© УСЫЧЕНКО Е.Н., 2020

Усыченко Е.Н.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Одесский национальный медицинский университет, 65062, Одесса, Украина

По последним оценкам ВОЗ, хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), является одной из основных причин смерти и инвалидизации больных с инфекционной патологией. Ежегодно в мире регистрируется от 780 тыс. до 1 млн летальных исходов в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Патогенетические особенности течения и исходов хронического гепатита В определяются иммунологическими, генетическими факторами хозяина, а также молекулярно-биологической структурой вируса. **Целью** выполненного пилотного исследования явилось изучение полиморфных локусов генов цитокинов SMAD7 (rs4939827), TNFα (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250) и степени структурных изменений печени на основании неинвазивной методики Fibrotest у больных хроническим гепатитом В в рамках поиска возможных предикторов предрасположенности к быстрому прогрессированию фиброза печени.

Материал и методы. В пилотное исследование был включен 41 пациент с ХГВ. Оценка морфологических изменений (стадия фиброза) проводилась методом неинвазивной диагностики Fibrotest, которая является альтернативой пункционной биопсии печени.

Результаты. Было высказано предположение, что гомозиготные аллели CC IL-4 (rs2243250), GG TNFα (rs1800620), CC SMAD family member 7 (rs4939827) обладают протективным влиянием на течение хронического гепатита В, так как эти варианты аллельного полиморфизма генов цитокинов обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F0–F1. Гетерозиготные генотипы CT IL-4 (rs2243250) и GA TNFα (rs1800620), мутантный гомозиготный генотип TT SMAD family member 7 (rs4939827) имеют профибротическое влияние на течение ХГВ, так как они обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F3.

Обсуждение. Установленная взаимосвязь стадии фиброза печени по шкале METAVIR и полиморфизма генов цитокинов SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620) и IL-4 (rs2243250) позволила сделать предположение о возможности создания прогностической шкалы для оценки индивидуального риска быстрого прогрессирования фиброза печени.

Предложенная шкала за счет комплексной оценки полиморфизм аллелей генов цитокинов и стадии фиброза печени по шкале METAVIR дает возможность с высокой степенью достоверности осуществить индивидуальную оценку риска прогрессирования хронического гепатита и, возможно, составить персонализированный план терапии пациента. Кодирование изученных полиморфизмов и последующий подсчет могут быть автоматизированы, что не требует значительных финансовых вложений.

Ключевые слова: хронический гепатит В, фиброз печени, прогноз, аллельный полиморфизм генов цитокинов SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250).

Для цитирования: Усыченко Е.Н. Возможности прогнозирования скорости прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом В. Клиническая медицина. 2020;98(5):356–362.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-356-362>

Для корреспонденции: Усыченко Екатерина Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней; e-mail: usichenko2006@gmail.com

Usychenko K.M.

POSSIBILITIES OF PREDICTING THE RATE OF PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Odessa National Medical University, 65062, Odessa, Ukraine

According to recent WHO estimates, chronic HBV infection is one of the leading causes of death and disability in patients with infectious diseases. From 780 thousand to 1 million deaths are annually recorded in the world as a result of cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. Pathogenetic features of the course and outcomes of chronic hepatitis B are determined by the immunological, genetic factors of the host, as well as the molecular biological structure of the virus. **The aim** of the pilot study was to study the polymorphic loci of the cytokine genes SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620), IL-10 (rs1800896), IL-4 (rs2243250) and the degree of structural changes in the liver based on the non-invasive Fibrotest technique in patients with chronic hepatitis B as part of a search for possible predictors of predisposition to the rapid progression of liver fibrosis.

Material and methods. The pilot study included 41 patients with chronic hepatitis B. Assessment of morphological changes (stage of fibrosis) was carried out by the method of non-invasive diagnosis of Fibrotest, which is an alternative to puncture biopsy of the liver.

