

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МАРКЕРОВ HBV КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ HBeAg-НЕГАТИВНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Иногамова Г.З., Иноятова Ф.И.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Maqsad. Bolalarda HBeAg-manfiy jigar sirrozi klinik kechishining og'irligi bilan bog'liq holda HBV marker profilining o'ziga xosligini o'rganish.

Materiallar va usullar. HBV-manfiy JS bilan og'rigan 6-18 yoshdagi 46 nafar bemor bola tekshirildi. «PHILIPS» firmasining HD3 skanerida jigar, taloq va portal tizim tomirlarining dopplerografiyasi bilan UTT; elastometriya, MRT, EGDS bilan umumiy qabul qilingan klinik-biokimyoviy va instrumental tekshiruvlar asosida JSni tashxislangan. HBV verifikatsiyasi IFA, IXLА va PCRRT usullari bilan amalga oshirildi. Nazorat guruhi - 30 nafar amaliy sog'lom bolalar. Statistik tahlil SPSS 26.0 dasturi yordamida amalga oshirildi. Guruhlarni taqqoslash uchun Studentning t-mezoni va χ^2 ($p < 0,05$) mezonidan foydalanildi.

Natijalar. Tadqiqot davomida kasallikni uch xil klinik-virusologik HBsAg-manfiy JS varianti nafaol (19,6%), faol (39,1%) va HBeAg/HBsAg-manfiy (41,3%) aniqlanib, ularga xos serologik marker profili va HBV viremiya darajasi belgilandi. Kasallikni nojo'ya oqibati HBeAg/HBsAg-manfiy kombinatsiyali profil bilan bog'liq bo'lib, bu jigar sirrozi jadallashuvini oldini olish uchun virusga qarshi davolashni erta qo'llashni talab qiladi va virusni D-genotipiga xos davolash usulini ishlab chiqishga yordam berishi mumkin.

Xulosa. Jigar sirrozi bilan og'rigan bemor bolalarda HBV serologik fenotiplarini o'z vaqtida aniqlash kasallik prognozini baholash, davolash taktikasini tanlash va asoratlar xavfini baholash uchun muhim klinik ahamiyatga ega. Ushbu yo'nalishdagi tadqiqotlar o'zbek populyatsiyasi bolalariga xos bo'lgan virusning D-genotipiga moslashtirilgan maqsadli terapiyalarni ishlab chiqishga yordam berishi mumkin.

Kalit so'zlar: jigar sirrozi, HBV markerlari, HBV mutatsiyalari, tashxislash, klinika, bolalar.

Вирс гепатита В (HBV) остается глобальной проблемой здравоохранения и является ведущей причиной развития хронических заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, во всем мире [2,8]. Согласно данным ВОЗ, цирроз печени занимает восьмое место среди причин смертности, а в экономически развитых странах входит в число шести самых опасных заболеваний. Цирроз печени (ЦП) представляет собой завершающую фазу как активных, так и бессимптомных форм хронических

SUMMARY

Objective. To study the specificity of the HBV marker profile in relation to the severity of the clinical course of HBeAg-negative liver cirrhosis in children.

Materials and methods. Forty-six children aged 6–18 years with HBeAg-negative HBV-induced liver cirrhosis were examined. The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, and instrumental examinations (ultrasound on an HD3 scanner from PHILIPS with Dopplerography of the vessels of the liver, spleen and portal system; elastometry, MRI, EGDS). HBV verification was performed using ELISA, ICLAA, and PCRRT. The control group consisted of 30 apparently healthy children. Statistical analysis was performed using SPSS 26.0. Student's t-test and the χ^2 criterion ($p < 0.05$) were used to compare groups.

Results. The study identified three clinical and virological variants of HBeAg-negative cirrhosis: inactive (19.6%), active (39.1%), and combined HBeAg/HBsAg-negative (41.3%) course of the disease with a specific layout of serological markers and the level of HBV viremia. The most unfavorable severe course is associated with a combined HBeAg/HBsAg-negative profile, which requires active management tactics and early administration of antiviral therapy to prevent the progression of cirrhosis and improve the survival of sick children.

Conclusion. Timely identification of HBV serological phenotypes in children with liver cirrhosis is of great clinical importance for assessing the prognosis, choosing treatment strategies, and the risk of complications. Research in this area can facilitate the development of targeted therapies tailored to the D genotype of the virus, which is characteristic of children in the Uzbek population.

