

ССР2-ПОЛИМОРФИЗМ И ИНТЕРФЕРОНОВАЯ АКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ

Абдуллаева Ф.Г., Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Икрамова Н.А.,
Кадырходжаева Х.М., Валиева Н.К., Абдуллаева М.А., Сон Т.Р.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Maqsad: bolalarda surunkali HBV infeksiyasining kechishi va CCR2 64 V>I polimorfizmiga bog'liq holda interferon javob holatini o'rganish.

Materiallar va usullar. 3 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan surunkali HBV-infeksiyasi bilan og'rigan 120 nafar bola tekshirildi, ulardan o'g'il bolalar - 76,1%, qizlar - 23,9%. Bolalarning barchasi o'zbek millatiga mansub bo'lib, qarindoshlar o'rtasida nikoh bo'lmagan. HBV markerlarining virusologik tekshiruvi IFA va PZR usulida o'tkazildi. CCR2 64V>I genining rs1799864 (+190 G>A) polimorfizmini genotiplash PZR usulida amalga oshirildi. Qon zardobida IFN- α va IFN- β miqdorlari IFA usulida aniqlandi.

Natijalar. Bolalarda surunkali HBV-infeksiyada CCR2 genining minor I-allelining mavjudligi, ayniqsa gomozigot variantda, kamroq klinik faollik, past virus yuklamasi, qulayroq biokimyoviy va morfologik xususiyatlar bilan bog'liq bo'lib, bu potensial himoya omili sifatida qaralishi mumkin. V/V tashuvchanlik yuqori yallig'lanish va virus faolligi, shuningdek, jigarning yanada yaqqol fibrozi va gematologik asoratlar bilan bog'liq bo'lib, bu jigardagi patologik jarayonning progressiv shakllariga olib keladigan kasallikning prognostik jihatdan salbiy kechishini belgilaydi. Bolalarda surunkali HBV-infeksiya kechishida interferonogenezing I tip buzilishlari immun javobning depressiv xarakteri bilan tavsiflanadi va CCR2 xemokin retseptori genining allel tashuvchanligi bilan bog'liq holda jigarning shikastlanish chuqurligiga bog'liq bo'ladi.

Xulosa. Bolalarda surunkali HBV-infeksiyaning yanada ijobiy kechishi CCR2 genining minor I allelini gomozigot shaklda tashilishi bilan bog'liq. V/V genotipi yomon prognozni va jigarda patologik jarayonning rivojlanishini ko'rsatadi. CCR2 genining V-allelini gomozigot shaklda tashish interferonlar, asosan IFN- β sintezining pasayishi bilan bog'liq.

Kalit so'zlar: surunkali HBV-infeksiya, bolalar, CCR2 genining rs1799864 (+190 G>A) polimorfizmi 64V>I, IFN- α , IFN- β .

Хроническая HBV-инфекция остается одной из наиболее серьезных проблем мирового здравоохранения, которая наносит огромный экономический и социальный ущерб обществу и государствам. Это

SUMMARY

Objective: to study the course of chronic HBV infection in children and the state of the interferon response depending on the CCR2 64 V>I polymorphism.

Materials and methods. A total of 120 children with chronic HBV infection aged 3 to 18 years were examined (76.1% were boys and 23.9% were girls). All children were of Uzbek origin and were from non-consanguineous families. Virological testing for HBV markers was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR). Genotyping of the rs1799864 (+190 G>A) polymorphism of the CCR2 64V>I gene was performed by PCR. Serum levels of IFN- α and IFN- β were determined by ELISA.

Results. In children with chronic HBV infection, the presence of the minor I allele of the CCR2 gene, especially in the homozygous variant, is associated with lower clinical activity, low viral load, more favorable biochemical and morphological characteristics, which can be considered as a potential protective factor. Carriage of V/V is associated with high inflammatory and viral activity, as well as with more pronounced liver fibrosis and hematological complications, which determines the prognostically unfavorable course of the disease with an outcome in progressive forms of the pathological process in the liver. During chronic HBV infection in children, disturbances of type I interferonogenesis are characterized by a depressive nature of the immune response and depend on the depth of liver damage in association with the allelic carriage of the CCR2 chemokine receptor gene.