Results. It has been suggested that homozygous SS alleles IL-4 (rs2243250), GG TNFα (rs1800620), SS SMAD family member 7 (rs4939827) have a protective effect on the course of chronic hepatitis B, as these variants of allelic polymorphism of cytokine genes were found mainly in patients with CHB with a degree of fibrosis F0–F1. The heterozygous genotypes CT IL-4 (rs2243250) and GA TNFα (rs1800620), the mutant homozygous TT genotype SMAD family member 7 (rs4939827) have a profibrotic effect on the course of chronic hepatitis B, as they are found mainly in patients with chronic hepatitis B with degree of fibrosis F3.

Discussion. The established relationship between the liver fibrosis stage according to the METAVIR scale and the polymorphism of the cytokine genes SMAD 7 (rs4939827), TNFα (rs1800620) and IL-4 (rs2243250) made it possible to create a prognostic scale for assessing the individual risk of rapid progression of liver fibrosis. The proposed scale, due to a comprehensive assessment of the polymorphism of cytokine gene alleles and the stage of liver fibrosis using the METAVIR scale, makes it possible to carry out an individual assessment of the risk of progression of chronic hepatitis and, possibly, draw up a personalized treatment plan for the patient. Coding of the studied polymorphisms and subsequent counting can be automated, which does not require significant financial investments.

Key words: *chronic hepatitis B; liver fibrosis; prognosis; allelic polymorphism of cytokine genes SMAD 7 (rs4939827); TNFα (rs1800620); IL-10 (rs1800896); IL-4 (rs2243250).*

For citation: Usychenko K.M. Possibilities of predicting the rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):356–362.

doi: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-356-362>

For correspondence: Kateryna M. Usychenko — MD, PhD, associate professor of the department of infectious diseases; e-mail: usichenko2006@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Usychenko Kateryna, ORCID 0000-0002-2973-3852

Received 15.03.20

Хронический гепатит В (ХГВ) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной медицины вследствие значительной распространенности и большого риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3].

По последним оценкам ВОЗ, хроническая инфекция, вызванная HBV, является одной из основных причин смерти и инвалидизации больных с инфекционной патологией. Ежегодно в мире регистрируется от 780 тыс. до 1 млн летальных исходов в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4].

Патогенетические особенности течения и исходов ХГВ определяются иммунологическими, генетическими факторами хозяина, а также молекулярно-биологической структурой вируса [5, 6].

Одной из основных причин хронизации вирусного гепатита В является наличие особой стабильной формы ДНК вируса — кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ккзДНК), которая длительно персистирует в гепатоцитах и вызывает их гибель либо злокачественную трансформацию [7–9].

Развитие патогенеза ХГВ и элиминация возбудителя определяются взаимодействием между иннантной и адаптивной системой иммунитета. Иннантный иммунитет обеспечивают различные клеточные и гуморальные компоненты: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, дендритные клетки, натуральные киллеры — NK-клетки, Toll-подобные рецепторы (TLR), а также цитокины. Семейство Toll-подобных рецепторов активируется на внедрение широкого спектра патогенов, что приводит к экспрессии многих генов провоспалительных цитокинов [10–13].

Установлено, что TLR на гепатоцитах снижают уровень продукции HBV; это свидетельствует о том, что активация иммунного ответа через TLR может контролировать HBV-инфекцию [14].

Основой прогрессирования воспалительных, фиброзных изменений в печени при ХГВ, а также канцерогенеза является взаимодействие вируса гепатита В с иммунной системой организма хозяина, которое сопровождается развитием феномена иммунологического ускользания [2, 15].

Патогены, способные к длительной персистенции в организме человека, — герпесвирусы, вирусы гепатитов, ВИЧ и др. — используют механизм иммунной эва-

зии. Иммунный ответ при этом завершается путем супрессии и уничтожения эффекторных клеток иммунной системы Т-регуляторными клетками (Treg) и незрелыми дендритными клетками, индуцируя в других клетках IL-10, обладающий выраженным иммуносупрессирующим эффектом, а также IL-35 и TGF-β [16, 17].