Keywords: liver cirrhosis, HBV markers, HBV mutations, diagnostics, clinical presentation, children.

заболеваний печени. При этом развитие рака печени (ГЦК) на фоне развитого цирроза может наблюдаться в 70-90% случаев. Не трудно представить, насколько значительные экономические и социальные потери эта патология причиняет обществам и государствам в целом [6,21]. Особую тревогу вызывает высокая частота хронизации HBV-инфекции у детей, достигающая 90-95% при интра- и перинатальном инфицировании, что в конечном итоге приводит к формированию ЦП в детском и молодом возрасте (5-10%),

высокой инвалидизации и детской смертности (15-30%). В клинической практике все чаще встречаются случаи цирроза печени, где несмотря на отсутствие серологических маркеров HBV, в крови обнаруживается ДНК вируса, что подтверждает персистенцию возбудителя [1,5,7,19]. Именно такие больные выпадают из поля зрения врачей и заболевание диагностируется на поздних стадиях.

Решение многих аспектов данной проблемы лежит в области молекулярной медицины, которая изучает механизмы развития болезни, генетическую предрасположенность к её прогрессированию, а также стратегии профилактики и лечения [14,20]. Ключевым фактором, влияющим на скорость развития заболевания, считается высокая генетическая изменчивость вируса гепатита В, которая во многом определяет прогноз и особенности течения цирроза у детей. Вирусологическая изменчивость напрямую связана с уникальным строением генома HBV и его жизненным циклом. Генетическая структура HBV представлена четырьмя перекрывающимися открытыми рамками считывания (ORF). Кодированные ими полипептиды включают: поверхностные белки (HBsAg) из PreS/S-региона; коровый (HBcAg) и е-антиген (HBeAg) из PreC/C-региона; вирусную полимеразу (Р-регион); а также многофункциональный регуляторный HBx-белок (Х-регион) [3,7]. В условиях хронической персистенции вируса, каждый из этих регионов может подвергаться различным мутациям. Эти изменения позволяют вирусу ускользать от иммунного ответа, модулировать свою репликативную активность или интегрироваться в геном хозяина. Следствием этого является неконтролируемое прогрессирование фиброза, развитие цирроза и, в части случаев, гепатоцеллюлярной карциномы [3,22]. Среди множества мутаций HBV, HBeAg-минус мутации являются значимым аспектом цирроза печени, и их частота может варьироваться в зависимости от различных факторов. Согласно данным литературы, распространенность HBeAg-негативных мутантных штаммов HBV в популяции достигает 20-40% [4, 24,25], с тенденцией к увеличению их частоты по мере прогрессирования инфекционного процесса. Особую актуальность проблеме придает отсутствие консенсуса в научном сообществе относительно влияния HBeAg-негативного статуса вируса на темпы фиброгенеза и формирования цирроза печени в педиатрической практике. В связи с изложенным, представляется целесообразным проведение дальнейших углубленных исследований для разработки стратификации пациентов по риску, определения достоверных прогностических маркеров и оптимизации терапевтических подходов, конечной целью которых является улучшение клинических исходов и качества жизни педиатрических пациентов с циррозом печени, ассоциированным с HBV.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить взаимосвязи между спектром серо-

логических и молекулярных маркеров вируса гепатита В со степенью тяжести клинических проявлений HBeAg-негативного цирроза печени у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включена выборка из 46 пациентов педиатрического профиля (возрастной диапазон 6-18 лет) с установленным диагнозом HBeAg-негативного цирроза печени. Гендерное распределение характеризовалось преобладанием мальчиков (71,7% против 28,3% девочек). Стратификация пациентов по степени функциональной недостаточности печени в соответствии с классификацией Чайлд-Пью показала следующее распределение: класс А – 17,4%, класс В – 34,7%, класс С – 47,9% больных. Для объективной оценки прогноза заболевания применялись балльные системы MELD и PELD [3]. Средняя продолжительность заболевания – $6,7 \pm 0,1$ лет. Диагностика цирроза печени согласно критериям EASL [6]. Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей соответствующего возраста. Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS 26.0 с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ комплекса серологических и вирусологических маркеров HBV позволил выделить три клинико-лабораторных варианта течения HBeAg-негативного ЦП у детей (табл.1):

I вариант. Неактивное течение HBeAg-негативного ЦП – 19,6%.

