

SURUNKALI HBV-INFEKSIYALI BOLALARDA TEMIR BILAN TO'YINISH SINDROMINING METABOLIK TEMIR REGULYATORLARI

Inoyatova F.I., Qodirxo'jaeva X.M., Inogamova G.Z., Ikramova N.A., Abdullaeva F.G., Valieva N.K., Abdullaeva M.A.

Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить взаимоотношенность маркеров метаболизма железа (sIL6R, гепсидин-25), HBV вирусной активности со степенью тяжести СПЖ у детей с хронической HBV-инфекцией.

Материал и методы исследования. Обследовано 185 детей с хронической HBV-инфекцией на фоне СПЖ, в возрасте от 4 до 18 лет. Специальные методы исследования включали определение методом ИФА: sIL-6R (растворимые рецепторы интерлейкина-6) и активная форма гепсидин-25 (HPS-25) в сыворотке крови. Вирусологическую верификацию осуществляли методом ИФА и ПЦР: HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммарные HBcorAb, HCVAb, HDVAb, HBV-DNA.

Результаты. У детей с хронической HBV-инфекцией на фоне СПЖ выявило, что подавляющее большинство из них находились в репликативной фазе вирусной активности, выраженность которой прямо пропорционально коррелировала со степенью СПЖ - чем ниже уровень КНТ, тем выше вирусная агрессия. При этом, диагностически значимыми тестами тяжелых форм СПЖ при хронической HBV-инфекции у детей являются увеличение уровня sIL-6R в сыворотке крови. Установлена прямо пропорциональная зависимость уровня пептида гепсидин-25 от степени выраженности СПЖ, чем выше презентативность СПЖ, тем выше уровень подавления экспрессии пептида в гепатоцитах.

Ключевые слова: хроническая HBV-инфекция, дети, синдром перегрузки железом, растворимая форма интерлейкина-6, гепсидин-25.

Surunkali HBV infeksiyasi, ayniqsa bolalar orasida, muhim tibbiy muammo hisoblanadi. So'nggi paytlarda bemor bolalarda surunkali HBV-infeksiyaning klinik natijalariga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan temir bilan to'yinish sindromi (TTS) kuzatilgan holatlar soni ortib bormoqda (40-60,7% gacha). Masalaning palliativligi quyidagi tibbiy- biologik omillar bilan bog'liq: mavjud TTS zardob testlarining yetarlicha diagnostik ishonchli emasligi, bolalarda biopstatning amaliy cheklovlarini sampling error (to'qimaning mahalliy qismining jigardagi umumiy jarayonga mos kelmasligi), temir bilan haddan tashqari yuklanishning yashirin va boshlang'ich bosqichlarining e'tibordan chetda qolishi, ferroprotoidlarning yoshi va jinsiy o'zgarishlarini hisobga olmaslik, oksidativ stress, apoptoz, nekroz, hujayra DNK

SUMMARY

Objective: to investigate the interrelationship between iron-metabolism markers (sIL-6R, hepcidin-25), HBV viral activity, and the severity of iron overload syndrome (IOS) in children with chronic HBV infection.

Materials and methods. A total of 185 children aged 4 to 18 years with chronic HBV infection accompanied by IOS were examined. Specialized methods included ELISA-based measurement of sIL-6R (soluble interleukin-6 receptor) and the active form of hepcidin-25 (HPS-25) in blood serum. Virological verification was performed using ELISA and PCR for the following markers: HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, total HBcorAb, HCVAb, HDVAb, and HBV-DNA.

Results. In children with chronic HBV infection accompanied by IOS, the majority were found to be in the replicative phase of viral activity. The intensity of viral replication showed a direct proportional correlation with the severity of IOS: the lower the transferrin saturation coefficient, the higher the viral aggressiveness. Elevated serum sIL-6R levels were identified as diagnostically significant markers of severe IOS in pediatric chronic HBV infection. A direct proportional relationship was established between the level of hepcidin-25 and the severity of IOS: the higher the degree of IOS, the greater the suppression of peptide expression in hepatocytes.

