

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА IL-1 β (-31 T/C) И IL-6 (-174 G/C) В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С У ДЕТЕЙ

Романова С.В., Видманова Т.А., Жукова Е.А., Ермолина Е.В.,
Толкачева Н.И., Маянская И.В., Тимченко И.А.

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии» Минздрава
России, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. Цель: выявить взаимосвязи полиморфизмов генов цитокинов IL-1 β и IL-6 с особенностями клинического течения хронических вирусных гепатитов В и С у детей.

В исследование включено 48 детей в возрасте от 6 до 17 лет (медиана — 12 лет), из них 30 — с ХГС, 18 — с ХГВ. Выявление полиморфизма генов цитокинов — интерлейкина 1 β (IL-1 β) — T31C, интерлейкина 6 (IL-6) — G174C проводили методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции, детекция продуктов амплификации проводилась с помощью горизонтального электрофореза («Литех», Россия).

Больные ХГВ и ХГС характеризовались повышенной частотой генотипов CC гена IL-1 β -31 T/C и CC гена IL-6 -174 G/C по сравнению с контролем OR = 3,66 (95% CI — 1,2-11,0) и OR = 2,81 (95% CI — 1,33-5,87). Полиморфизм IL-6 -174 G/C ассоциирован с более высоким синтезом IL-1 β у носителей генотипа GG по сравнению с GC (p = 0,016) и CC (p = 0,030). У детей с активным ХГВ и ХГС полиморфизмы IL-1 β -31 TC и CC, а также IL-6 -174 CC были связаны с более высоким уровнем цитолиза, а генотипы IL-1 β -31 TT и IL-6 -174 GC и GG — с его отсутствием (p = 0,022; p = 0,038).

Наличие полиморфизмов генов IL-1 β и IL-6, вероятно, вносит вклад в предрасположенность к развитию хронического гепатита и влияет на характер клинико-иммунологических проявлений болезни.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, интерлейкины, генный полиморфизм, IL-1 β , IL-6, дети

Адрес для переписки:

Романова Светлана Владимировна
к.м.н., ведущий научный сотрудник
отдела «Клиника патологии верхних
отделов пищеварительного тракта»
ФГБУ «Нижегородский НИИ детской
гастроэнтерологии» Минздрава
России
603950, Россия, г. Нижний Новгород,
ул. Семашко, 22.
Тел.: 8 (831) 436-15-90.
Факс: 8 (831) 436-56-59.
E-mail: krigina@mail.ru

Авторы:

Романова С.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела «Клиника
патологии верхних отделов пищеварительного тракта» ФГБУ
«Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава
России, г. Нижний Новгород, Россия
Видманова Т.А. — к.м.н., заведующая отделом «Клиника патологии
верхних отделов пищеварительного тракта» ФГБУ «Нижегородский
НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава России, г. Нижний
Новгород, Россия
Жукова Е.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной
работе, ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии»
Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия
Ермолина Е.В. — врач-лаборант клинико-диагностической
лаборатории ФГБУ «Нижегородский НИИ детской
гастроэнтерологии» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия
Толкачева Н.И. — к.б.н., старший научный сотрудник группы
клинической иммунологии лабораторно-диагностического отдела
ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава
России, г. Нижний Новгород, Россия
Маянская И.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник группы
клинической иммунологии лабораторно-диагностического отдела
ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава
России, г. Нижний Новгород, Россия
Тимченко И.А. — младший научный сотрудник отдела «Клиника
патологии верхних отделов пищеварительного тракта» ФГБУ
«Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава
России, г. Нижний Новгород, Россия

Поступила 05.07.2013

Отправлена на доработку 15.08.2013

Принята к печати 10.09.2013

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS OF GENE IL-1 β (-31 T/C) AND IL-6 (-174 G/C) IN THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS B AND C IN CHILDREN

Romanova S.V., Vidmanova T.A., Zhukova E.A., Ermolina E.V., Tolkacheva N.I., Mayanskaya I.V., Timchenko I.A.

Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. Objectives: Chronic viral hepatitis B (CHB) and C (CHC) comprise an important issue of modern pediatrics. Immunogenetic disorders are among key factors of their pathogenesis. The aim of present research was to reveal interactions between polymorphisms of cytokine IL-1 β and IL-6 genes and clinical characteristics of the disease in children.

The study included forty-eight children aged from 6 to 17 years (a median of 12 years old), including thirty patients with CHC, and eighteen – with CHB. Polymorphism of cytokine genes – interleukin 1 β (IL-1 β) – T31C, interleukin 6 (IL-6) – G174C was evaluated by means of allele-specific polymerase chain reaction (PCR); the amplification products were detected by horizontal electrophoresis (“Litekh”, Russia).