Маркерный профиль. HBsAg (+), HBsAb (-), HBeAg (-), HBeAb (+) HBcorAb IgM(-) и IgG(+), HBV-DNA(+). У всех пациентов определялась низкая вирусемия, где уровень максимально составлял 100 копий/мл и зависел от тяжести ЦП ($p < 0,001$).

Клиническая характеристика. Оценка степени тяжести ЦП по шкале Child-Pugh выявила преобладание компенсированной формы (класс А) у 88,8% обследованных детей, в то время как субкомпенсированная форма (класс В) наблюдалась в 11,2% случаев ($\chi^2=71,79$, $df=4$, $p < 0.001$ к другим группам).

Динамика цирроза характеризовалась относительно поздним развитием, с средней продолжительностью $3,9 \pm 0,2$ года, на фоне общей длительности хронической HBV-инфекции $11,5 \pm 0,3$ года. Клиническая картина отличалась скудностью симптомов, умеренным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) до $51,8 \pm 9,9$ U/L ($\chi^2=30,1$, $df=2$, $p < 0.001$), а также наличием стадии фиброза F4 в печени, соответствующей $19,9 \pm 0,2$ кПа ($\chi^2=41,13$, $df=2$, $p < 0.001$). Прогноз выживаемости по шкале PELD (средний возраст $8,9 \pm 0,1$ лет) был самый низкий и составил $17,4 \pm 0,8$ баллов ($p < 0,05$).

II вариант. Активное течение HBeAg-негативного ЦП – 39,1%.

Маркерный профиль. HBsAg (+), HBsAb(-), HBeAg (-), HBeAb(+), HBcorAb IgM(+) и IgG(+),

HBV-DNA(+). Для данной категории пациентов детского возраста была характерна высокая вирусная нагрузка:

уровень ДНК HBV в среднем составил 108 копий/мл ($p < 0,001$).

Таблица 1

Групповые вариации маркерного профиля HBV у больных детей с HBeAg-минус ЦП

Варианты маркерного профиля HBV				
I		II		III
HBsAg (+)		HBsAg (+)		HBsAg (-)
HBsAb (-)		HBsAb (-)		HBsAb (+)
HBeAg (-)		HBeAg (-)		HBeAg (-)
HBeAb (+)		HBeAb (+)		HBeAb (+)
HBcorAb:		HBcorAb:		HBcorAb:
IgM (-)		IgM (+)		IgM (+)
IgG (+)		IgG(+)		IgG (+)
Степень тяжести по Child-Pugh, %				
A	B	B	C	C
88,8	11,2	83,3	16,7	100
$\chi^2=71,79$, df=4, p<0,001				
HBV-DNA, копий/мл				
102	10 0-1	108		106
АлАТ, U/L				
51,8±9,9 a		175,1±12,1 c		135,4±9,2 b
$\chi^2=30,1$, df=2, p<0,001				
Эластометрия по Metavir (F4), кПа				
19,9±0,45 a		24,4±0,32 c		27,9±0,29 b
$\chi^2=41,13$, df=2, p<0,001				
Давность цирроза печени, лет				
3,9±0,2 a		6,4±0,3 c		9,7±0,3 b
$\chi^2=30,1$, df=2, p<0,001				
Общая продолжительность персистенции, лет				
11,5±0,3 a		12,3±0,2 c		18,0±0,1 b
PELD/MELD, баллы				
17,4±0,80 a		21,1±0,64 c		29,9±0,49 b
$\chi^2=41,13$, df=2, p<0,001				

Примечание: достоверность различий: а - I-II; b -I-III; с - II-III ($p<0,05-0,001$);

Контрольные значения: АлАТ – 37,6±3,8U/L, ФЭМ – 3,0±0,11 кПа.

Клиническая характеристика. Среди пациентов данной категории преобладали лица с субкомпенсированной стадией цирроза печени (83,3%), тогда как декомпенсированная форма заболевания диагностирована у 16,7% детей. Для всей группы характерны значительная вирусная нагрузка и выраженная гиперферментемия, что подтверждается повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (175,1±12,1 Ед/л; $p < 0,05-0,001$ при сравнении с другими группами). По данным эластометрии зафиксированы значительные фибротические изменения (F4, 24,4±0,3 кПа) при длительности текущего заболевания 6,4±0,3 лет и общей продолжительности HBV-инфекции 12,3±0,2 лет. Особого внимания заслуживали трое пациентов с декомпенсированным циррозом класса С по Чайлд-Пью, у которых наблюдалось осложненное течение болезни с эпизодами кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Средний прогностический показатель по шкале MELD в этой подгруппе достигал 21,1 балла, что существенно превышало общегрупповые значения (17,1±0,64).