Keywords: chronic HBV infection, children, iron overload syndrome, soluble interleukin-6 receptor, hepcidin-25.

shikastlanishi kabi patologik jarayonlarni boshlashda temirning muhim roli, gepatotsitlarning profibrogen faolligi va nihoyat, gepatitga gepsidinining hujayra ichidagi va tashqarisidagi regulatsiyasida molekulyar mexanizmlarning ko'p omilliligi [1, 2, 3, 4, 5]. Bolalarda qo'shma shakllarni (TTS+ surunkali HBV-infeksiya) tashhishlash va davolashdagi qiyinchiliklar bilan bir qatorda, bir tomondan, kasalliklarning kechishiga va bemorlarning hayot sifatiga ta'sir qiluvchi asoratlar rivojlanishining yuqori chastotasiga urg'u beriladi. Boshqa tomondan, TTSni davolash natijalarining qoniqarsizligi 25,6-35,0% ni tashkil etdi. Muammoning murakkabligi ushbu yo'nalishdagi zamonaviy ilmiy tadqiqotlarning kamligi bilan bog'liq bo'lib, bu pediatrik gepatologiyada shaxsiylashtirilgan tibbiyot uchun yangi

ufqlarni ochadi.

TADQIQOTNING MAQSADI

Surunkali HBV-infeksiyasi bo'lgan bolalarda temir metabolizmi markerlari (sIL6R, gepsidin-25), HBV virus faolligining TTS og'irlik darajasi bilan o'zaro bog'liqligini o'rganish.

TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

Tadqiqotda temir bilan to'yinish sindromi (TTS) fonida hepatit B virusi (HBV) keltirib chiqaradigan surunkali infeksiyadan aziyat chekadigan 4 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan 185 nafar bola ishtirok etdi. O'g'il va qiz bolalarning nisbati mos ravishda 76,8% va 23,2% ni tashkil etdi. HBV-infeksiya tashhisi kasallik tarixini tahlil qilish, klinik ko'rinishlar, laboratoriya tahlillari va instrumental tadqiqotlar asosida, bolalarda jigar shikastlanishi faolligini baholashning tasdiqlangan mezonlariga asoslanib qo'yildi. TTSni tashhishlash uchun surunkali HBV-infeksiyalı bolalarda yallig'lanish anemiyasini farqlash uchun ishlab chiqilgan maxsus algoritm qo'llanildi [6]. Temir tanqisligini miqdoriy baholash uchun quyidagi formula bo'yicha transferrinning to'yinish koeffitsiyenti (TTK) hisoblandi: sTfR/Log10FR, bu yerda sTfR - transferrinning eruvchan retseptori, FR - ferritin.

Bolalar biz tomonimizdan ishlab chiqilgan mezonlar asosida aniqlangan TTS og'irlik darajasiga qarab uch guruhga bo'lindi:

- III guruh (TTS yengil darajasi): 84 nafar bola (45,4%) TTK>0,5 bilan.
- II guruh (TTS o'rta og'ir darajasi): 67 nafar bola (36,2%) TTK<0,5 bilan.
- I guruh (og'ir darajali TTS): 34 nafar bola (18,4%) TTK<0,2 bilan.

Nazorat guruhi sifatida 30 nafar amaliy sog'lom bolalar tekshiruvdan o'tkazildi.

Immunoferment tahlil (IFA) yordamida interleykin-6 (sIL-6R) va gepsidin-25 (HPS-25) faol shaklining eruvchan retseptorlari darajasi aniqlandi. Buning uchun “AccuBing” (AQSH), “Bachem” (AQSH) va “Biochemmack” (Avstriya) firmalarida ishlab chiqarilgan reagentlar to'plamidan foydalanildi.

Virusologik diagnostika “AmpliSensR HBV-FL” (Rossiya) to'plamlaridan foydalangan holda IFA usuli bilan hepatit B virusining o'ziga xos antitanalari va antigenlarini (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb),

shuningdek hepatit C (HCVAb) va D (HDVAb) viruslariga qarshi antitanalarni aniqlash orqali amalga oshirildi. Bundan tashqari, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy- amaliy tibbiyot markazining molekulyar- genetik laboratoriyasida “BIORADIQ5” (AQSH) amplifikatorida real vaqt rejimida gibridizatsion- fluorescent detektsiya bilan polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usuli qo'llanildi.

Jigarning shikastlanish darajasi va o't yo'llarining holatini baholash uchun “Philips” “ClearVue 650” (AQSH) apparatida portal tizim tomirlarining dopplerografiyasi bilan ultratovush tekshiruvi o'tkazildi. Shuningdek, jigar to'qimasining elastikligi uning zichligini kilopaskallarda (kPa) o'lchash orqali aniqlandi. Olingan ma'lumotlarni statistik qayta ishlash variatsion statistika yordamida Excel dasturida amalga oshirildi, shu jumladan Styudentning t-mezoni hisoblab chiqildi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

Yallig'lanish oldi IL-6 sitokinining ta'sir mexanizmi uning membrana retseptori bilan o'zaro ta'siri bilan bog'liq bo'lib, uni o'rganish sezilarli qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi [6], va ko'plab sitokin retseptorlari signal subbirlklari (masalan, gp130) bilan bog'lanish qobiliyatiga ega bo'lgan eruvchan analoglarga ega bo'lganligi sababli, biz ushbu guruh bolalarida interleykin-6 (sIL-6R) retseptorining eruvchan shaklini o'rganishni asosli deb hisoblaymiz [7, 8, 9, 10].