The groups of CHB and CHC patients were characterized by increased prevalence of CC genotype of IL-1 β T/C -31 gene and CC genotype of IL-6 -174 G/C gene variants, as compared to control group [OR = 3.66 (95% CI – 1.2-11.0) and OR = 2.81 (95% CI – 1.33-5.87)]. The IL-6 -174 G/C polymorphism of is associated with higher IL-1 β synthesis in GG genotype carriers, when compared to GC (p = 0.016) and CC genotypes (p = 0.030). In children with active CHB and CHC, polymorphisms of IL-1 β -31 TC and CC, as well as IL-6 -174 CC, were related to the higher cytotoxic level, while the genotypes IL-1 β -31 TT and IL-6 -174 GC and GG – with absence of cytotoxic features (p = 0.022; p = 0.038).

Presence of polymorphisms of IL-1 β and IL-6 genes may sufficiently contribute to susceptibility to chronic hepatitis development and have an impact on extent of clinical and immunological presentations of the disease. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 6, pp 535-542)

Keywords: chronic viral hepatitis, interleukins, gene polymorphism, IL-1 β , IL-6, children

Address for correspondence:

Romanova Svetlana V.
PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Upper Gastrointestinal Tract Pathology, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Semashko str., 22.
Phone: 7 (831) 436-15-90.
Fax: 7 (831) 436-56-59.
E-mail: krigina@mail.ru

Authors:

Romanova S.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Upper Gastrointestinal Tract Pathology, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Vidmanova T.A., PhD (Medicine), Chief, Department of Upper Gastrointestinal Tract Pathology, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Zhukova E.A., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Research, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Ermolina E.V., Laboratory Doctor, Clinicodiagnostic Laboratory, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Tolkacheva N.I., PhD (Biology), Senior Research Associate, Clinical Immunology Group, Laboratory & Diagnostic Division, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Mayanskaya I.V., PhD (Biology), Leading Research Worker, Clinical Immunology Group, Laboratory & Diagnostic division, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Timchenko I.A., Junior Research Associate, Clinic of Upper Gastrointestinal Tract Pathology, Nizhny Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Received 05.07.2013

Revision received 15.08.2013

Accepted 10.09.2013

Введение

Хронические вирусные гепатиты являются одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем здравоохранения всех стран мира. Каждый год от этих инфекций умирает более одного миллиона человек [24]. В России сохраняется стойкая тенденция роста впервые зарегистрированных хронических гепатитов В и С в большей мере за счет лиц молодого возраста, подростков 15-19 лет [3].

Клиническое течение HBV- и HCV-инфекций варьирует в широком диапазоне — от спонтанного выздоровления до тяжелого поражения печени, в связи с чем продолжается поиск информативных прогностических критериев различных вариантов течения хронических вирусных гепатитов, прогрессирования и ответа на лечение. Приоритетная роль в формировании и течении хронического воспалительного процесса в печени при хронических вирусных гепатитах В и С отдается факторам организма хозяина [12].

Вместе с тем продолжается изучение значения иммуногенетических нарушений. В этом направлении широко исследуется связь полиморфных аллелей генов с характером течения, темпами фиброобразования ткани печени, выраженностью воспаления, благоприятным ответом на противовирусное лечение. Среди генетических детерминант возникновения заболевания первостепенное значение отдается однонуклеотидным (SNP) полиморфизмам генов цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-28, TGF- β , IFN α , IFN γ , CCR2, RANTES), а также генов противоинфекционного иммунитета (MBL) [6, 19, 23, 25, 27, 31], установлена ассоциация полиморфизма интерлейкинов с особенностями течения и прогрессирования [1, 16, 29], с ответом на противовирусную терапию [18].

Рядом исследователей показано влияние полиморфизмов IL-6 (-597 и -174) на тяжелое течение хронической инфекции HCV [7] и хронического гепатита В [11]. Вместе с тем другими исследователями подобные взаимосвязи не обнаружены [7, 21, 22].

Несмотря на довольно мягкое течение хронических вирусных гепатитов в период детства и юности, риск развития таких осложнений, как ГЦК и цирроз печени, для пациентов, зараженных в детском возрасте, достаточно высок. Несмотря на редкое, относительно взрослых, формирование у детей фиброза умеренной и тяжелой степени, до 50% детей имеют признаки фиброза легкой степени, установлена статистически значимая связь между степенью фиброза по результатам биопсии печени, возрастом ребенка и длительностью инфекции [5]. Течение активного воспалительного процесса в печени

при вирусных гепатитах В и С приводит к задержке процессов роста у детей, что является доводом в пользу раннего противовирусного лечения [17].