Conclusion. A more favorable course of chronic HBV infection in children is associated with carriage of the minor I allele of the CCR2 gene in homozygous form. The V/V genotype indicates an unfavorable prognosis and progression of the pathological process in the liver. Carriage of the V-allele of the CCR2 gene in homozygous form is associated with inhibition of interferon synthesis, primarily IFN- β .

Keywords: chronic HBV infection, children, polymorphism rs1799864 (+190 G>A) of the CCR2 gene 64V>I, IFN- α , IFN- β .

объясняется увеличением числа больных с тяжёлыми и прогрессирующими формами хронического гепатита с исходом развития цирроза печени (30-70%) и гепатоцеллюлярной карциномы (5-42%), ведущих к

снижению качества жизни, инвалидизации и летальным исходам [1,7]. Республика Узбекистан относится к регионам с высоким уровнем распространенности инфекции, где показатели носительства колеблются от 4,7% до 15%. Среди основных причин рассматриваются увеличение частоты передачи HBV неартифициальными путями с формированием высокой семейной отягощенности по хронизации инфекции, развитие первично-латентных форм инфекции (свыше 50,0%), генетическая предрасположенность к развитию вирусологической изменчивости, нарушение внутриклеточных молекулярных механизмов и др. [2, 9, 13]. В интерфероновом ответе задействованы масса иммунных клеток, цитокинов, рецепторов, пептидов и т.д., активация/подавление которых обеспечивается соответствующей генной регуляцией. В числе таких генов-кандидатов, рассматриваются изменения регуляторной способности гена хемокинового рецептора CCR2, так как от различных механизмов его активной формы зависят эффекты проявлений в виде индукции апоптоза, пролиферации, дифференциации, ингибиции и активации. CCR2 участвует в регуляции хемокинов семейства CCL2, которые направляют иммунные клетки (Купфера, дендритные клетки, NK-клетки, моноциты и лейкоциты) в очаг воспаления [3,11]. Генная модификация CCR2 (полиморфизм 64 V>I) ассоциирована с различной степенью активации воспалительного ответа и синтеза интерферонов I типа (IFN- α и IFN- β), реализует свои эффекты через внутриклеточные сигнальные пути, включающие ключевые иммунные факторы NF- κ B, TBK1 и IRF3, которые регулируют транскрипцию генов интерферонов в ядре [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение течения хронической HBV-инфекции у детей и состояния интерфероновой реакции в зависимости от полиморфизма CCR2 64 V>I.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 120 детей, больных хронической HBV-инфекцией в возрасте от 3 до 18 лет, из них мальчиков – 76,1%, девочек – 23,9%. Диагноз заболевания устанавливался на основании анамнеза болезни, клинического обследования, биохимических, серологических и инструментальных исследований в соответствии с критериями диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей. Все дети были узбекской популяции, без родственного брака. По активности заболевания дети распределились равноценно. Длительность болезни у обследованных составила в среднем $7,9 \pm 0,1$ лет.

Вирусологическое тестирование маркеров: HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcorAb total, HBV-ДНК, HCVAb, HDVAb проводилось методами ИФА на биохимическом анализаторе Cobas®6000 core и аппарате «MULTISCAN FC» с использованием набо-

ров «HUMAN» (Германия), «ROCHE» (Швейцария); ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме Real Time на амплификаторе «BIO-RAD iQ5» (USA) с использованием наборов “АмплиСенсR HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL” (Россия).

Генотипирование полиморфизма rs1799864 (+190 G>A) гена CCR2 64V>I осуществляли с помощью ПЦР с использованием праймеров рестриктазы на основе онлайн-программ NCBI Primers Tool и Nebcutter. Аналитическую оценку полиморфизма гена CCR2 в качестве контроля использовали популяционную выборку практически здоровых детей в возрасте 3-18 лет, жителей г. Ташкента.

С помощью ИФА метода в сыворотке крови определяли уровни IFN- α и IFN- β с использованием наборов «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for interferon alpha» производства фирмы «Cloud-Clone Corporation» (USA).