Bizning tadqiqotimizda sIL-6R ning o'rtacha qiymatlarini tahlil qilish (1-jadval) ularning nazoratga nisbatan 2,5 baravar oshganligini aniqladi ($6,67 \pm 0,35$ ng/ml qarshi $2,5 \pm 1,7$ ng/ml, $p < 0,05$). Shu bilan birga, TTS darajasiga qarab sIL-6R dinamikasini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, TTK>0,5 bo'lgan bemor bolalarda o'rtacha qiymatlar nazorat darajasida $4,28 \pm 0,17$ ng/ml ni tashkil etdi. Boshqa guruhlardagi bolalarda o'rtacha ko'rsatkichlar TTK <0,5 ($6,34 \pm 0,35$ ng/ml gacha) va TTK <0,2 ($8,67 \pm 0,44$ ng/ml gacha) bo'lganda mos ravishda 2,5 va 3,4 marta sezilarli darajada oshganligi aniqlandi. Ushbu kuzatuv TTS ifodalanish darajasining kuchayishi IL-6 ning hujayra yuzasidagi membrana retseptorlari bilan o'zaro ta'sirining zaiflashishi bilan bog'liqligini taxmin qilish imkonini beradi. Ehtimol, aynan shu bog'lanishning zaiflashishi hepatotsitlarda gepsidin-25 transkripsiyasini tartibga soluvchi hujayra ichidagi signal tizimining ishlamay qolishiga olib keladi.

1-jadval

HBV-infeksiyalı bolalarda TTS darajasiga qarab sIL-6R darajasi

Ko'rsatkichi	TTS darajasi			Nazorat
	Og'ir KHT<0,2	O'rta KHT<0,5	Yengil KHT>0,5	
sIL-6R, ng/ml	$8,67 \pm 0,44$ #*	$6,34 \pm 0,34$ †*	$4,28 \pm 0,17$ °*	$2,5 \pm 1,7$

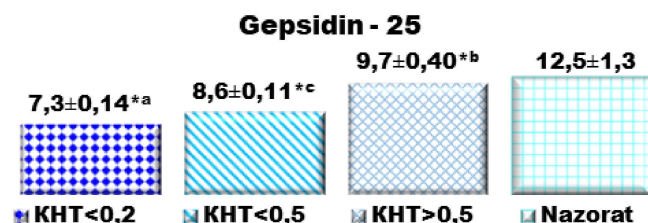
Izoh. Nazorat guruhi bilan taqqoslaganda ishonchli farq ($p < 0,001$); TTK<0,2 guruhi bilan #; † TTK<0,5 guruhi bilan; ° TTK>0,5 guruhi bilan.

IL-6 retseptorining eruvchan shakllarining o'ziga xos xususiyatlarini hisobga olgan holda - o'z ligandlari bilan birgalikda agonist sifatida va membranaga bog'langan retseptor bilan antagonist sifatida [11, 12, 13, 14] -

hepatotsitlar darajasida membrana IL-6R inaktivatsiyasini va shunga mos ravishda gepsidin transkripsiyasining molekulyar mexanizmlari disregulyatsiyasining rivojlanishini - hujayra ichidagi JAK-STAT signal tizimining

qisman, ba'zi hollarda esa to'liq bloklanishini taxmin qilish mumkin. Gepsidin-25 ning faol shaklini o'rganish shuni ko'rsatdiki, uning darajasi TTS holati yomonlash-

gan sari pasayadi. Ushbu pasayish TTK ning past chegaraviy qiymatlarida jigar hujayralarida gepSIDIN sintezining kuchliroq bostirilishi bilan bog'liq (1-rasm).