В патогенезе вирусных гепатитов у детей выделена роль таких факторов, как сниженный иммунный ответ Т- и В-клеток, нарушение продукции цитокинов, изменения гормональной регуляции [8]. Вместе с тем исследования влияния генетических факторов на клиническое течение болезни изучены преимущественно у взрослых пациентов. Исследования, проведенные у детей, инфицированных HBV и HCV, не так многочисленны. Они касаются ассоциации полиморфизмов некоторых цитокинов с уровнем продукции интерлейкинов и сероконверсией [30], поствакцинальным ответом [28], риском внутриутробного инфицирования [33].

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным исследование взаимосвязи полиморфизма генов провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 с особенностями клинического течения хронических вирусных гепатитов В и С в детском возрасте. Лучшее понимание иммунопатогенеза хронических вирусных гепатитов в детском возрасте позволит разработать более рациональные терапевтические способы и улучшить прогноз заболевания.

Материалы и методы

На проведение работы было получено разрешение локального этического комитета. Все пациенты и их родители дали информированное согласие на проведение исследования и использование их медицинской документации.

Всего в исследование включено 48 детей обоих полов (24 мальчика и 24 девочки) в возрасте от 6 до 17 лет (медиана — 12 лет) с диагнозом «хронический вирусный гепатит»: из них 18 детей — с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) и 30 детей — с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). Давность заболевания до 5 лет была у 12 (25%) человек, от 5 до 7 лет — у 7 (14,5%), более 7 лет — у 29 (60,4%) больных. У 44 (91,7%) обследованных выявлена виремия ДНК HBV или РНК HCV. В 29 (60,4%) случаях отмечен цитолиз. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 6 до 17 лет, наличие маркеров ХГВ и ХГС в сыворотке крови в течение 6 мес. и более, наличие информированного согласия на участие в исследовании, полученного от пациентов, достигших возраста старше 14 лет или их родителей (для пациентов младше 14 лет). Критериями исключения являлись: наличие иных, кроме вирусных, гепатитов; наличие сопутствующего острого респираторного заболевания.

Диагноз хронического гепатита устанавливался на основании клинических и общепринятых лабораторно-инструментальных исследований. Для верификации диагноза определяли: маркеры HBV и HCV методом ИФА с использованием наборов НПО «Диагностические системы» (Россия, г. Нижний Новгород), ДНК HBV и РНК HCV в сыворотке крови выявляли методом ПЦР. Степень активности гепатита определяли по уровню АЛАТ (DiaSys Diagnostic Systems Gmbn, Germany, с помощью анализатора CA-180 Furuno, Япония). Иммунофенотипирование лимфоцитов (CD) проводили иммуноцитохимическим методом (стрептавидин-биотиновый) с помощью реагентов фирмы ДАКО (Дания) [4]. Интерлейкины IL-1 β , IL-6 в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (Россия, СПб.). Полученные значения IL-1 β , IL-6 сравнивались с показателями здоровых детей, с аналогичными половыми и возрастными характеристиками, не имеющих заболеваний пищеварительного тракта. Частота полиморфизма генов интерлейкинов сравнивалась с группой здоровых доноров, не имеющих этиологических факторов поражения печени (Абдуллаев С.М., 2008; Нефедова Е.Д., 2011).

Кровь для проведения исследований получали утром, натощак, путем венепункции локтевой вены. Венозную кровь собирали в вакуумные пробирки, содержащие ЭДТА. Для выделения ДНК использовали термо-коагуляционный метод. Изучался полиморфизм генов цитокинов – интерлейкина 1 β (IL-1 β) – T-31C, интерлейкина 6 (IL-6) – G-174C. Амплификацию генов цитокинов проводили методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-систем «Литех», детекция продуктов амплификации проводилась с помощью горизонталь-

ного электрофореза с использованием реактивов «Литех» (Россия, Москва) [2].

Статистический анализ

Полученные данные подвергнуты статистической обработке при помощи пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 6.1» (StatSoft®). Нормальность признаков оценивалась по методу Шапиро–Уилкса, в связи с отсутствием нормального распределения исследуемых признаков для обработки использовались методы непараметрической статистики. Определялся ряд параметров описательной статистики (медиана, средняя величина, квартили), для сравнения групп применялся критерий Манна–Уитни, точный критерий Фишера. Обработку результатов генетического исследования осуществляли с использованием критерия отношения шансов (OR) с расчетом для него 95%-го доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа полиморфизмов -31 T/C гена IL-1 β и -174 G/C гена IL-6 выявлено, что частота встречаемости у детей с ХГВ и ХГС аллеля Т -31 T/C гена IL-1 β составляет 61,36%, в контрольной группе – 68%, аллель С определялся у 38,63% детей с хроническими вирусными гепатитами и у 32% группы сравнения ($p > 0,05$) (табл. 1).