III вариант. Сочетанное HBeAg/HBsAg-негативного – 41,3%.

Маркерный профиль. HBsAg(-), HBsAb(+), HBeAg(-), HBeAb(+), HBcorAb IgM(+) и IgG(+), HBV-DNA(+). Вирусная нагрузка HBV-DNA находилась в пределах 10 4-6 копий/мл

($p < 0,001$).

Клиническая характеристика. Для данной когорты пациентов было характерно наиболее тяжелое течение заболевания, сопровождавшееся значительным фиброзом печени стадии F4 (29,9±0,2кПа) и частыми осложнениями, включая кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (57,8%), бактериальные инфекции (78,9%) и печеночную энцефалопатию (84,2%). При этом отмечалась умеренно выраженная гиперферментемия с уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) 135,4±9,2 U/L, а также максимально продолжительные сроки развития ЦП (7,7±0,3 года) на фоне общей длительности HBV-инфекции (18,0±0,1 года). Прогноз по шкале MELD был наиболее неблагоприятным – 29,9 балла, что ука-

зывало на высокую вероятность летального исхода ($p < 0,001$ по сравнению с другими группами детей).

Анализ взаимосвязи между характеристиками серологического профиля HBV и частотой осложнений HBeAg-негативного ЦП у детей выявил следующие закономерности (табл.2). Признаки печеночно-клеточной недостаточности в сочетании с энцефалопатией преимущественно регистрировались у больных со II (60,7%) и III (78,7%) вариантами маркерного профиля HBV ($\chi^2=11,2$, $df=2$, $p=0,004$). При этом риск повышался дозозависимо: I<II<III (III vs I OR=8,33 [95% CI: 2,5–27,8]; III vs II: OR=2,39 [95% CI: 1,1–5,2]), важную функциональную роль III варианта серологического профиля в повышении риска

развития осложнений. Наибольшая частота геморрагических осложнений из варикозно-трансформированных вен пищевода и желудка (КВРВ) наблюдалась в группе с комбинированным HBeAg/HBsAg-негативным статусом ($\chi^2=14,82$, $df=2$, $p=0,0006$), что соответствовало терминальной стадии декомпенсации заболевания. Установлена прямая корреляция между эндоскопическими характеристиками варикозных узлов и степенью портальной гипертензии по данным ультразвукового исследования. Критическим сочетанием, ассоциированным с высоким риском кровотечения, являлась портальная гипертензия III степени в комбинации с варикозным расширением вен пищевода III-IV стадии.

Таблица 2

Структура осложнений HBeAg-негативного цирроза печени у детей в зависимости от характеристик серологического статуса

Показатель	Варианты серологического профиля HBV			P1-2	P1-3	P2-3
	I	II	III			
Печеночная энцефалопатия	30,7±12,7	60,7±9,2	78,7±5,9	<0,001	<0,001	>0,05
	$\chi^2=11,2$, $df=2$, $p=0,004$ III vs I: OR=8,33 [95% CI: 2,5–27,8] II vs I: OR=3,48 [95% CI: 1,1–11,0] III vs II: OR=2,39 [95% CI: 1,1–5,2]					
Желудочно-кишечные кровотечения	46,1±13,8	64,3±9,0	91,4±4,0	<0,05	<0,001	<0,05
	$\chi^2=14,82$, $df=2$, $p=0,0006$ III vs I: OR=12,55 [95% CI: 3,5–45,0] II vs I: OR=2,10 [95% CI: 0,7–6,3] III vs II: OR=5,97 [95% CI: 2,3–15,5]					
Гепаторенальный синдром	7,7±7,3	14,3±6,6	40,6±7,1	<0,05	<0,001	<0,05
	$\chi^2=8,99$, $df=2$, $p=0,011$ III vs I: OR=8,15 [95% CI: 1,8–370] II vs I: OR=2,00 [95% CI: 0,4–9,7] III vs II: OR=4,07 [95% CI: 1,5–11,0]					
Инфекции	61,5±13,4	85,7±6,6	100,0	>0,05	<0,05	<0,05
	$\chi^2=14,75$, $df=2$, $p=0,0006$ III vs I: OR=0,42 [95% CI: 0,2–0,9] II vs I: OR=3,75 [95% CI: 1,5–9,5] III vs II: OR=0,11 [95% CI: 0,06–0,2]					