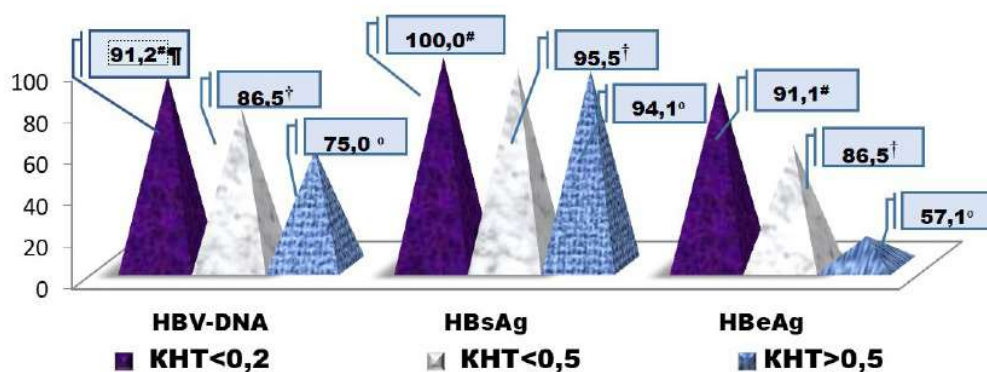
1-rasm. Gepsidin-25 peptidining HBV-infeksiyalı bolalarda TTS darajasiga bog'liqlik darajasi, ng/ml

Izoh: * nazorat guruhi bilan taqqoslaganda ishonchli farq ($p<0,001$); TTK<0,2 guruhi bilan #; † TTK<0,5 guruhi bilan; TTK>0,5 guruhi bilan °.

Faol Gepsidin-25 ning o'rtacha ko'rsatkichlari taqqoslanganda, uning nazorat guruhiga nisbatan taq-qiqot guruhida sezilarli darajada pasayishi (1,4 martadan ortiq) qayd etildi ($8,53\pm0,12$ ng/ml ga nisbatan $12,5\pm1,3$ ng/ml, $p<0,001$). Guruh ichida temir bilan haddan tash-qari yuklanish ortishi bilan Gepsidin-25 darajasining pa-sayish tendensiyasi kuzatildi: transferrin ko'rsatkichlari qanchalik past bo'lsa, gepSIDIN-25 ekspresSIyasi shun-chalik kuchliroq bostirilgan. Ushbu ma'lumotlar gepa-totsitlar darajasida temir metabolizmining molekulyar mexanizmlari buzilganligini yana bir bor tasdiqlaydi. Shu bilan birga, ko'rsatkichning o'rtacha qiymatlari mos ravishda $9,7\pm0,40$ ng/ml, $8,6\pm0,11$ ng/ml va $7,3\pm0,14$ ng/ml gacha kamaydi, TTK>0,5, TTK<0,5 va TTK<0,2 ($p<0,05-0,001$). Shunday qilib, faol gepSIDIN-25 ning taqdim etilgan taxminiy miqdoriy qiymatlari surunkali HBV-infeksiyasi bo'lgan pediatrik bemorlarda TTS og'irlik darajasining differentsiatsiyalangan markerlari sifatida qo'llash uchun istiqbollarni ochadi.

Tadqiqot davomida bolalarda HBV marker profilning tahlili TTS darajasidan qat'iy nazar barcha

bemorlarda HBsAg aniqlanishi bilan tavsiflandi (2-rasm). Shu bilan birga, TTK<0,2 bo'lgan bemorlarda HBsAb aniqlanmadi, TTK<0,5 va TTK>0,5 bo'lgan bolalarda esa 2,9% va 7,1% hollarda uchradi ($p>0,05$). Shu bilan birga, yuqori infitsirlanish markeri - HBeAg-ni aniqlanishi TTK<0,2 bo'lgan bemorlarda ustunlik qildi: TTK<0,5 bo'lgan bolalarning 86,5% va TTK>0,5 bo'lgan bemorlarning 57,1% ga nisbatan 91,1% ($p<0,01$). HBeAg ga antitanachalar TTK<0,2 va TTK<0,5 bo'lgan bolalarda aniqlanmadi, faqat TTK>0,5 bo'lgan bemorlarda 2,3% holatda aniqlandi ($p>0,05$). Yadro antigeniga umumiy antitanachalar (HBcorAb) deteksiyasi ham statistik farq bilan ajralib turmadi va har uchala guruhdagi bemorlarning ko'pchiligida aniqlandi (85,3% TTK<0,2, 86,6% TTK<0,5 va 87,1% TTK>0,5 ($p>0,05$). Shu bilan birga, faol replikasiya markeri, HBV-DNA 1,2 martadan ko'proq TTK<0,2 bo'lgan bolalarda - 91,2%, TTK<0,5 bo'lgan bolalarda 86,5% va TTK>0,5 bo'lgan bolalarda - 75% bemorlarda aniqlandi ($p<0,05$).