Распределение частот аллелей -174 G/C гена IL-6 было следующим: аллель G выявлялся у 43,75% больных и в 39,7% случаев здоровых, аллель С – у 56,25% и 60,3% соответственно ($p > 0,05$). При этом нами было установлено, что генотип CC полиморфизмов -31 T/C гена IL-1 β обнаруживался у детей с хроническими гепатитами В и С достоверно чаще, чем в контрольной группе – в 18,18% против 6% (OR = 3,66; 95% CI = 1,2 – 11,0; $p = 0,048$), патологические гомозиготы CC -174 G/C гена IL-6 выявлялись

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ IL-1 β И IL-6 У БОЛЬНЫХ ХГС И ХГВ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ, АБС. (%)

Полиморфизм генов	Генотипы и аллели	Контроль	Больные ХГС + ХГВ	p	OR (95% CI)
IL-1 β -31 T/C	Генотип TT	42 (42)	18 (40,91)	0,048	0,96 (0,48-1,97)
	Генотип TC	52 (52)	18 (40,91)		0,63 (0,31-1,28)
	Генотип CC	6 (6)	8 (18,18)		3,66 (1,2-11,0)
	Аллель Т	68 (68)	27 (61,36)		0,75 (0,36-1,55)
	Аллель С	32 (32)	17 (38,63)		1,33 (0,64-2,74)
IL-6 -174 G/C	Генотип GG	73 (36,7)	9 (22,5)	0,011	0,51 (0,23-1,1)
	Генотип GC	94 (47,2)	17 (42,5)		0,83 (0,42-1,62)
	Генотип CC	32 (16,1)	14 (35)		2,81 (1,33-5,87)
	Аллель G	120 (39,7)	17,5 (43,75)		0,51 (0,26-1,20)
	Аллель С	79 (60,3)	22,5 (56,25)		1,97 (1,00-3,86)

Примечание. p – достоверность различий с контрольной группой.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ IL-1 β И IL-6 У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ IL, Me (КВАРТИЛИ [25% – 75%])

Полиморфизм генов	Генотипы	Содержание в сыворотке крови	
		IL-1 β (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)
IL-1 β -31 T/C	Здоровые дети	28,4 (24,4-32,0)	17,0 (12,5-18,5)
	Генотип TT	327,0 (48,1-510,5)*	34,2 (26,0-55,2)*
	Генотип TC	229,7 (37,1-669,6)*	15,0 (12,0-41,4)
	Генотип CC	411,3 (145,6– 739,7)*	26,9 (23,2-36,3)*
IL-6 -174 G/C	Генотип GG	697,5 (466,7-1100,4)*	30,8 (21,8-81,0)*
	Генотип GC	153,8 (19,7-536,6)* $p_1 = 0,016$	29,5 (23,4-55,0)*
	Генотип CC	159,6 (61,7-611,1)* $p_2 = 0,030$	31,1 (24,07-50,7)*

Примечание. p_1 – достоверность различий между группами с генотипами GC и GG;

p_2 – достоверность различий между группами с генотипами GG и CC.

* – достоверность различий с группой здоровых детей.

существенно чаще среди больных детей – 35% в отличие от контроля – 16,1% (OR = 2,81; 95% CI = 1,33 – 5,87; $p = 0,011$). Это позволяет предположить, что данные варианты генотипов являются предрасполагающими к развитию хронического поражения печени при инфицировании HCV и HBV. Данные литературы о роли генетических полиморфизмов IL-1 β и IL-6 в развитии и течении хронических вирусных гепатитов в настоящее время противоречивы. Так, имеются результаты, свидетельствующие о наличии ассоциации между полиморфизмом IL-1 β , в частности генотипов T/T или T/C IL-1 β -31, и развитием цирроза печени [15]. В то же время работы других исследователей свидетельствуют об отсутствии связи полиморфизма гена IL-1 β -31T/C с тяжелым течением HCV-инфекции и прогрессированием фиброза печени [32]. Неоднозначные результаты имеются и в отношении значимости полиморфизмов гена IL-6 в развитии болезни. Полиморфные варианты гена IL-6 были взаимосвязаны с длительной персистенцией HCV-инфекции [7], наряду с этим, по другим данным, эти ассоциации отсутствуют [14]. Такая разнородность результатов может быть обусловлена генетическими особенностями разных популяций либо влиянием иных неучитываемых генетических и внешних факторов, что требует дальнейшего изучения.