Ультразвуковое исследование печени, селезенки и желчных путей с доплерографией сосудов портальной системы проводили на аппарате «Philips» «ClearVue 650» (USA), а также эластометрия ткани печени с суммарным вычислением плотности в кПа и последующей оценкой по шкале Метавир (F0-F4).

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2012. Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена между группами оценивались с использованием критерия χ^2 . Уровень достоверной значимости определяли при критическом значении $\chi^2 > 3,84$ (Df=1) и $\chi^2 > 5,99$ (Df=2) и т.д. по таблице критических значений Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для достижения цели первоначальным этапом явилась оценка значимости различных полиморфных вариантов rs1799864 рецепторного гена CCR2 в развитии и прогрессировании хронической HBV-вирусной патологии печени у детей узбекской популяции (табл.1). Определена ассоциативная связь с риском развития хронизации заболевания и восприимчивости к HBV-инфекции в отношении носительства редкого I-аллеля ($\chi^2=12,61$; $p < 0,001$). В то время как доминирующим носительством среди больных и в популяционном контроле обозначился V-аллель в гомозиготной позиции OR=0,46 соответственно [95%CI0,27-0,76].

Для проведения стратификации клинических и лабораторных показателей у детей с хронической HBV-инфекцией в зависимости от выявленного генотипа CCR2 64V>I были выделены три подгруппы: носители гомозиготного V/V генотипа, гетерозиготы V/I и гомозиготы по минорному аллелю I/I. В таблице 2 представлен сравнительный анализ характерологических особенностей у детей с различными генотипами CCR2.

Таблица 1

Частота генотипов полиморфизма 64V/I гена CCR2 среди больных хронической HBV-инфекцией и практически здоровых детей (n=450)

Генотипы CCR2	Практически здоровые дети	Дети с хронической HBV-инфекцией	Тип генотипа	OR (95%CI)
	%±m	%±m		
V/V-genotype	72,2±4,7	55,8±2,6	Гомозигота	0,46 (0,27-0,76)
V/I-genotype	27,7±4,7	35,3±2,5	Гетерозигота	1,49 (0,89-2,50)
I/I-genotype	0,0	8,9±2,4	Гомозигота с редким аллелем	-
Критерии значимости	χ^2 - 2,34 P value = 0,002	χ^2 - 3,24		

Примечание: χ^2 – значение критерия Пирсона; P-value – уровень значимости между группами; OR-отношение шансов с 95% доверительным интервалом (CI).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от полиморфизма 64V>I гена CCR2

Параметр	Полиморфизм 64V>I гена CCR2			p I–II	p I–III	p II–III
	V/V (I) n=67	V/I (II) n=40	I/I (III) n=13			
Пол:						
мальчики	64,2±7,3	27,5±9,3	84,6±0,8	<0,05	>0,05	>0,05
девочки	35,8±9,7	42,5±11,9	15,4±15,4	>0,05	>0,05	>0,05
Вероятный путь передачи	вертикальный 82,1%	вертикальный 80,0%	горизонтальный 84,6%	–	–	–
Активность:						
минимальная	14,9±4,4	45,0±7,9	76,9±11,7	<0,001	<0,001	<0,05
умеренная	32,8±5,7	35,0±7,5	23,1±11,7	>0,05	>0,05	>0,05
выраженная	52,2±6,1	20,0±6,3	0,0	<0,001	<0,001	<0,001
АЛТ, U/L	151,1±9,3	102,8±11,9	62,4±11,3	<0,002	<0,001	<0,05
АСТ, U/L	125,7±6,9	90,9±9,2	60,0±10,7	<0,05	<0,001	<0,05
Общий белок, г/л	60,8±0,5	62,8±0,7	64,7±0,9	<0,05	<0,002	<0,05
Альбумин, %	34,8±0,4	36,6±0,7	42,2±1,41	<0,05	<0,001	<0,001
Цитопении (%):						
Цитопения	19,4±4,8	10,0±3,6	–	>0,05	–	–
Анемия	71,1±5,6	54,3±7,9	65,6±13,1	>0,05	>0,05	<0,05
Тромбоцитопения	59,7±6,0	33,8±7,5	15,6±10,4	<0,05	<0,05	>0,05
Синдром гиперспленизма	43,2±6,1	18,8±6,2	6,2±6,9	<0,05	<0,05	>0,05
HBV-DNA:						
Кач. (пол.+) / >×10 ²	пол.(+) 97,0±2,1	пол.(+) 57,4±7,8	пол.(+) 23,0±11,6	<0,001	<0,001	<0,05
Фазы вирусной активности:						
Репликация	>10 ⁶⁻⁸ 97,0±6,2	10 ²⁻¹⁰ ⁵ 57,4±4,1	>10 ²⁻¹⁰ ⁵ 77,0±4,8	<0,001	>0,05	<0,05
Интеграция	3,0±1,1	42,6±3,8	23,0±2,7	<0,001	<0,001	<0,05
Плотность печени, кПа / фиброз F0-4	>12,5 F3-4	7,3–12,5 F1-2	1,5–7,2 F0-1	–	–	–