В регуляции иммунного ответа важнейшую роль играют цитокины как медиаторы межклеточного взаимодействия. Функционирование цитокиновой сети определяется многими факторами, в том числе и генетическими. Молекулярной основой функционирования цитокинов является полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов [18, 19].

Известно, что фиброз печени опосредован активированными звездчатыми клетками, портальными фибробластами, а также некоторыми цитокинами, которые регулируют синтез многих ферментов и определяют течение воспалительного процесса — IL-1β, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNFα [20].

Аллельный полиморфизм генов иммунной системы определяет индивидуальные особенности прогрессирования фиброза у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии.

Таким образом, актуально выявление связанных с индивидуальной реакцией организма на воздействие вирусов гепатита В и С генетических маркеров, которые позволят прогнозировать скорость прогрессирования фиброза печени. Однако данные о полиморфизме генов цитокинов у больных ХГВ немногочисленны и нередко противоречивы, что, вероятно, связано с обследованием определенной популяции, а также с тем, что в группу исследования включаются лица с поражением различными гепатотропными вирусами.

Целью выполненного пилотного исследования явилось изучение полиморфных локусов генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFα (rs1800620)*, *IL-10 (rs1800896)*, *IL-4 (rs2243250)* и степени структурных изменений печени на основании неинвазивной методики Fibrotest у больных ХГВ в рамках поиска возможных предикторов предрасположенности к быстрому прогрессированию фиброза печени.

Материал и методы

В пилотное проведенное исследование включались пациенты с подтвержденным (в соответствии с клиниче-

ским протоколом) хроническим вирусным гепатитом В. Для этого были изучены рутинные биохимические показатели: активность ферментов АЛТ и АСТ, количество общего билирубина и содержание его фракций. Методом полимеразной цепной реакции в венозной крови пациентов определяли количественно и качественно DNA HBV. Для исследований образцы крови отбирали натощак в утренние часы из периферической вены, центрифугировали, плазму использовали для необходимых биохимических анализов.

Среди пациентов (всего 41 человек) — 29 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых составил $40,4 \pm 1,05$ года. Контрольная группа составлена из 30 практически здоровых добровольцев — 15 мужчин и 15 женщин (средний возраст добровольцев $38,4 \pm 1,6$ года) без признаков патологии печени различной этиологии.

Исключались из пилотного проекта пациенты с выявленными алкоголизмом и наркоманией, положительным ВИЧ-статусом, а также инфицированные другими гепатотропными вирусами (А, С, D). Регламент проведенного пилотного проекта одобрен этическим комитетом по биоэтике Одесского национального медицинского университета (протокол №179 от 19.11.2010 г.).

Степень выраженности структурных изменений печени (стадия фиброза) оценивалась при помощи неинвазивной методики Fibrotest, являющейся альтернативой пункционной биопсии печени. В основе методики — математические формулы, которые являются интеллектуальной собственностью компании-разработчика. Включенные в Fibrotest биохимические показатели определяют те молекулярные соединения, которые участвуют в патофизиологии процесса образования внеклеточного матрикса или являются активаторами фиброгенеза. Оцениваются такие биохимические показатели, как альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А-1, общий билирубин, ГГТП, АЛТ. Алгоритм включает также данные о весе, росте, возрасте и поле пациента. Результат оценивается как степень фиброза печени по шкале METAVIR.

В группу для проведения генотипирования SNP-локусов была включена вся исследуемая группа — 41 пациент с хроническим гепатитом В и все практически здоровые добровольцы. Все обследованные — пациенты европеоидной расы, проживающие в Одесском регионе.

С целью идентификации полиморфных аллелей генов цитокинов *SMAD 7* (*rs4939827*), *TNFA* (*rs1800620*), *IL-10* (*rs1800896*), *IL-4* (*rs2243250*) применяли полимеразную цепную реакцию с последующим электрофорезом в агарозном геле. Использовались тест-системы «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», РФ). Идентификация проводилась на базе лабораторного комплекса «Немецкий диагностический центр Св. Павла» при кирхе (Одесса, Украина).