Мультифакторный анализ показал, что независимыми предикторами геморрагических осложнений выступали не только калибр варикозных вен, но и наличие эндоскопических маркеров риска (red color signs), увеличивавших вероятность кровотечения в 2-3 раза, а также степень функциональной недостаточности печени. Перенесённый эпизод кровотечения статистически значимо ухудшал показатели по шкале Чайлд-Пью ($p < 0,05$). В течение 12-месячного периода наблюдения рецидивы геморрагий зафиксированы у 47,3% пациентов с данным профилем HBV.

Среди осложнений, в общей выборке больных детей, гепаторенальный синдром в целом отмечался в 27,2% случаев, причём с большей частотой среди больных с сочетанным HBeAg/HBsAg-негативным ЦП (40,6%, $\chi^2=8,99$, $df=2$, $p=0,011$). Риск также дозозависимо повышался в такой направленности, но слабее относительно ПЭ и КВРВ (III vs I OR =8,15 [95%

CI: 1,8–370]; III vs II: OR=4,07 [95% CI: 1,5–11,0]. В отношении присоединения инфекций (пневмония, плеврит, миокардит и т.д.) также выявлена значимая ассоциация с II (85,7%) и особенно III (100%) вариантами течения HBeAg-негативным ЦП ($\chi^2=14,75$, $df=2$, $p=0,0006$). Однако, риск снижался дозозависимо: III<I<II (III vs I OR=0,42 [95% CI: 0,2–0,9]; III vs II: OR=0,11 [95% CI: 0,06–0,2]), что отличало от предыдущих осложнений и вероятно свидетельствовало о системной иммуносупрессии и селекции «выживших» пациентов (иллюзия меньшего риска). Данный феномен может быть также объяснен пролонгированной антибиотикотерапией, «замаскированностью» другими причинами смерти и наконец, конкуренцией патогенетических механизмов, при которых ограниченные компенсаторные ресурсы организма перенаправляются на поддержание базовых функций в ущерб полноценному иммунному ответу.

Суммируя полученные результаты, можно констатировать, что идентифицированные варианты серологических профилей HBV у детей с HBeAg-негативным ЦП отражают гетерогенность патогенетических механизмов и стадий патологического процесса, детерминированных специфическими мутационными изменениями вирусного генома. У 20% обследованных пациентов верифицирован первый вариант маркерного профиля, характеризующийся неактивным течением HBeAg-негативного ЦП с минимальным уровнем виремии при персистенции HBsAg и anti-HBe. Данная серологическая картина соответствует фазе интеграции вируса в геном гепатоцита либо статусу «HBV-инфекции с низкой репликативной активностью».

Литературные источники подтверждают, что формирование данного серологического профиля обусловлено мутационными изменениями в промоторной области preCore/Core, приводящими к нарушению экспрессии HBeAg. В контексте эпидемиологического доминирования D-генотипа HBV в узбекской популяции (с распространенностью 77,5% среди лиц с хронической HBV-инфекцией) центральное место в патогенезе занимает нуклеотидная замена G1896A. На молекулярном уровне данный механизм реализуется через пространственное перекрытие preCore-региона с ε -сигнальным участком, критически важным для инициации транскрипции прегеномной РНК. Замена гуанина на аденин оптимизирует комплементарное спаривание оснований в позициях U1858-G1896, что вызывает терминацию трансляционного процесса и прекращение синтеза HBeAg [9,10,12]. Мутации в этой области могут влиять на активность промотора, и соответственно менять уровень синтеза РНК и количество вирусных белков. В свою очередь, это может влиять на вирулентность вируса, устойчивость к противовирусной терапии. Такие мутации до 27% случаев характерны для фазы иммунной элиминации HBV в начальной стадии хронического гепатита, где движущей силой замены дикого штамма мутантным служит клеточный и гуморальный иммунитет. Если в случаях ХВГ исчезновение HBeAg происходит на фоне положительных других маркеров с высоким титром HBsAg IgG и HBV-DNA [15,22], то у наших пациентов в условиях цирроза печени персистенцией отличались только HBsAg и антитела к HBeAg и HBsAg IgG. Данный маркерный профиль, несмотря на скудность клинических проявлений, сопровождается наличием фиброза стадии F4 и неблагоприятным прогнозом по шкале PELD, что указывает на необходимость тщательного мониторинга таких пациентов.