Примечание: данные представлены как M±SE; p-критерий достоверности различий; – данные отсутствуют и сравнение невозможно.

Так, гендерное распределение показало достоверные различия: в группе с носительством V/V генотипа преобладали мальчики (64,2%), аналогичная тенденция наблюдалась и среди носителей гомозиготы I/I, где число мальчиков составило 84,6%. Тогда как у детей при V/I генотипе распределение по полу

оказалось более равномерным. Данные факты могут потенциально отражать различия в иммунной реактивности в зависимости от пола и генетического фона. Анализ анамнестических данных выявил, что у детей с генотипами V/V и V/I преобладал вертикальный путь передачи вируса (82,1% и 80,0% соответ-

ственно), тогда как у носителей I/I имел место преимущественно горизонтальный путь инфицирования (84,6%), что по-видимому, свидетельствовало о различной уязвимости к вирусной инфекции того или иного генотипа и стадии иммунной зрелости. Одним из наиболее значимых различий между группами стала оценка клинической активности заболевания: при генотипе V/V в более половине случаев наблюдалось выраженное течение заболевания (52,2%), в то время как при V/I – преобладали случаи с минимальной или умеренной активностью. Наиболее благоприятное течение болезни было зафиксировано у носителей I/I, среди которых 76,9% детей демонстрировали минимальные признаки активности, а выраженные формы полностью отсутствовали. Оценка клинических синдромов хронической HBV-инфекции у детей показала, что у детей с носительством гомозиготного V/V генотипа CCR2 частота всех исследуемых клинических синдромов значительно превалировала по отношению к группе детей с носительством мутантного I-аллеля в гомо- и гетерозиготных позициях – V/I и I/I ($p < 0,05, 0,001$). При этом, высоким акцентом выделялись такие синдромы как астеновегетативный (94,8%), геморрагический (90,7%) и спленомегалия (93,0%). На второй позиции находились носители гетерозиготного V/I генотипа CCR2 с преобладанием клинических синдромов как астеновегетативный (64,8%) и диспепсический (53%) по отношению к больной группы I/I генотипа CCR2. Носительство I-аллеля обуславливало менее выраженное течение заболевания ($p < 0,001$).

Это нашло подтверждение в биохимических маркерах цитолиза. Так, у детей с генотипом V/V уровень АЛТ составлял в среднем $151,1 \pm 9,3$ U/L, а АСТ – $125,7 \pm 6,9$ U/L, что значительно превышало аналогичные показатели в группе носительства I/I генотипа ($62,4 \pm 11,3$ и $60,0 \pm 10,7$ U/L соответственно). При этом, уровень общего белка и альбумина, соответственно возрастал у детей групп V/V к I/I генотипов, что свидетельствовало о лучшем функциональном состоянии печени у гомозиготных носителей. Кроме этого, у больных с генотипом V/V значительно чаще встречались гематологические осложнения, включая анемию (71,1%), тромбоцитопению (59,7%) и синдром гиперспленизма (43,2%). Эти проявления отмечались существенно реже у детей с I/I, что ещё раз подчёркивает потенциально защитную роль I-аллеля CCR2.