Описанные генетические профили соответствовали высокой продукции интерлейкинов, достоверно отличаясь от значений здоровых детей при всех полиморфных вариантах как гена IL-1 β , так и гена IL-6 (табл. 2), что отражало текущий иммуновоспалительный процесс. Выявлено влияние SNP-полиморфизма -174 G/C гена IL-6 на концентрацию IL-1 β (рис. 1): максимальный уровень IL-1 β регистрировался у носителей дикого типа GG (медиана – 697,5 пг/мл) с достоверным отличием от гетерозиготных

больных GC (медиана -153,8 пг/мл; $p_1 = 0,016$) и от патологических гомозигот CC (медиана – 159,6 пг/мл; $p_2 = 0,030$). Данный факт можно объяснить, исходя из течения воспалительного процесса, в ходе которого последовательно секретируются такие цитокины, как TNF α , IL-1 β и IL-6. Затем IL-6 начинает подавлять секрецию IL-1 β и TNF α [26], активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления, что способствует регуляции воспалительного процесса. В связи с этим IL-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Полученные нами результаты, по-видимому, могут свидетельствовать о наиболее низкой способности дикого варианта GG полиморфизма -174 G/C гена IL-6 к подавлению продукции IL-1 β , в то же время появление однонуклеотидной замены в генотипах GC и CC увеличивает ингибирующее влияние IL-6, существенно снижая концентрацию IL-1 β . Выявленная ассоциация может указывать на опосредованную связь между исследованным полиморфизмом гена IL-6 и уровнем IL-1 β у больных ХВГ и ХГС. Не исключено, что здесь имеет место ситуация сцепления гена IL-6 с другими генами. Возможно, что данный полиморфизм гена IL-6 модифицирует эффекты других генов и запускает каскад биологических реакций, приводящий в итоге к изменению уровня IL-1 β . Было установлено, что присутствует достоверная связь между генотипами -31 T/C гена IL-1 β и численностью иммунорегуляторных клеток, выполняющих ключевую эффекторную функцию в отношении элиминации вирусного патогена и тесно связанных с давностью и тяжестью инфекционного процесса [10, 13, 20]. Абсолютные показатели CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов при наличии гомозиготного генотипа CC были снижены относительно

ТАБЛИЦА 3. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ХГС И ХГВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМА IL-1 β -31 Т/С, Ме (КВАРТИЛИ [25% – 75%])

Полиморфизм IL-1 β -31 Т/С	Содержание в сыворотке крови популяций лимфоцитов			
	CD3 абс. ($\times 10^9$ /мл)	CD4 абс. ($\times 10^9$ /мл)	CD8 абс. ($\times 10^9$ /мл)	CD19 абс. ($\times 10^9$ /мл)
Генотип ТТ	1,33 (1,08-1,78)	0,88 (0,80-1,43)	0,47 (0,35-0,60)	0,49 (0,42-0,69)
Генотип ТС	1,64 (1,54-1,75)	1,16 (0,91-1,36)	0,65 (0,47-1,07) $p_1 = 0,035$	0,61 (0,55-0,66)
Генотип СС	1,15 (0,99-1,38) $p_2 = 0,009$	0,77 (0,70-0,97) $p_2 = 0,036$	0,42 (0,32-0,62) $p_2 = 0,038$	0,53 (0,33-0,56) $p_2 = 0,014$

Примечание. p_1 – достоверность различий между группами с генотипами ТТ и ТС;
 p_2 – достоверность различий между группами с генотипами ТС и СС.

генотипов ТС ($p = 0,009$; $p = 0,036$; $p = 0,038$) ТТ и (табл. 3), что свидетельствовало о слабом иммунном ответе, недостаточном для элиминации HCV и HBV при напряженности эффекторного звена иммунитета с более высоким гуморальным потенциалом CD19-лимфоцитов при гетерозиготном варианте по сравнению с носителями СС ($p = 0,014$) и ТТ. При оценке влияния полиморфизмов -31 Т/С гена IL-1 β и -174 G/C гена IL-6 на степень активности воспалительного процесса и уровень вирусной репликации ХГС и ХГВ у детей, были получены недостоверные различия частот встречаемости вариантных аллелей и генотипов генов IL-1 β и IL-6 в подгруппах больных с различной тяжестью заболевания. Вместе с тем среди всех детей, имеющих повышенный уровень цитолиза, полиморфизм IL-1 β был ассоциирован с более высоким показателем АЛАТ при генотипе ТС (медиана – 39,7) по сравнению с ТТ (медиана – 27,05) ($p = 0,022$), а полиморфизм IL-6 -174 –

с повышенным АСАТ с достоверным отличием генотипа СС (медиана – 52,45) от генотипа GС (медиана – 36,95) ($p = 0,038$).

