе rs8099917 генотипы TT и TG обнаружены у одинакового количества пациентов — у 39 (48,75%), а генотип GG — лишь у двух детей (2,5%) (рис. 1).

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наибольшее прогностическое значение полиморфизма гена *IFNL3* подтверждается у инфицированных генотипом 1 HCV [12–14]. В табл. 2 проведено сравнение распределения частот у пациентов с генотипом 1 (RF_2k/1b) ХГС и у детей контрольной группы.

Анализ частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC локуса rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* позволил установить, что чаще эта аллель регистрировалась у детей контрольной группы, которые не были инфицированы HCV, а гомозиготный вариант TT локуса rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* достоверно чаще выявлялся у пациентов с генотипом 1 HCV ($p = 0,01$). Исследование полиморфного варианта rs8099917

Рисунок 1. Частота встречаемости аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G)

Figure 1. Frequency of occurrence of allelic variations of the *IFNL3* gene at loci rs12979860 (C>T) and rs8099917 (T>G)

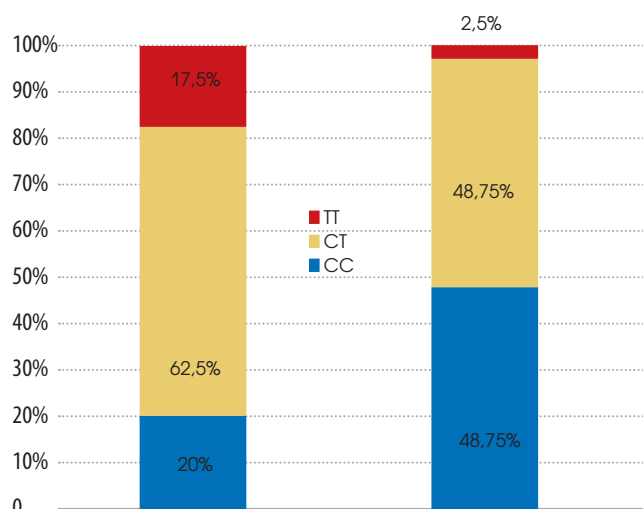


Таблица 2. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у пациентов с генотипом 1 (RF_2k/b) HCV и у детей контрольной группы

Table 2. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms in patients with genotype 1 (RF_2k/1b) HCV and in children of the control group

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Дети с ХГС (n = 48) Children with Chronic hepatitis C (n = 48)		Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)		P	OR (95% CI)	
	Абс. Total	Частота Frequency	Абс. Total	Частота Frequency			
rs12979860 (C>T) гена <i>IFNL3</i> rs12979860 (C>T) of the <i>IFNL3</i> gene							
C/C	8	0,167	12	0,480	7,40	0,01	0,22 (0,07–0,65)
C/T	30	0,625	11	0,440			2,12 (0,79–5,67)
T/T	10	0,208	2	0,080			3,03 (0,61–15,08)
rs8099917 (T>G) гена <i>IFNL3</i> rs8099917 (T>G) of the <i>IFNL3</i> gene							
T/T	22	0,458	16	0,640	2,73	0,26	0,48 (0,18–1,29)
T/G	25	0,521	8	0,320			2,31 (0,84–6,36)
G/G	1	0,021	1	0,040			0,51 (0,03–8,53)

Таблица 3. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у пациентов с генотипами 2, 3 HCV и у детей контрольной группы

Table 3. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms in patients with HCV genotypes 2, 3 and in children of the control group