Статистический анализ проводили с использованием программ Statistica 6.1 и SPSS19.0.0.1. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмана (*r*). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Частоты аллелей и генотипов в группах сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1. Частота аллелей рассчитана в соответствии с законом Харди–Вайнберга.

Результаты

Результаты изучения полиморфизма генов цитокинов *SMAD 7* (*rs4939827*), *TNFA* (*rs1800620*), *IL-10* (*rs1800896*), *IL-4* (*rs2243250*) представлены в табл. 1–4.

Гомозиготная мутантная аллель *TT rs2243250 IL-4* обнаруживалась только у небольшого количества здоровых добровольцев и не была обнаружена ни у одного пациента с ХГВ. Гомозиготная нормальная аллель *CC rs2243250 IL-4* отмечалась как среди пациентов с ХГВ (61%), так и среди здоровых добровольцев (88%) ($p < 0,05$). Гетерозиготная аллель *CT rs2243250 IL-4* преобладала у пациентов с ХГВ (39%), в сравнении с практически здоровыми добровольцами (6%) ($p < 0,05$).

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей цитокина *IL-4* (*rs2243250*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота, %	Практически здоровые добровольцы	Частота, %	χ^2	<i>p</i>
<i>TT</i>	—	—	2	6		
<i>CT</i>	16	39	2	6	9,59	< 0,01
<i>CC</i>	25	61	26	88	5,65	< 0,05

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей цитокина *IL-10* (*rs1800896*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота, %	Практически здоровые добровольцы	Частота, %	χ^2	<i>p</i>
<i>AA</i>	3	8	8	26	4,954	< 0,05
<i>GA</i>	25	60	8	26	8,197	< 0,005
<i>GG</i>	13	32	14	48	1,645	> 0,02

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей цитокина *TNFA* (*rs1800620*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота (%)	Практически здоровые добровольцы	Частота (%)	χ^2	p
AA	—	—	1	3		
GA	6	15	2	6	1,1	> 0,05
GG	35	85	27	91	0,336	> 0,05

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей цитокина *SMAD family member 7* (*rs4939827*) у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев

Аллель	Пациенты с ХГВ	Частота, %	Практически здоровые добровольцы	Частота, %	χ^2	p
TT	9	22	12	31	0,80	> 0,1
CT	16	39	6	15	5,60	< 0,05
CC	16	39	21	54	1,77	> 0,5

Статистически достоверная разница частоты встречаемости аллелей цитокина *IL-4* у здоровых добровольцев и пациентов с ХГВ выявлена для генотипов *CC rs2243250 IL-4* ($p < 0,05$) и *CT rs2243250 IL-4* ($p < 0,01$).

Гомозиготная мутантная аллель *AA IL-10 (rs1800896)* преобладала у практически здоровых добровольцев (26%) в сравнении с пациентами с ХГВ (8%). Гомозиготная нормальная аллель *GG IL-10 (rs1800896)* практически в равной степени встречалась как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХГВ. Гетерозиготная аллель *GA IL-10 (rs1800896)* преобладала у пациентов с ХГВ (60%) в сравнении с практически здоровыми добровольцами (26%). Статистически достоверная разница частоты встречаемости аллелей цитокина *IL-10* у добровольцев и пациентов с ХГВ выявлена для генотипов *AA IL-10 (rs1800896)* ($p < 0,05$) и *GA IL-10 (rs1800896)* ($p < 0,005$).

Гомозиготная мутантная аллель *AA TNFA (rs1800620)* была обнаружена только у здоровых добровольцев (3%), в исследуемой группе пациентов с ХГВ такая аллель не выявлена. Статистически достоверной разницы частоты встречаемости аллелей *GG* и *GA TNFA (rs1800620)* у добровольцев и пациентов с ХГВ выявлено не было ($p > 0,05$).