Заключение

Выявлены различия по встречаемости генотипов генов IL-1 β -31 Т/С и IL-6 -174 G/C между больными хроническим вирусным гепатитом В и С у детей и здоровыми людьми. Больные хроническим вирусным гепатитом В и С характеризовались повышенной частотой генотипа СС гена IL-1 β -31 Т/С и генотипа СС гена IL-6 -174 G/C по сравнению с контрольной группой и, вероятно, больше подвержены развитию данного заболевания в случае контакта с патогеном.

У детей с хроническим вирусным гепатитом В и С уровень продукции IL-1 β крови ассоциирован с полиморфизмом IL-6 -174 G/C. Носители дикого типа GG характеризуются более высоким синтезом IL-1 β по сравнению с группой гетерозиготных больных GС и патологических гомозигот СС.

Полиморфные варианты IL-1 β -31 ТС и СС, а также IL-6 -174 СС ассоциированы с более высоким уровнем цитолиза, а генотипы IL-1 β -31 ТТ и IL-6 -174 GС и GG – с неактивным гепатитом.

Установлено влияние полиморфизмов гена IL-1 β -31 Т/С на состояние иммунного ответа при HBV и HCV. Генотип СС IL-1 β -31 характеризовался подавлением клеточных иммунных реакций, что на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов может активировать иммуннопатологические реакции и усиливать повреждающее действие на гепатоциты.

Суммируя полученные данные, можно отметить следующее: полиморфные варианты исследуемых генов вносят определенный вклад в предрасположенность к развитию хронического гепатита, влияя на характер клинико-иммунологических проявлений болезни. Результаты выполненной работы определяют направления будущих исследований, которые позволят более полно понять эндогенные механизмы персистенции гепатотропных вирусов и формирования хронического вирусного гепатита у детей.

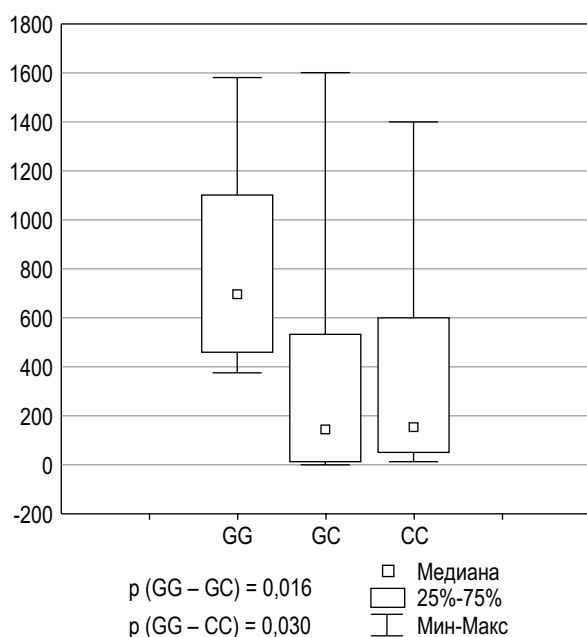


Рисунок 1. Содержание в сыворотке крови IL-1 β у детей с ХГВ и ХГС в зависимости от полиморфизма гена IL-6

Список литературы

1. Абдуллаев С.М., Целищева Ю.И., Самоходская Л.М., Квасовка В.В., Игнатова Т.М., Краснова Т.Н., Бочков В.П., Мухин Н.А. Генетические маркеры предрасположенности к агрессивному течению хронического гепатита С // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2007. — № 1. — С. 8-13.
2. Руководство по применению диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех». — М., 2011. — С. 12-15. (http://www.lytech.ru/data/file/snp_express_manual_2012_10_03_ef.pdf).
3. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. Гепатит С в России // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 1-2, № 2. — С. 168-169.
4. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н., Закревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицина З.Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 5. — С. 21-43.

Ссылки 5-33 см. в References (стр. 541-542). See References for numbers 5-33 at pp. 541-542.