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Дети с ХГС (n = 32) Children with Chronic hepatitis C (n = 32)		Контрольная группа (n = 25) Control group (n = 25)		P	OR (95% CI)	
	Абс. Total	Частота Frequency	Абс. Total	Частота Frequency			
rs12979860 (C>T) гена <i>IFNL3</i> rs12979860 (C>T) of the <i>IFNL3</i> gene							
C/C	8	0,250	12	0,480	3,27	0,2	0,36 (0,12–1,11)
C/T	20	0,625	11	0,440			2,12 (0,73–6,16)
T/T	4	0,125	2	0,080			1,64 (0,28–9,79)
rs8099917 (T>G) гена <i>IFNL3</i> rs8099917 (T>G) of the <i>IFNL3</i> gene							
T/T	17	0,531	16	0,640	0,4	0,53	0,68 (0,23–2,01)
T/G	14	0,438	8	0,320			1,53 (0,51–4,62)
G/G	1	0,031	1	0,040			0,8 (0,05–13,47)

(T>G) гена *IFNL3* у пациентов с ХГС и у здоровых детей не выявило различий в отношении распределения аллелей ($p = 0,26$).

Аналогичное сравнение проведено между пациентами с генотипами 2, 3 ХГС и детьми, которые не были инфицированы HCV (табл. 3).

При анализе частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC и TT сайта rs12979860 (C>T) гена

IFNL3 у детей с генотипами 2, 3 HCV достоверно значимой разницы по сравнению с группой контроля не получено ($p = 0,2$). При изучении частоты носительства полиморфных вариантов сайта rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* также не выявлено различий в отношении распределения аллелей ($p = 0,53$).

Все пациенты с ХГС ($n = 80$) (в зависимости от эффекта лечения) разделены на две группы: до-

стигших УВО (52 ребенка, 65%) и не ответивших (НО, 28 детей, 35%) на ПБТ. В нашем исследовании установлены статистически значимые различия во встречаемости аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs12979860 (C>T) в зависимости от эффективности ПБТ (рис. 2).

В группе детей с УВО (n = 52) аллельная вариация CC выявлена у 30,8% пациентов, а в группе НО аллель CC не определена ни у одного ре-

Рисунок 2. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs12979860 (C>T) в зависимости от эффекта ПБТ

Figure 2. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms at the rs12979860 locus (C>T) depending on the effect of AVT

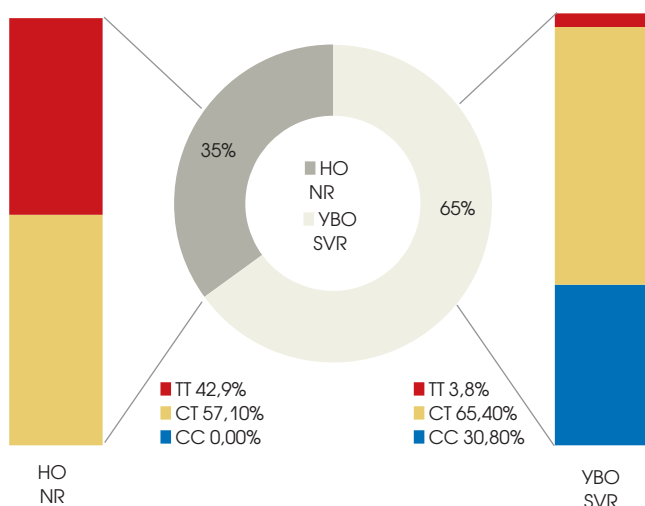
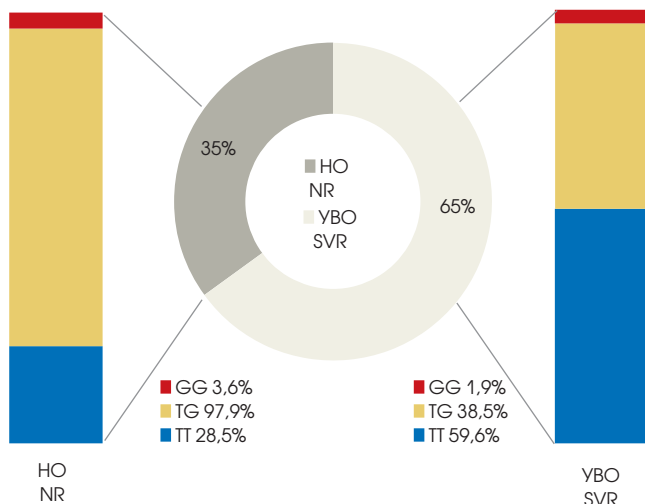