Гетерозиготная аллель *CT SMAD family member 7 (rs4939827)* преобладала у пациентов с ХГВ ($p < 0,05$). Статистически достоверной разницы частоты встречаемости аллелей *TT* и *CC SMAD family member 7 (rs4939827)* у добровольцев и пациентов с ХГВ выявлено не было ($p > 0,05$).

Статистически достоверной разницы частоты встречаемости аллелей цитокина *IL-10 (rs1800896)* у пациентов с ХГВ и практически здоровых добровольцев не выявлено.

По результатам Fibrotest среди пациентов с ХГВ преобладали пациенты с минимальной степенью фиброза. Стадия F0–F1 диагностирована у 41% (17 человек), F2 — у 34% (14 человек), F3 — у 25% (10 человек).

По результатам корреляционного анализа была установлена взаимосвязь определенных аллелей генов цитокинов и стадии фиброза печени по исследованию Fibrotest.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ХГВ (табл. 5) со статистической достоверностью $p < 0,05$ было установлено наличие:

- прямой умеренной связи между генотипами *IL-4 (rs2243250)* и стадией фиброза F (у пациентов с ХГВ носителей нормальной гомозиготной ал-

Таблица 5

Корреляционная взаимосвязь между разными генотипами цитокинов и степенью фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В

	IL-4 (<i>rs2243250</i>)	IL-10 (<i>rs1800896</i>)	TNFA (<i>rs1800620</i>)	SMAD family member 7 (<i>rs4939827</i>)	Степень фиброза, F
<i>IL-4 (rs2243250)</i>	1	0,095	–0,663*	0,704*	0,735*
<i>IL-10 (rs1800896)</i>	0,095	1	–0,082	0,095	0,003
<i>TNFA (rs1800620)</i>	–0,663*	–0,082	1	–0,583*	–0,561*
<i>SMAD family member 7 (rs4939827)</i>	0,704*	0,095	–0,583*	1	0,947*
Степень фиброза, F	0,735*	0,003	–0,561*	0,947*	1

Примечание. * — статистически значимая связь ($p < 0,01$).

лели *CC IL-4 (rs2243250)* чаще отмечается степень фиброза F0–F1);

- умеренной обратной связи между генотипами *TNFA (rs1800620)* и стадией фиброза F (у пациентов с ХГВ носителей нормальной гомозиготной аллели *GG TNFA (rs1800620)* чаще отмечается степень фиброза F0–F1);
- сильной прямой связи между генотипами *SMAD family member 7 (rs4939827)* и стадией фиброза F (у пациентов с ХГВ носителей нормальной гомозиготной аллели *CC SMAD family member 7 (rs4939827)* чаще отмечается степень фиброза F0–F1);
- умеренной обратной связи между генотипами *TNFA (rs1800620)* и *IL-4 (rs2243250)* (гомозиготная аллель *CC IL-4 (rs2243250)* чаще сочетается гомозиготной аллелью *GG TNFA (rs1800620)*);
- умеренной прямой связи между генотипами *SMAD family member 7 (rs4939827)* и *IL-4 (rs2243250)*; гомозиготная аллель *CC IL-4 (rs2243250)* чаще сочетается с гомозиготной аллелью *CC SMAD family member 7 (rs4939827)*.

Таким образом, отмечается определенная взаимосвязь между разными генотипами цитокинов и степенью фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В.

Обсуждение

В результате проведенного пилотного исследования сделано предположение, что гомозиготные аллели *CC IL-4 (rs2243250)*, *GG TNFA (rs1800620)*, *CC SMAD family member 7 (rs4939827)* обладают протективным влиянием на течение хронического гепатита В, так как эти варианты аллельного полиморфизма генов цитокинов обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F0–F1. Гетерозиготные генотипы *CT IL-4 (rs2243250)* и *GA TNFA (rs1800620)*, мутантный гомозиготный генотип *TT SMAD family member 7 (rs4939827)* имеют профибротическое влияние на течение ХГВ, так как они обнаружены преимущественно у пациентов с ХГВ со степенью фиброза F3.