Второй идентифицированный вариант течения заболевания соответствовал активной форме HBeAg-негативного цирроза и ассоциировался с серологическим профилем, патогномоничным для мутаций в области базального кор-промотора (BCP), нарушающих экспрессию HBeAg. Данный промоторный регион регулирует процессы транскрипции как pre-core,

так и прегеномной РНК вируса. Согласно литературным данным, наличие двойной мутации A1762T/G1764A в core-зоне приводит к снижению синтеза HBeAg более чем на 70% и значительной интенсификации репликации вирусного генома (до 2 раз). При кумулятивном эффекте дополнительных нуклеотидных замен (T1753C, C1766T, T1768A) наблюдается потенцирование указанных процессов: экспрессия HBeAg угнетается на 80%, а репликативная активность вируса возрастает приблизительно в 20 раз [4,16,25]. Результаты исследований, выполненных с применением NGS (секвенирование нового поколения), свидетельствуют, что у пациентов с долей BCP-мутантных квазивидов $\geq 45\%$ в течение года после сероконверсии по HBeAg регистрируется статистически значимо более высокая вероятность прогрессирования фиброза до стадии цирроза по сравнению с больными, у которых данный показатель не превышает 10% [22]. Другие исследования свидетельствовали о перекрестных мутациях BCP с геномом X – I127T; K130M; V131I и F132Y, обладающие подавляющим эффектом дикого типа HBx-белка за счет деактивации p21 – супрессора опухолей, рассматриваемые как потенциальные кандидаты риска развития ГЦК [11,12,13]. В нашем исследовании данная группа больных детей отличалась агрессивным течением с высокой репликативной активностью HBV на относительно поздних сроках течения цирроза печени с декомпенсацией в 16,7% случаев.

Третий вариант активного тяжелого течения ЦП, характеризующийся отрицательными результатами по HBeAg и HBsAg, включает маркерный профиль с комбинированными результатами по этим двум маркерам, связанные с мутациями в базальном промоторе core-области (BCP) и в доменах preS1, preS2 и S. Согласно данным других исследований, такие мутации в ядерном промоторе, совмещенные с изменениями в preS/S-областях, способствуют значительному иммунному уклонению и ускоренному прогрессированию заболевания, что предрасполагает к развитию ГЦК [10,18,23]. Формирование представленного серологического профиля, вероятно, обусловлено альтернативным сплайсингом РНК вируса гепатита В, в процессе которого элиминируются значительные фрагменты генов, кодирующих белки оболочки. Возникающая при этом химерная структура, содержащая фрагменты core-гена и S-региона, экспрессирует сплайсированный протеин HBSP, сохраняющий способность к упаковке в вирионы и участию в репликационном цикле [19]. Патогенный потенциал данной изоформы связан с индукцией гиперэкспрессии HBsAg и HBx-белка на фоне активации репликации вирусной ДНК [17]. В исследованной популяции указанный маркерный профиль идентифицирован исключительно в подгруппе пациентов с декомпенсированным течением цирроза, характеризующимся:

- выраженными фибротическими изменениями печени;

- высокой частотой осложнений (78,7–100%);
- экстремальными значениями по прогностической шкале MELD (29,9 балла).