Рисунок 3. Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs8099917 (T>G) в зависимости от эффекта ПБТ

Figure 3. Frequency of *IFNL3* gene polymorphisms at the rs8099917 locus (T>G) depending on the effect of AVT



бенка (p < 0,001). Гетерозиготный вариант СТ обнаружен у 65,4% пациентов с УВО и у 57,1% детей без эффекта от ПБТ (p = 0,1). Гомозиготная аллель ТТ выявлена у 3,8% детей с УВО, у 42,9% пациентов группы НО (p < 0,001).

Аналогичный анализ проведен для сайта rs8099917 (T>G) (рис. 3).

Получены статистически значимые различия у детей в зависимости от ответа на ПБТ и для аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs8099917 (T>G). В группе детей с УВО (n = 52) генотип ТТ обнаружен у 59,6%, у 28,5% пациентов — в группе НО (p < 0,001). Гетерозиготный вариант ТG определен у 38,5% пациентов с ответом на ПБТ и у 67,9% детей без ответа на лечение (p < 0,001). Гомозиготный аллель GG выявлен у 1,9% детей с УВО и 3,6% пациентов группы НО (p = 0,3).

При анализе однонуклеотидных замен в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* получены статистически значимые сочетания аллельных пар CC и TT у лиц, достигших УВО (табл. 4).

На основании полученных результатов можно предположить, что наличие аллеля С в локусе rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* является предиктором благоприятного исхода терапии у детей с ХГС.

Принципиально важным следует считать поиск иммунологических маркеров, характеризующих экспрессию гена *IFNL3* у пациентов с ХГС. Нами изучена концентрация провоспалительных цитокинов sCD134, TNF-α, IL-1α, IL-6, IP-10 у детей с ХГС (табл. 5).

У пациентов с ХГС при полиморфных вариантах G/G и T/G rs8099917 гена *IFNL3* отмечены более низкие уровни sCD134 и TNFα, нежели в группе детей с генотипом T/T. При полиморфном варианте T/T rs1299860 (C>T) выявлено более низкое содержание IL-1, чем при C/C + C/T. Других изменений концентраций цитокинов не обнаружено.

В табл. 6 представлены сравнительные данные показателей цитокинового статуса у детей в зависимости от достижения эффекта ПБТ.

Статистически значимых различий уровня цитокинов в сравниваемых группах не получено. Это свидетельствует об отсутствии протективного действия указанных цитокинов, направленного на достижение эффекта.

Уровень АФП у детей с разной длительностью инфицирования (более 10 лет или менее 10 лет) не имел статистически значимых различий (табл. 7). Однако при более длительном сроке заболевания уровень АФП был выше в 2 раза.

Обсуждение

Известно, что однонуклеотидные полиморфизмы в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) гена *IFNL3* связаны с возможностью спонтанного выздоровления при остром гепатите С и вероятностью достижения УВО при лечении ХГС. Благоприятным генотипом является C/C (по сравнению с C/T и T/T) в локусе rs12979860 и T/T (по сравнению с T/G и G/G) в локусе rs8099917. Наибольшее прогностическое значение вышеназванные полиморфизмы имеют при лечении ХГС, вызванного генотипами 1 и 4, в меньшей степени — генотипами 2 и 3 [15, 16]. В нашем исследо-

Таблица 4. Сочетания различных аллельных вариаций локусов гена *IFNL3* в зависимости от ответа на ПВТ

Table 4. Combinations of various allelic variations of the *IFNL3* gene loci depending on the response to AVT

rs12979860 (C>T)	rs8099917 (T>G)	УВО, % SVR, %	НО, % NR, %	P
CC	ТТ	28,9%*	0	<0,001
	TG	1,9%**	0	
	GG	0**	0	
CT	ТТ	28,9%*	10,7%	<0,001
	TG	36,5%	46,4%	
	GG	0**	0	
TT	ТТ	1,9%**	17,9%	<0,001
	TG	0	21,4%*	
	GG	1,9%**	3,6%	
Итого: 80 Total: 80		52	28	

* Различия достигли статистически значимого уровня.