На наш взгляд, в основе выявленных взаимосвязей лежит молекулярный механизм, ответственный за экспрессию на клеточной поверхности вариантного рецептора, передающего сигнал на синтез собственных лигандов, в частности MCP-1/CCL2, непосредственно влияющих на пролиферацию Т-клеток и иммунную функцию. Эти данные нашли подтверждение в работах многих зарубежных исследователей, определивших 64I-аллель CCR2 гена протективным фактором в отношении развития и течения

некоторых заболеваний [5,10]. Следовательно, ген хемокинового рецептора CCR2 является кофактором механизмов иммунной реакции на уровне внутриклеточных сигнальных путей. Из данного можно заключить, что у детей узбекской популяции ассоциативная связь между частотами генотипов полиморфизма 64V>I гена CCR2 и активностью хронической HBV-инфекции существует и, SNP rs1799864 можно считать одним из факторов, предрасполагающих различную тяжесть заболевания.

Далее, при изучении фазы вирусной активности у больных детей, исследование маркеров HBV позволило также установить взаимосвязи вирусной репликации от фенотипических особенностей гена CCR2. Выявлено, что для большинства (97%) детей с гомозиготным V/V-генотипом была характерна выраженная вирусная агрессия с вариациями числа копий в пределах 10^6 - 10^8 копий/мл; для детей I-аллель носителей вирусная активность находилась в различных фазах, в случаях гетерозиготного носительства превалировала HBV-репликация (57,4%) с вирусной нагрузкой HBV-DNA в пределах 10^4 - 10^5 копий/мл; в случаях гомозиготного носительства – HBV-интеграция (78,2%). Полученные данные были подтверждены результатами эластометрии печени: у носителей V/V преобладали стадии фиброза F3-F4, в группе гетерозиготных детей – F1-F2, и у большинства детей с генотипом I/I фиксировались минимальные проявления фиброза, F0-F1.

Таким образом, можно заключить, что наличие минорного I-аллеля гена CCR2, особенно в гомозиготном варианте, ассоциировано с меньшей клинической активностью, низкой вирусной нагрузкой, более благоприятными биохимическими и морфологическими характеристиками, что может рассматриваться как потенциальный протективный фактор при хронической HBV-инфекции у детей. В то же время носительство V/V связано с высокой воспалительной и вирусной активностью, а также с более выраженным фиброзом печени и гематологическими осложнениями, что определяет прогностически неблагоприятное течение заболевания с исходом в прогрессирующие формы патологического процесса в печени.

Несмотря на широко представленную информацию об ИФН, где в большинстве своем подтверждается факт дефицита интерферонов в условиях хронического вирусного гепатита, оценка их остается неоднозначной. В связи с этим, перед нами встал вопрос выяснения роли CCL2-хемокиновой регуляции интерфероногенеза с позиции изучения взаимосвязей с полиморфизмом 64V/I гена хемокинового рецептора CCR2. Интерфероны I типа (IFN- α и IFN- β) обладают противовирусной и антифибротической активностью; особенно IFN- β , который снижает гепатоцеллюлярное повреждение и способствует фибролизису, подавляя тканевые ингибиторы металлопротеиназных мРНК, связанных с фиброзом [8,10,14,15]. Анализ изменений уровня интерферонов I типа среди

обследованных больных показал, что общая концентрация IFN- α и IFN- β в сыворотке крови была снижена у 86% детей до $8,04 \pm 2,0$ pg/ml и $6,78 \pm 1,7$ pg/ml при контроле $13,39 \pm 0,03$ pg/ml и $15,6 \pm 0,21$ pg/ml соответственно ($p < 0,05$). Подтверждение полученному фак-

ту, мы отметили в аналитическом сравнении параметров интерферона в зависимости от активности патологического процесса в печени (табл.3), где по мере нарастания выраженности заболевания значения эффекторных молекул IFN- α и IFN- β подавлялись.

Таблица 3

Показатели интерферонов I типа в зависимости от активности хронической HBV-инфекции у детей

Параметр	Активность заболевания			Контроль
	Минимальная (I) n=31	Умеренная (II) n=33	Выраженная (III) n=37	
IFN- α , pg/ml	$12,31 \pm 2,79$	$6,08 \pm 3,18^*$	$3,24 \pm 0,34^* \text{ b}$	$13,39 \pm 0,03$
IFN- β , pg/ml	$11,44 \pm 3,75$	$8,52 \pm 2,41^* \text{ c}$	$2,84 \pm 1,19^* \text{ b}$	$15,6 \pm 0,21$

Примечание: Достоверность различий: * - к контролю; между группами b – I-III, c – II-III ($p < 0,05-0,001$); I-II - $p > 0,05$.