Аналогичные результаты относительно взаимосвязи аллельного полиморфизма генов и морфологических изменений в печени отмечаются в публикациях других авторов. В работе Л.И. Николаевой и соавт. [21] уста-

новлено, что быстрое развитие цирроза печени у больных хроническим гепатитом С (ХГС) ассоциируется с генотипом *AA IL-10* и генотипом *AA TNFA*. Л.В. Мороз и соавт. [22] обследовали 121 больного с ХГС и установили, что полиморфизмы *511 C > T IL-1β*, *-1082 G > A IL-10 1ΔD* гена АПФ оказывают влияние на темпы прогрессирования фиброза печени.

Взаимосвязь полиморфизма гена *SMAD family member 7 (rs4939827)* и степени фиброза печени у больных ХГВ переплетается с исследованиями участия белка *SMAD 7* в регуляции клеточной пролиферации, дифференциации, апоптозе клеток и функционировании иммунной системы, которые проводит ряд авторов [23]. *SMAD 7* является важнейшим антагонистом *TGF-β* и регулирует широкий спектр биологических процессов, в том числе и канцерогенез. На экспериментальной модели для изучения фиброгенеза установлено, что *SMAD 7* предотвращает активацию звездчатых клеток и фиброз печени [24]. Поскольку изучение ассоциации с полиморфным вариантом гена *SMAD 7* у больных ХГС и ХГВ не проводилось, то сравнить полученные нами результаты с литературными данными не представляется возможным. Таким образом, результаты нашего исследования совпадают с данными отечественных и зарубежных авторов о значении полиморфизма ряда генов в прогрессировании фиброза печени у больных с хронической патологией печени.

Установленная взаимосвязь стадии фиброза печени по шкале METAVIR и полиморфизма генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFA (rs1800620)* и *IL-4 (rs2243250)* позволила сделать предположение о возможности создания прогностической шкалы для оценки индивидуального риска быстрого прогрессирования фиброза печени.

Для упрощения создания шкалы аллели генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFA (rs1800620)*, *IL-4 (rs2243250)*, оцененные как «профибротические», были закодированы как «-1» балл; аллели генов цитокинов *SMAD 7 (rs4939827)*, *TNFA (rs1800620)*, *IL-4 (rs2243250)*, описанные как «протективные», были закодированы как «+1» балл; в дальнейшем произведено суммирование полученных результатов. Меньшая вероятность развития фиброза печени F3 предполагается у пациентов с большей суммой баллов (табл. 6).

Таблица 6

Количество пациентов с ХГВ с профибротическими и протективными аллелями исследуемых полиморфизмов в зависимости от степени фиброза печени

	Протективные			Профибротические		
	<i>CC SMAD 7 (rs4939827)</i>	<i>GG TNFA (rs1800620)</i>	<i>CC IL-4 (rs2243250)</i>	<i>TT SMAD 7 (rs4939827)</i>	<i>GA TNFA (rs1800620)</i>	<i>CT IL-4 (rs2243250)</i>
F0	15	16	16	1	—	—
F1	1	2	2	1	—	—
F2	—	11	6	14	3	8
F3	—	2	1	9	7	8

Распределение «протективных» (обозначены серым цветом) и «профибротических» (обозначены черным цветом) аллелей в зависимости от стадии фиброза печени у пациентов с ХГВ

На приведенной ниже диаграмме отмечается преобладание «профибротических» аллелей у пациентов с высокой степенью фиброза и «протективных» — у пациентов с ХГВ с минимальной стадией фиброза.