** Сравнение не проводилось вследствие отсутствия данных или недостаточного количества выборок.

* Differences have reached a statistically significant level.

** No comparison was made due to lack of data or insufficient number of samples.

Таблица 5. Содержание цитокинов при различных полиморфных вариантах гена *IFNL3* у детей с ХГС, pg/ml, Me (LQ; UQ)

Table 5. Content of cytokines in different polymorphic variants of the *IFNL3* gene in children with Chronic hepatitis C, pg/ml, Me (LQ; UQ)

rs12979860 (C>T) гена <i>IFNL3</i> rs12979860 (C>T) of the <i>IFNL3</i> gene					
Генотипы Genotypes	sCD134	TNF-α	IL-1	IL-6	IP-10
1. C/C + C/T	384,9 [1,9; 821]	0,8 [0,38; 47]	0,69 [0,34; 3,7]	0,55 [0,47; 2,9]	206,1 [143,7; 365]
2. T/T	35,8 [1,8; 342,8]	0,64 [0,4; 1,1]	0,34 [0,33; 0,36]	0,52 [0,49; 0,56]	284,1 [221; 396,9]
P ₁₋₂	0,1	0,5	0,03	0,4	0,3
rs8099917 (T>G) гена <i>IFNL3</i> rs8099917 (T>G) of the <i>IFNL3</i> gene					
1. T/T	410,2 [5,3; 1292,5]	1,45 [0,5; 260]	1,04 [0,34; 4,0]	0,55 [0,49; 4,3]	240,2 [177,9; 375]
2. G/G + T/G	206 [1,88; 429]	0,55 [0,34; 1,6]	0,37 [0,32; 2,85]	0,52 [0,46; 1,3]	198,5 [118,8; 365]
P ₁₋₂	0,02	0,01	0,2	0,2	0,2

Таблица 6. Уровень цитокинов в сыворотке у детей с ХГС в зависимости от эффекта ПВТ, pg/ml, Me (LQ; UQ)

Table 6. Cytokines level in serum in children with Chronic hepatitis C depending on the effect of AVT, pg/ml, Me (LQ; UQ)

Дети с ХГС Children with Chronic hepatitis C	sCD134	TNF-α	IL-1	IL-6	IP-10
1. УВО (n = 52) 1. SVR (n = 52)	396,4 [1,98; 1 190]	0,9 [0,4; 101]	1,01 [0,34; 3,7]	0,56 [0,47; 4,5]	206,1 [129,7; 369]
2. НО (n = 28) 2. NR (n = 28)	206 [1,91; 425,9]	0,57 [0,38; 1,13]	0,36 [0,33; 1,6]	0,5 [0,47; 0,68]	252,0 [171,4; 315]
P ₁₋₂	p = 0,2	p = 0,2	p = 0,1	p = 0,07	p = 0,5

Таблица 7. Уровень АФП у детей с разным периодом инфицирования, МЕ/мл, Ме (LQ; UQ)

Table 7. AFP level in children with different duration of infection, IU/ml, Me (LQ; UQ)

Группы Groups	АФП AFP
> 10 лет инфицирования (n = 25) > 10 years of infection (n = 25)	5,35 [2,3; 13,9]
< 10 лет инфицирования (n = 33) < 10 years of infection (n = 33)	2,87 [1,6; 6,07]
	P = 0,09

вании установлено, что у детей, инфицированных генотипом 1 (RF_2k/1b) HCV и достигших УВО, достоверно чаще выявлены аллельные гомозиготные варианты С/С локуса rs12979860 и Т/Т локуса rs8099917. Генотип Т/Т локуса rs12979860 обнаружен только у пациентов с отсутствием эффективности от лечения. Гетерозиготный вариант С/Т rs12979860 выявлен с одинаковой частотой у детей с УВО и НО.