Выявление данного серологического варианта диктует необходимость применения агрессивных терапевтических стратегий и может служить предиктором неблагоприятного исхода заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная стратификация больных детей с HBeAg-негативным ЦП позволила дифференцировать три клинко-вирусологических фенотипа заболевания. Критериями разграничения служили характерные профили серологических маркеров и параметры виремии, ассоциированные с возможными мутационными вариантами HBV. При этом, наиболее неблагоприятное течение ассоциировано с сочетанным HBeAg/HBsAg-негативным профилем и вирусной агрессией, что требует наиболее активной тактики ведения и раннего назначения противовирусной терапии, разрешенными препаратами у детей с целью предотвращения прогрессирования цирроза печени и возможности трансформации в ГЦК. Полученные данные подтверждают гипотезу о ведущей роли мутантных штаммов HBV в патогенезе HBeAg-негативного ЦП у детей служит основанием для ранней идентификации серологических фенотипов HBV с последующим генетическим секвенированием с целью выявления возможных специфических мутаций особенно в популяциях Узбекистана, где преобладает D-генотип вируса. Получение информации вирусологических профилей имеет важное клиническое значение для оценки прогноза цирроза печени у детей, выбора тактики лечения и риска осложнений. В перспективе эти данные могут способствовать разработке таргетных терапий (генная инженерия, персонализированные вакцины, адаптированные к D-генотипу и др.). Анализ мутаций через секвенирование генома HBV поможет изучать механизмы иммунного ускользания и прогнозировать риск декомпенсации, что ускорит клинические испытания новых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев И.В., Новак И.Н., Зайцева О.Е. и др. Значение генотипов вируса гепатита В в клинической практике. // Актуальная инфектология. – 2019. – №2. – С.63-70.
2. Коноплева М.В., Семенов Т.А., Крымский М.А. и др. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – №4(95). – С.58-64.
3. Падучева С.В., Булатова И.А., Щекотова А.П. и др. Возможности применения шкалы MELD для определения степени тяжести цирроза печени. // Пермский Медицинский журнал. – 2017. – том XXXIV, №6. – С.40-44.
4. Чуланов В.П., Мамонова Н.А., Карандашова И.В. и др. Клиническое значение разнообразия вируса гепатита В. // Инфекционные болезни. – 2016. – Т14. – №4. – С.18-25.
5. Allweiss L., Cohen Ch., Dias J. Highlights from the 2023 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B virus // J. of General Virology. – 2024. – Volume 105. – I.5
6. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. // J. Hepatology. – 2017. – Vol.67. – P.370-398.
7. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019. Vol. 4(6). P. 466–476.
8. Iannaccone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. Nat Rev Immunol 2022; 22:19–32 [View Article], [Google Scholar].
9. Kosinska AD, Festag J, Mück-Häusl M, Festag MM, Asen T et al. Immunogenicity and antiviral response of therapeutic hepatitis B vaccination in a mouse model of HBeAg-negative, persistent HBV infection. Vaccines 2021; 9:841 [View Article] [PubMed] [Google Scholar].
10. Kumar R., Mokhria R. Review on hepatitis B virus precore/core promoter mutations and their correlation with genotypes and liver disease severity. // World Journal of Hepatology, 2022.- 14(4):708-718.
11. Kwun H.J., Jang K.I. Natural variants of hepatitis B virus X-protein have differential effects on the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 gene. // Nucleic acids Res, 2014; 32; P.2202-2213.
12. Lok AS, Akarca U., Green S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pregenome en capsidation signal. // Proc Natl Acad Sci USA, 2017;91. – P. 4077-4081.
13. McNaughton AL, D'Arienzo V, Ansari MA, Lumley SF, Littlejohn M et al. Insights from deep sequencing of the HBV genome-unique, tiny, and misunderstood. Gastroenterology 2019; 156:384–399 [View Article] [PubMed].
14. Mendenhall MA, Hong X, Hu J. Hepatitis B virus capsid: the core in productive entry and covalently closed circular DNA formation. Viruses 2023; 15:642 [View Article] [PubMed].
15. Nassai M. HBVcccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. // Gut. – 2015;64. – P.1972-1984.
16. Pfefferkorn M, Schott T, Böhm S, Deichsel D, Felkel C et al. Composition of HBsAg is predictive of HBsAg loss during treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol 2021; 74:283–292 [View Article] [PubMed].
17. Pfefferkorn M, Böhm S, Schott T, Deichsel D, Bremer CM et al. Quantification of large and middle proteins of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) as a novel tool for the identification of inactive HBV carriers. Gut 2018; 67:2045-2053 [View Article] [PubMed].

18. Rezaee R., Poorebrani M., Najafi S. et al/ Impact of the G145R mutation on the structure and immunogenetic activity of the hepatitis B surface antigen: a computational analysis // *Hepatology Mon.* – 2016. – #16(7). – P. 39097.
19. Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:545–558 [View Article] [PubMed]
20. Shuping Tong, Peter Revill. An overview of the replication and genetic variation of the hepatitis B virus//*Journal of Hepatology*, 2016, Vol.64. – S.4 – S.16.
21. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1546-1555.
22. Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.M., et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63(1). – P. 261-283.
23. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. // *Gut*, 2015;64.-P.292-302.
24. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016; 64:S4–S16 [View Article] [PubMed]
25. World Gastroenterology Organization Global Guideline Hepatitis B. – 2015. – P. 39.