Заключение

Предложенная шкала за счет комплексной оценки полиморфизма аллелей генов цитокинов и стадии фиброза печени по шкале METAVIR дает возможность с высокой степенью достоверности осуществить индивидуальную оценку риска прогрессирования хронического гепатита и, возможно, составить персонализированный план терапии пациента. Кодирование изученных полиморфизмов и последующий подсчет могут быть автоматизированы, что не требует значительных финансовых вложений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Чуланов В.П., Зуева А.П., Костюшев Д.С. и др. Гепатит С стал излечим. Гепатит В — следующий? *Терапевтический архив*. 2017;11:4–13. DOI: 10.17116/terarkh201789114-13.
- Бакулин И.Г., Хийменова Т.Ю., Сидорова И.О. Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы. *Терапевтический архив*. 2013;12:114–8.
- Kounbil L., Karajannis P. The epidemic control of hepatitis B virus modulates the outcome of infection. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:49. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01491.
- European association for study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2017;67:370–98.
- Bremer C., Glebe D. The Molecular Virology of hepatitis B virus. *Seminars in Liver Disease*. 2013;33(2):103–12. DOI: 10.1055/s-0033-1345717.
- Busca A., Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virology*. 2014;11:1–8. DOI: 10.1186/1743-422X-11-22.
- Nassal M. HBVcccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64(12):1972–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309809.
- Yang H.-C., Kao J.-H. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerging Microbes and Infections*. 2014;3(9):e64. DOI: 10.1038/emi.2014.64.
- Li H., Yang F., Gao B. et al. Hepatitis B virus infection in hepatocellular carcinoma tissues upregulates expression of DNA methyltransferases. *J. Clin. Exp. Med*. 2015;8(3):4175–85.
- Wang L., Wang K., Zou Z.Q. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J. Hepatol*. 2015;7:2980–91. DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2980.
- Pei R.J., Chen X.W., Lu M.J. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World J. Gastroenterol*. 2014;7(20(33)):11618–29. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11618.
- Rehermann B. Natural Killer Cells in Viral Hepatitis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;1(6):578–88. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.09.004.
- Funk E., Kottlilil S., Gilliam B., Talwani R. Tickling the TLR7 to cure viral hepatitis. *J. Transl. Med*. 2014;14:12:129. DOI: 10.1186/1479-5876-12-129.
- Gane E.J., Lim Y.S., Gordon S.C. et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 2015;63(2):320–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.037. Epub 2015 Feb 27.
- Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И., Малова Е.С. Молекулярная биология вируса гепатита В и иммунопатогенез хронического вирусного гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;(2):119–26. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-119-126.
- Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Стратегия иммунной эвазии патогенов: супрессия иммунного ответа путем активирования Т-регуляторных клеток хозяина. *Иммунология*. 2016;37(1):35–46. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-35-46.
- Liston A., Gray D.H. Homeostatic control of regulatory T-cell diversity. *Nat. Rev. Immunol*. 2014;14(3):154–65. DOI: 10.1038/nri3605.
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении болезней человека. СПб.: Фолиант, 2018.
- Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф. и др. Конституционные основы уровней спонтанной и индуцированной продукции цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6 и IL-10 у здоровых лиц европейского населения России. *Иммунология*. 2016;37(5):232–8. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-5-232-238.
- Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J. Hepatol*. 2015;62(1):15–24. DOI:10.1016/j.jhep.2015.02.039.
- Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М. и др. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;5:7–13.
- Мороз Л.В., Язык И.В., Очердько О.М., Лівшиць Л.А., Пампуха В.М. *Спосіб прогнозування темпу прогресування фіброзу*

печінки у хворих на хронічний гепатит С. Патент № 2015 03954 103143; 2015

23. Macias M.J., Martin-Malpartida P., Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF- β signaling. *Trends Biochem. Sci.* 2015;40(6):296–308. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012
24. Feng T., Dzieran J., Yuan X., Dropmann A., Maass T. et al. Hepatocyte-specific Smad7 deletion accelerates DEN-induced HCC via activation of STAT3 signaling in mice *Oncogenesis*. 2017;6(1):e294. DOI: 10.1038/oncsis.2016.85