По данным O.G. Shaker и соавторов, обнаружена статистически достоверная разница ($p < 0,005$) в частоте достижения УВО в зависимости от полиморфизма $IFN-\lambda^3$ в локусе rs12979860 у детей. У пациентов с УВО генотип СС встречался чаще, чем генотипы СТ и ТТ (60, 30, 10% соответственно). У детей с генотипом СС в 2 раза чаще развивается УВО, чем у пациентов с генотипами СТ и ТТ [17]. В работе D. Ge проанализировано 1 137 больных HCV с генотипом 1, проходивших длительный курс лечения ПЕГ-ИНФ- α^2 а или 2b в сочетании с РБВ. Пациенты, которые достигали УВО, сравнивались с больными, не ответившими на ПВТ [12]. Было обнаружено, что полиморфизм rs12979860 (С>Т) ассоциирован с УВО.

Литература/References

1. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018. 268 p. (In Russ.)].
3. Каганов Б.С., Строкова Т.В., Орлова И.И. и др. Хронический гепатит С у детей: клиническое течение и эффективность терапии интерфероном. Вопросы современной педиатрии 2005; 3 (4): 5–12. [Kaganov B.S., Strokovaya T.V., Orlova I.I. et al. Chronic hepatitis C in children: clinical course and effectiveness of interferon therapy. Questions of Modern Pediatrics 2005; 3 (4): 5–12. (In Russ.)].
4. Indolfi G., Hierro L., Dezsofi A. et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: A position paper by the Hepatology Committee of European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018; 66 (3): 505–515.
5. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April, 2016.
6. AASLD–IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. September 20, 2017.
7. Klenerman P., Thimme R. T-cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. Gut 2012; 61: 1226–1234.
8. Shin E.-C., Sung P.S., Park S.-H. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. Nat. Rev. Immunol. 2016; 16: 509–523.
9. Cashman S.B., Marsden B.D., Dustin L.B. The humoral immune response to HCV: understanding is key to vaccine development. Front. Immunol. 2014; 5: 550.
10. Matsuura K., Tanaka Y. Host genetic variants influencing the clinical course of hepatitis C virus infection. J. Med. Virol. 2016; 88: 185–195.
11. WMA Declaration of Helsinki — Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013.
12. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399–401.
13. Thompson A.J. Genetic factors and hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2012; 142: 1335–1339.
14. Gonzalez S.A., Keeffe E.B. IL-28B as a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterol. Hepatol. (N Y) 2011; 7 (6): 366–373.
15. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009; 461: 798–801.

При анализе концентраций иммунологических маркеров (TNF- α , IL-1 α , IL-6, IP-10) у детей с ХГС и без ХГС достоверных различий не выявлено. Не получено достоверной разницы в группах с эффектом или без эффекта от ПВТ (в зависимости от генотипа ХГС). В работе А.В. Колотвина проведен анализ влияния генетических полиморфизмов цитокинов (TNF- α , IL-1B, IL-6, IP-10, *IFNL3*) на эффективность противовирусной терапии ХГС и развитие фиброза печени у пациентов восточнославянского происхождения. Было продемонстрировано, что с увеличением количества «мутантных» генов цитокинов (IL-1B, *IFNL3*) уменьшается вероятность достижения УВО. С повышением количества «мутантных» аллелей гена TNF- α увеличивается вероятность ускоренного фиброгенеза [18].