Так, наиболее низкое снижение отмечалось среди детей с выраженной активностью хронической HBV-инфекции соответственно до $3,24 \pm 0,34$ pg/ml и $2,84 \pm 1,19$ pg/ml ($p < 0,001$ к контролю и к группе больных с минимальной активностью). Аналогичные, но менее выраженные изменения были получены среди детей с умеренной активностью, где параметры IFN- α соответствовали $6,08 \pm 3,18$ pg/ml и IFN- β - $8,52 \pm 2,41$ pg/ml ($p < 0,005$ к контролю). Что касается детей с минимальной активностью заболевания, то значения эффекторных интерфероновых молекул принимали тенденцию к снижению до $12,31 \pm 2,79$ pg/ml и $11,44 \pm 3,75$ pg/ml соответственно IFN- α и IFN- β , но статистически значимо с показателями практически здоровых детей не различались ($p > 0,05$), что в определенной степени свидетельствовало о сохран-

ности и адекватности внутриклеточных сигнальных транскрипционных путей синтеза интерферонов.

Исходя из иммунологических внутриклеточных механизмов повреждения печени в условиях хронической HBV-инфекции, вполне закономерно изменялись параметры интерферонов во взаимосвязи с полиморфизмом 64V/I гена хемокинового рецептора CCR2 (табл.4). Учитывая ассоциированность носительства V-аллеля с тяжестью заболевания, а также связь V/V-генотипа с выраженными и прогрессирующими формами течения, наиболее сильное (в более чем 4,1 раза) подавление интерферогенеза отмечалось среди больных детей с гомозиготным генотипом V/V гена CCR2 (IFN- α - $3,30 \pm 0,37$ pg/ml и IFN- β - $2,73 \pm 1,13$ pg/ml, $p < 0,001$ к контролю и больным с V/I – и гомозиготным I/I генотипом гена CCR2).

Таблица 4

Показатели интерферонов I типа в зависимости от полиморфизма 64V>I гена CCR2 у детей с хронической HBV-инфекцией

Параметр	Полиморфизм 64V>I гена CCR2			Контроль
	V/V (I) n=53	V/I (II) n=40	I/I (III) n=8	
IFN- α , pg/ml	$3,30 \pm 0,37^* \text{ a}$	$9,22 \pm 2,30$	$11,40 \pm 3,50 \text{ b}$	$13,39 \pm 0,03$
IFN- β , pg/ml	$2,73 \pm 1,13^* \text{ a}$	$8,72 \pm 1,74^*$	$13,64 \pm 4,65 \text{ b}$	$15,6 \pm 0,21$

Примечание: достоверность различий: * - к контролю; между группами a – I-II; b – I-III, c – II-III ($p < 0,05-0,001$)

У детей с гетерозиготным V/I-генотипом значения интерферонов находились практически на одинаковом уровне, соответственно IFN- α - $9,22 \pm 2,30$ pg/ml и IFN- β - $8,72 \pm 1,74$ pg/ml, при этом статистически значимое различие выявлено только в показателе бета-интерферона ($p < 0,05$ к контролю). Относительно больных с носительством гомозиготного I/I-генотипа CCR2, то их параметры статистически не различались с контролем (IFN- α - $11,40 \pm 3,5$ pg/ml и IFN- β - $13,64 \pm 4,65$ pg/ml, $p > 0,05$).

Таким образом, в течении хронической HBV-инфекции у детей нарушения интерферогенеза I типа характеризуются депрессивным характером иммунного ответа и зависят от глубины поражения пе-

чени в ассоциации с аллельным носительством гена хемокинового рецептора CCR2.

ВЫВОДЫ

- Носительство минорного I аллеля гена CCR2, особенно в гомозиготной форме, ассоциируется с более благоприятным течением хронической HBV-инфекции у детей, включая низкую вирусную нагрузку, слабую клиническую активность и менее выраженные морфологические изменения. V/V генотип связан с высоким уровнем воспаления, фиброзом и гематологическими нарушениями, что указывает на неблагоприятный прогноз и прогрессирование патологического процесса в печени у детей.