References

1. Abdullaev S.M., Tselishcheva Yu.I., Samokhodskaya L.M., Kvasovka V.V., Ignatova T.M., Krasnova T.N., Bochkov V.N., Mukhin N.A. Geneticheskie markery predispozitsionnosti k agressivnomu techeniyu khronicheskogo gepatita C [Genetic markers of predisposition to an aggressive course of chronic C hepatitis]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk — Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2007, no. 1, pp. 8-13.
2. Rukovodstvo po primeneniyu diagnosticheskikh naborov dlya vyyavleniya polimorfizmov v genome cheloveka metodom PTSR "SNP-ekspress" proizvodstva NPF "Litekh" [Application guide of sets of instruments for diagnosis for identification of polymorphisms in a genome of the person method PCR "SNP express" of production of NPF "Litekh"]. Moscow, 2011, pp. 12-15. (http://www.lytech.ru/data/file/snp_express_manual_2012_10_03_ef.pdf)
3. Shakhgildyan I.V., Ershova O.N., Mikhailov M.I. Gepatit C v Rossii [Hepatitis C in Russia]. *Infektsiya i immunitet — Infection and Immunity*, 2012, vol. 1-2, no. 2, pp. 168-169.
4. Totolyan A.A., Balduyeva I.A., Bubnova L.N., Zakrevsky A.V., Zuyeva E.E., Kalinin H.M., Lisitsina Z.N. Standartizatsiya metodov immunofenotipirovaniya kletok krovi i kostnogo mozga cheloveka [Standardization of methods of an immunofenotipirovaniye of blood cells and marrow of the person]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical immunology*, 1999, vol. 1, no. 5, pp. 21-43.
5. Abdel-Hady M., Bunn S.K., Sira J., Brown R.M., Brundler M.A., Davies P., Kelly D.A. Chronic hepatitis C in children-review of natural history at a National Centre. *J. Viral Hepat.*, 2011, vol. 18, no. 10, pp. 535-540.
6. Alves Pedroso M.L., Boldt A.B., Pereira-Ferrari L., Steffensen R., Strauss E., Jensenius J.C., Ioshii S.O., Messias-Reason I. Mannan-binding lectin MBL2 gene polymorphism in chronic hepatitis C: association with the severity of liver fibrosis and response to interferon therapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, vol. 152, no. 2, pp. 258-264.
7. Barrett S., Collins M., Kenny C., Ryan E., Keane C.O., Crowe J. Polymorphisms in tumour necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.*, 2003, vol. 71, no. 2, pp. 212-218.
8. Chatzidaki V., Kouroumalis E., Galanakis E. Hepatitis B virus acquisition and pathogenesis in childhood: host genetic determinants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011, vol. 52, no. 1, pp. 3-8.
9. Cussigh A., Falletti E., Fabris C., Bitetto D., Cmet S., Fontanini E., Bignulin S., Fornasiere E., Fumolo E., Minisini R., Pirisi M., Toniutto P. Interleukin 6 promoter polymorphisms influence the outcome of chronic hepatitis C. *Immunogenetics*, 2011, vol. 63, no. 1, pp. 33-41.
10. Dong Y., Zhang H.F., Chen H., Yang X.J., Zhu S.S., Cheng Y. Peripheral blood T cell subsets and TH1/TH2 cytokines secretion in children with chronic hepatitis C virus infection. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2007, vol. 21, no. 1, pp. 26-28.
11. Fabris C., Toniutto P., Bitetto D., Fattovich G., Falletti E., Fontanini E., Cussigh A., Minisini R., Occhino G., Pirisi M. Gene polymorphism at the interleukin 6 -174 G>C locus affects the outcome of chronic hepatitis B. *J. Infect.*, 2009, vol. 59, no. 2, pp. 144-145.
12. Fallahi P., Ferri C., Ferrari S.M., Corrado A., Sansonno D., Antonelli A. Cytokines and HCV-Related Disorders. *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2012, Art ID 468107, 10 p.
13. Falasca K., Ucciferri C., Dalessandro M., Zingariello P., Mancino P., Petrarca C., Pizzigallo E., Conti P., Vecchiet J. Cytokine patterns correlate with liver damage in patients with chronic hepatitis B and C. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2006, vol. 36, no. 2, pp. 144-150.
14. Falletti E., Fabris C., Toniutto P., Fontanini E., Cussigh A., Caldato M., Rossi E., Bitetto D., Minisini R., Smirne C., Pirisi M. Genetic polymorphisms of inflammatory cytokines and liver fibrosis progression due to recurrent hepatitis C. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2007, vol. 27, no. 3, pp. 239-246.