2-rasm. Bolalarda TTS darajasiga qarab HBV marker profili

Izoh: TTK guruhi bilan taqqoslaganda# ishonchli farq ($r<0,001$) <0,2; † TTK<0,5 guruhi bilan; TTK>0,5 guruhi bilan °.

Binobarin, TTS bilan og'irgan HBV-infeksiyalı bolalarning aksariyati virus faolligining replikativ bosqichi-da bo'lgan, uning og'irligi TTS darajasi bilan to'g'ridan to'g'ri bog'liq bo'lgan, TTK darajasi qanchalik past bo'lsa, virus agressiyasi shunchalik yuqori bo'ladi, bu

biz tomonimizdan kasallik prognozi nuqtayi nazaridan salbiy omil sifatida talqin qilingan.

Shunday qilib, bolalarda surunkali HBV infeksiya-sining kechishi qo'shimcha shikastlovchi omil - temirning to'yinish sindromi bilan sezilarli darajada

og'irlashadi, bu esa uzoq muddatli surunkali stressni keltirib chiqaradi. Patogenetik jihatdan olganda bu o'zgarishlar virus ta'sirida yuzaga keladigan patologik reaksiyalarni aks ettiradi, bunda turli metabolik siljishlar natijasida shikastlovchi mexanizmlar shakllanadi. TTS darajasining oshishi bilan qonda HBV-virus agressiyasi va sIL-6R ekspressiyasi oshadi, bu esa organizmda patologik jarayonning tarqalishi natijasida jigarda Gepsidin-25 transkripsiyasining pasayishiga olib keladi. Binobarin, surunkali HBV-infeksiyali bolalarda sIL6R, gepsidin-25 kabi temir metabolizmi markerlari darajasini kasallik prognozi va surunkali HBV-infeksiyaning og'ir shakllari rivojlanishi nuqtayi nazaridan salbiy omil sifatida talqin qilish mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Лукина У.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. // Клин.онкогематол. – 2015. – №8(4). – С. 355–361.
2. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // Лечащий врач. – 2017. – №12. – С. 60–67.
3. Патогенетические аспекты диагностики рефрактерной анемии воспаления у детей, больных хроническими вирусными гепатитами./ Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З. и др.: Информ. письмо. – Т., 2016. – С. 1–8.
4. Полякова С. И., Анушенко А. О., Бакнов М. И., Смирнов И. Е. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. – №3. – С. 17–23.
5. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях / Алиева А.М., Намазова-Баранова Л.С., Казюкова Т.В., и др. // Детские инфекции. – 2017. – №1. – С. 21–26.
6. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В / Елпаева Е.А., Писарева М.М., Никитина О.Е., и др. // Ученые записки Петрозаводского Государственного Университета. – 2014. – №6. – С. 41–46.
7. Современные аспекты хронического гепатита В. / Н. Т. Шапиева, Ж. Б. Понежева и др. // Лечащий врач – 2019. – №5. – С. 82–86.
8. Сравнительная оценка хронической перегрузки железом при применении препаратов железа в субтоксических дозах.// О.А.Назаренко, О.А.Громова и др. / Фарматека. – №18. – 2016. – С. 40-44.
9. Buyukasik N., Buyukasik Y. Chronic liver diseases and iron: a concise review with emphasis on hypotransferrinemia and hypohepcidinemia // Turk J Med Sci. – 2016. – Vol.46. – P. 1281–1291.
10. Camaschella C. Refreshing update on iron-deficiency anemia // J Midwif Womens Health. – 2016. – Vol.61(1). – P.126. doi: 10.1016/j.FreeradBiomed.2018.07.018.
11. Hirota K. Close relationship between iron homeostasis and oxygen metabolism, regulated by hypoxia-induced factors (HIFs). Free Radic Biol Med. 2019 Mar;133:118–129.
12. Jonas M.M., Lok A.S., McMahon B.J., Brown R.S. Jr., Wong J.B., Ahmed A.T. et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016; 63(1): 307–18. DOI: 10.1002/hep.28278.
13. Mancardi D., Mezzanotte M., Arrigo E., Barinotti A., Rotto A. Iron overload, oxidative stress and ferroptosis in heart failure and liver. Antioxidants (Basel). 2021 Nov 24; 10(12):1864. doi: 10.3390/antiox10121864.
14. Xia Y., Liang T.J. Development of direct-acting antiviral and host-targeting agents for treatment of HBV infection. Gastroenterology. 2019; 156: 311–24. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.057.