• Хроническая HBV-инфекция у детей сопровождается выраженным нарушением интерферононеза I типа, проявляющееся снижением продукции IFN- α и IFN- β . Это приводит к ослаблению противовирусного иммунного ответа и снижению способности цитотоксических Т-лимфоцитов распознавать инфицированные клетки, что способствует прогрессированию заболевания.

• Носительство V-аллеля гена CCR2, особенно в гомозиготной форме, ассоциируется с угнетением синтеза интерферонов, преимущественно IFN- β , что связано с дезадаптацией сигнальных путей NF- κ B/IRF3, что подчеркивает значимость хемокиновой регуляции в патогенезе тяжёлых форм хронической HBV-инфекции у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольнец Г.В. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему/Г.В. Вольнец, В.Н. Панфилова // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – 2020. – 65:(4). – С.47-60.
2. Иноятлова Ф.И. Эпидемиологические закономерности хронической HBV-инфекции в семейных очагах/Ф.И. Иноятлова, Ф.Г. Абдуллаева, Г.З. Иногамова// Детские инфекции. Москва. – 2016. – №3. – С. 62-66.
3. Семенов А. В. Молекулярные и иммунологические маркеры повреждения печени при хронических вирусных гепатитах: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 40.
4. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 496 с. Immunology. M.: GEOTAR-Media, 2018. P. 496.
5. Aveline, Filliol. FoxM1 Induces CCl2 Secretion From Hepatocytes Triggering Hepatic Inflammation, Injury, Fibrosis, and Liver Cancer / Filliol Aveline, Robert F. Schwabe//Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – 9. – P. 555-556.
6. Belloni, L. IFN-alpha inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome/L. Belloni, L. Allweiss, F. Guerrieri // J. Clin. Investig. – 2012. – Vol. 122. – P. 529-537.
7. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver//J Hepatol. – 2017. – 67(2). – P.370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
8. Ghany, M.G. Comparison of HBV RNA and Hepatitis B Core Related Antigen With Conventional HBV Markers Among Untreated Adults With Chronic Hepatitis B in North America / W.C. King, M. Lisker-Melman, N.Terrault. //Hepatology. – 2021. – №74. – P.2395-2409.
9. Indolfi, G. Viral hepatitis in children and adolescents 1 Hepatitis B virus infection in children and adolescents / G. Indolfi, P. Easterbrook, G. Dusheiko, G. Siberry, M.H. Chang, C. Thorne, et al. //Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2019. – 4(6). – P. 466-476. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042.
10. Inoyatova FI, Abdullaeva FG, Inogamova GZ, Kadyrkhodjaeva KH, Ikramova NA, Valieva NK, Abdullaeva MA. Association of the CCR2 Gene rs1799864 with Progression of Chronic HBV Infection in Children. Am J Med Med Sci. 2024;14(11):2900-2904. doi:10.5923/j.ajmms.20241411.48
11. Lin, H.L. Impact of MCP-1 and CCR-2 gene polymorphisms on coronary artery disease susceptibility / H.L Lin, K.C Ueng, Y.S Hsieh, et al. // Mol Biol Rep. – 2012. – 39(9). – P 9023-9030.
12. Maria, Ganczak. Possible Impact of 190G > A CCR2 and Δ 32 CCR5 Mutations on Decrease of the HBV Vaccine Immunogenicity-A Preliminary Report / Maria Ganczak, Karolina Skonieczna-Zydecka, Marzena Drozd-Dabrowska and Grazyna Adler. // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2017. – 14. – P. 166. doi:10.3390/ijerph14020166.
13. Ostankova Y.V. The prevalence clinically significant virus mutations among patients with chronic viral hepatitis B / Y.V. Ostankova, A.V. Semenov, E.B. Zueva, K.A. Nogoybaeva, K.T. Kasymbekova, S.T. Tobokalova, A.A. Totolian //Klin Lab Diagn. – 2020. – 65(1). – P. 61-66. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-1-61-66.