При хронических вирусных гепатитах описана прямая корреляция между степенью фиброза в печени и уровнем АФП [19, 20]. В исследовании М. Kobayashi и соавторов повышенный уровень АФП при компенсированном циррозе печени при HCV ассоциировался с меньшей выживаемостью больных [21]. В настоящей работе ни у одного из пациентов не был диагностирован цирроз печени в исходе ХГС. Исследование уровня АФП у детей с различной длительностью инфицирования HCV не выявило разницы, однако при более длительном сроке заболевания уровень данного показателя увеличивается в 2 раза.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что определение генотипа по локусу rs12979860 гена *IFNL3* имеет важное значение при принятии решения о проведении комбинированной ПВТ. У детей с ХГС, ассоциированным с инфицированием генотипом 1 (RF_2k/1b), при определении благоприятного варианта СС rs12979860 гена *IFNL3* необходимо проводить лечение в связи с более высокой вероятностью формирования устойчивого вирусологического ответа.

16. Thompson A.J. Genetic factors and hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1335–1339.
17. Shaker O.G., Nassar Y.H., Nour Z.A., El Raziky M. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2013; 57 (2).
18. Колотвин А.В. Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С: дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. М., 2014. 173 с. [Kolotvin A.V. Prognostic significance of genetic polymorphism of the pathogen and the host for evaluating the effectiveness of therapy and the development of liver fibrosis in chronic hepatitis C: a thesis for a Doctor's of Medicine degree. M., 2014. 173 p. (In Russ.).]
19. Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55 (85): 1423–7.
20. Li C., Zhang Z., Zhang P., Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol. Res.* 2014; 44: 11–25.
21. Kobayashi M., Ikeda K., Hosaka T. et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J. Med. Virol.* 2006; 4 (78): 459–465.

Вклад авторов. И.А. Матинян: статистический анализ полученных данных; И.А. Матинян, Т.В. Строкова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи; И.А. Матинян, М.Э. Багаева, Н.Н. Таран, Е.В. Павловская, А.И. Зубович: получение данных для анализа, написание текста рукописи.

Authors contributions. I.A. Matinyan: statistical analysis of the data obtained; I.A. Matinyan, T.V. Strokova: development of research design, review of publications on the topic of the article; I.A. Matinyan, M.E. Bagaeva, N.N. Taran, E.V. Pavlovskaya, A.I. Zubovich: obtaining data for analysis, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.03.2021.

Принята к публикации: 04.03.2021.

Article received: 01.03.2021.

Accepted for publication: 04.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Матинян Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.

Телефон: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru.

ORCID: 0000-0002-7049-446X.

Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.

Телефон: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru.

ORCID: 0000-0002-0762-0873.

Павловская Елена Вячеславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-4505-397X.

Таран Наталия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.

Телефон: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru.

ORCID: 0000-0001-9557-387X.

Багаева Мадлена Энверовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии,

гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.

Телефон: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID:

0000-0002-1752-6901.

Зубович Андрей Игоревич, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21. Телефон:

+7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID:

0000-0002-2966-5618.

AUTHORS INFORMATION

Matinyan Irina Aleksandrovna, PhD, Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21.

Phone: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru.

ORCID: 0000-0002-7049-446X.

Strokova Tatyana Viktorovna, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Head of the Department of Gastroenterology and Dietology Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21.

Phone: +7 (499) 794-35-08. E-mail: mailbox@ion.ru.

ORCID: 0000-0002-0762-0873.

Pavlovskaya Elena Vyacheslavovna, PhD, Leading Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-35-08.

E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-4505-397X.

Taran Natalia Nikolaevna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Assistant professor of the Department of Gastroenterology and Dietetics, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 613-71-01. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0001-9557-387X.

Bagaeva Madlena Enverovna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Assistant of the Department of Gastroenterology and Dietetics, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21. Phone: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0002-1752-6901.

Zubovich Andrey Igorevich, PhD, Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Address: 115446, Moscow, Kashirskoe highway, 21.

Phone: +7 (499) 794-36-52. E-mail: mailbox@ion.ru.

ORCID: 0000-0002-2966-5618.