15. Fontanini E., Cussigh A., Fabris C., Falletti E., Toniutto P., Bitetto D., Cmet S., Fumolo E., Fornasiere E., Bignulin S., Pinato D.J., Minisini R., Pirisi M. Gender-related distribution of the interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with end-stage liver disease. *Inflammation.*, 2010, vol. 33, no. 4, pp. 251-258.
16. Gao Q.J., Liu D.W., Zhang S.Y., Jia M., Wang L.M., Wu L.H., Wang S.Y., Tong L.X. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 15, no. 44, pp. 5610-5619.
17. Gerner P., Hörning A., Kathemann S., Willuweit K., Wirth S. Growth abnormalities in children with chronic hepatitis B or C. *Adv. Virol.*, vol. 2012, Art ID 670316, 5 p.
18. Hiraga N., Abe H., Imamura M., Tsuge M., Takahashi S., Hayes C.N., Ochi H., Tateno C., Yoshizato K., Nakamura Y., Kamatani N., Chayama K. Impact of viral amino acid substitutions and host interleukin-28b polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 3, pp. 764-771.
19. Hokeness K.L., Kuziel W.A., Biron C.A. Monocyte chemoattractant protein-1 and CCR2 interactions are required for IFN-alpha/beta-induced inflammatory responses and antiviral defense in liver. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, no. 3, pp. 1549-1556.
20. Kennedy P.T., Sandalova E., Jo J., Gill U., Ushiro-Lumb I., Tan A.T., Naik S., Foster G.R., Bertoletti A. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143 Sep, no. 3, pp. 637-645.
21. Liberek A., Jakóbkiewicz-Banecka J., Kloska A., Swiderska J., Marek A., Łuczak G., Wierzbicki P.M., Kmiec Z., Szlagaty-Sidorkiewicz A., Marek K., Sznurkowska K., Góra-Gebka M., Liberek T., Zagierski M., Kamińska B., Wegrzyn G. Gene polymorphism of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) in the pathogenesis and clinical course of chronic hepatitis in children. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 171-179.
22. Minton E.J., Smillie D., Smith P., Shipley S., McKendrick M.W., Gleeson D.C., Underwood J.C., Cannings C., Wilson A.G. Clearance of hepatitis C virus is not associated with single nucleotide polymorphisms in the IL-1, -6, -10 genes. *Hum. Immunol.*, 2005, vol. 66, no. 2, pp. 127-132.
23. Nahon P., Sutton A., Rufat P., Simon C., Trinchet J.C., Gattegno L., Beaugrand M., Charnaux N. Chemokine system polymorphisms, survival and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 14, no. 5, pp. 713-719.
24. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 12, pp. 2212-2219.
25. Sadler A.J., Williams B.R. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 7, pp. 559-568.
26. Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, 1990, vol. 75, no. 1, pp. 40-47.
27. Soo H.M., Garzino-Demo A., Hong W., Tan Y.H., Tan Y.J., Goh P., Lim S.G., Lim S.P. Expression of a full-length hepatitis C virus cDNA up-regulates the expression of CC chemokines MCP-1 and RANTES. *Virology*, 2002, vol. 303, no. 2, pp. 253-277.
28. Wang Y., Xu P., Zhu D., Zhang S., Bi Y., Hu Y., Zhou Y.H. Association of polymorphisms of cytokine and TLR-2 genes with long-term immunity to hepatitis B in children vaccinated early in life. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 39, pp. 5708-5713.
29. Wu J.F., Ni Y.H., Lin Y.T., Lee T.J., Hsu S.H., Chen H.L., Tsuei D.J., Hsu H.Y., Chang M.H. Human interleukin-10 genotypes are associated with different precore/core gene mutation patterns in children with chronic hepatitis B virus infection. *J. Pediatr.*, 2011, vol. 158, no. 5, pp. 808-813.
30. Wu J.F., Wu T.C., Chen C.H., Ni Y.H., Chen H.L., Hsu H.Y., Chang M.H. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early, spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion. *Gastroenterology*, 2010, vol. 138, no. 1, pp. 165-172.
31. Yee L.J., Perez K.A., Tang J., van Leeuwen D.J., Kaslow R.A. Association of CTLA4 polymorphisms with sustained response to interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 187, no. 8, pp. 1264-1271.
32. Yoshikazu Murawaki, Hideyuki Otani, Hideyuki Otani, Naoto Drudgery, Isao Yuasa. Association of functional polymorphisms of a gene Interleukin-1 and a transforming factor of growth-1 with progressing fibrosis a liver at Japanese patients hepatitis C virus connected by chronic diseases of a liver. *Yonago Acta Medica*, 2007, vol. 50, pp. 89-97.
33. Zhu Q.R., Ge Y.L., Gu S.Q., Yu H., Wang J.S., Gu X.H., Fei L.E., Dong Z.Q. Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection. *Chin Med J.*, 2005, vol. 118, no. 9, pp. 1604-1609.