REFERENCES

1. Chulanov V.P., Zueva A.P., Kostjushev D.S. et al. Hepatitis C has become curable. Hepatitis B — next? *Terapevticheskiy arhiv*. 2017;11:4–13. DOI: 10.17116/terarkh201789114-13 (in Russian).
2. Bakulin I.G., Hijmenova T.Ju., Sidorova I.O. Treatment of patients with liver cirrhosis HBV — etiology: successes, unresolved issues. *Terapevticheskiy arhiv*. 2013;12:114–8. (in Russian)
3. Kounbil L., Karajannis P. The epidemic control of hepatitis B virus modulates the outcome of infection. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:149. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01491.
4. European association for study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatology*. 2017;67:370–98.
5. Bremer C., Glebe D. The Molecular Virology of hepatitis B virus. Seminar in Liver Disease. 2013;33(2):103–12. DOI: 10.1055/s-0033-1345717.
6. Busca A., Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virology J.* 2014;11:1–8. DOI: 10.1186 / 1743-422X-11-22.
7. Nassal M. HBVcccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64(12):1972–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309809.
8. Yang H.-C., Kao J.-H. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerging Microbes and Infections*. 2014;3(9):e64. DOI: 10.1038/emi.2014.64
9. Li H., Yang F., Gao B. et al. Hepatitis B virus infection in hepatocellular carcinoma tissues upregulates expression of DNA methyltransferases. *J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(3):4175–85.
10. Wang L., Wang K., Zou Z.Q. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J. Hepatol.* 2015;7:2980–91. DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2980.
11. Pei R.J., Chen X.W., Lu M.J. Control of hepatitis B virus replication by interferons and Toll-like receptor signaling pathways. *World J. Gastroenterol.* 2014;7;20(33):11618–29. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11618.
12. Reherrmann B. Natural Killer Cells in Viral Hepatitis. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;1(6):578–88. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.09.004.
13. Funk E., Kottlil S., Gilliam B., Talwani R. Tickling the TLR7 to cure viral hepatitis. *J. Transl. Med.* 2014;14;12:129. DOI: 10.1186/1479-5876-12-129.
14. Gane E.J., Lim Y.S., Gordon S.C., Visvanathan K., Sicard E., Fedorak R.N. et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2015;63(2):320–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.037. Epub 2015 Feb 27.
15. Balmasova I.P., Sepiashvili R.I., Malova E.S. Molecular biology of hepatitis B virus and immunopathogenesis of chronic viral hepatitis B. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2016;(2):119–26. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-119-126 (in Russian).
16. Garib F. Ju., Rizopulu A.P. Pathogen immune evasion strategy: suppressing the immune response by activating host T-regulatory cells. *Immunologija*. 2016;37(1);35–46. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-35-46 (in Russian).
17. Liston A., Gray D.H. Homeostatic control of regulatory T-cell diversity. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(3):154–65. DOI: 10.1038/nri3605.
18. Simbirtsev A.S. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. 2018. St. Petersburg: FOLIANT (in Russian)
19. Shevchenko A.V., Kononov V.I., Prokofev V.F. et al. The constitutional basis of the levels of spontaneous and induced production of cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, and IL-10 in healthy individuals of the Caucasian European population. *Immunologija*. 2016;37(5):232–8. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-5-232-238 (in Russian).
20. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J. Hepatol.* 2015;62(1):15–24. DOI:10.1016/j.jhep.2015.02.039.
21. Nikolaeva L.I., Kolotvin A.V., Samohodskaja L.M. et al. Analysis of the influence of hepatitis C virus genetic factors and the polymorphism of genes of infected people on the development of liver fibrosis. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2012;5:7–13. (in Russian)
22. Moroz L.V., Jacik I.V., Ochered'ko O.M., Livshic' L.A., Pampuha V.M. *Method for predicting rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Patent RF № 2015 03954 103143; 2015 (in Ukrainian).
23. Macias M.J., Martin-Malpartida P., Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF- β signaling. *Trends Biochem. Sci.* 2015;40(6):296–308. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012.
24. Feng T., Dzieran J., Yuan X. et al. Hepatocyte-specific Smad7 deletion accelerates DEN-induced HCC via activation of STAT3 signaling in mice. *Oncogenesis*. 2017;6(1):e294. doi: 10.1038/oncsis.2016.85.

Поступила 15.03.20