

Schmidtke J, Stuhmann M. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. Hum. Genet. 1997; 100 (3-4): 365-377.

25. CFTR2. Clinical and Functional Translation of CFTR. URL: <https://www.cftr2.org/> (дата обращения: 7.05.2017)

26. ExAC Browser (Beta) | Exome Aggregation Consortium,

URL: <http://exac.broadinstitute.org/> (дата обращения: 7.05.2017)

27. Matthew J. McGinniss, Arlene M. Buller, Franklin Quan, Mei Peng, Weimin Sun. Cystic Fibrosis Gene Mutations. United States Patent, US008076078B2, Dec. 13, 2011.

© Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-72-75

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-72-75>

В.А. Грешнякова<sup>1</sup>, Л.Г. Горячева<sup>1,2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА IL28B НА РЕАЛИЗАЦИЮ ПЕРИНАТАЛЬНОГО КОНТАКТА И ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, <sup>2</sup>ГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ



К настоящему моменту изучено значение полиморфизма генов  $\lambda$ -IFN (*IL28B*) rs8099917 и rs12979860 в качестве предикторов эффективности комбинированной противовирусной терапии и элиминации вируса гепатита С у взрослых больных. Работы по исследованию данных факторов у детей младшей возрастной группы и новорожденных с вирусным гепатитом С не проводились, влияние их на возможность перинатального инфицирования ребенка не изучено. Цель исследования: провести сравнительный анализ частоты полиморфизма генов *IL28B* в группах детей с перинатальным контактом по гепатиту С (с состоявшимся инфицированием и незаарившихся) для уточнения потенциального влияния полиморфизмов на риск инфицирования и на формирование хронического гепатитов. Материалы и методы исследования: по согласованию с родителями в исследование включали детей в возрасте от 3 месяцев до 4 лет, рожденных матерями, больными вирусным гепатитом С. Исследуемую группу составили дети, перинатально инфицированные HCV; группу сравнения – здоровые дети с перинатальным контактом по гепатиту С. У всех детей методом ПЦР изучены полиморфизмы гена *IL28B* rs8099917 и rs12979860. Исследование проведено на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург, в период с 2013 по 2017 гг. Оценку связи полиморфизма генов *IL28B* с перинатальной HCV-инфекцией проводили на основании анализа четырехпольных таблиц сопряженности и расчета критерия  $\chi^2$  Пирсона, а также показателя относительного риска (RR). Результаты: показано, что у детей с полиморфизмами rs8099917, включающими остаток гуанина (TG, GG), риск инфицирования в 1,5 раза выше, чем у детей с гомозиготным вариантом TT (относительный риск (RR) = 1,47 (95% ДИ; 1,09; 1,99)); полиморфизмы гена rs12979860, включающие остаток тимина (CT, TT), rs12979860, также в 1,5 раза повышают риск перинатального инфицирования (RR=1,502 (95% ДИ; 1,03; 2,19). Формирование хронической HCV-инфекции в 1,5 раза чаще регистрируется у больных с полиморфизмами TG, GG rs8099917 (RR=1,429 (95% ДИ; 1,069; 1,909)), аналогично и по полиморфизмам CT, TT rs12979860, (RR) = 1,508 (95% ДИ; 0,974; 2,334).

**Ключевые слова:** дети, вирусный гепатит С, хронический гепатит С, перинатальный контакт по гепатиту С, перинатальное инфицирование HCV, полиморфизм генов *IL28B*.

**Цит.:** В.А. Грешнякова, Л.Г. Горячева. Влияние полиморфизма *IL28B* на реализацию перинатального контакта и формирование хронического гепатита С у детей. Педиатрия. 2017; 96 (6): 72–75.

### Контактная информация:

Грешнякова Вера Александровна – аспирант отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России»  
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9  
Тел.: (812) 234-34-16,  
E-mail: veramamayeva@gmail.com  
Статья поступила 5.05.17,  
принята к печати 6.09.17.

### Contact Information:

Greshnyakova Vera Aleksandrovna – postgraduate student of Viral Hepatitis and Liver Diseases Department, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia  
Address: Russia, 197022, St. Petersburg, prof. Popova str., 9  
Tel.: (812) 234-34-16,  
E-mail: veramamayeva@gmail.com  
Received on May 5, 2017,  
submitted for publication on Sep. 6, 2017.

## INFLUENCE OF IL28B POLYMORPHISM ON PERINATAL CONTACT AND CHRONIC HEPATITIS C FORMATION IN CHILDREN

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia,

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Now the meaning of  $\lambda$ -IFN (*IL28B*) rs8099917 and rs12979860 polymorphisms as predictors of combined antiviral therapy efficiency and elimination of hepatitis C virus in adult patients is studied. There were no studies on these factors in children of the younger age group and newborns with viral hepatitis C, their effect on perinatal infection possibility remains unstudied. Objective of the research – to perform a comparative analysis of *IL28B* genes polymorphism frequency in groups of children with perinatal contact for hepatitis C (infected and not infected) to clarify the potential impact of polymorphisms on the risk of infection and chronic hepatitis formation. Study materials and methods: with parents' agreement, the study included children aged from 3 months to 4 years whose mothers are infected with viral hepatitis C. The study group included children perinatally infected with HCV; comparison group – healthy children with perinatal contact on hepatitis C. Gene *IL28B* rs8099917 and rs12979860 polymorphisms were studied by PCR method in all children. The study was performed in Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg, in 2013 to 2017. Evaluation of the relationship between *IL28B* gene polymorphism and perinatal HCV infection was performed by the analysis of four-field contingency tables, Pearson  $\chi^2$  test and relative risk (RR) index. Results: the study revealed that in children with rs8099917 polymorphisms including the guanine residue (TG, GG), the risk of infection is 1,5 times higher than in children with TT homozygous variant (relative risk (RR) = 1,47 (95% CI 1,09, 1,99)); gene rs12979860 polymorphisms including thymine residue (CT, TT), rs12979860, also increase the risk of perinatal infection in 1,5 times (RR = 1,502 (95% CI, 1,03, 2,19)). Chronic HCV infection formation is diagnosed 1,5 times more often in patients with TG polymorphisms, GG rs8099917 (RR = 1,429 (95% CI, 1,069, 1,909)), similarly to CT, TT rs12979860 (RR) = 1,508 (95% CI, 0,974, 2,334).

**Keywords:** children, viral hepatitis C, chronic hepatitis C, perinatal contact for hepatitis C, perinatal infection on HCV, *IL28B* genes polymorphism.

**Quote:** V.A. Greshnyakova, L.G. Gorjacheva. Influence of *IL28B* polymorphism on perinatal contact and chronic hepatitis C formation in children. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 72–75.

В мире насчитывается около 170 млн пациентов с вирусным гепатитом С (ВГС). Ежегодно регистрируются еще 3–4 млн новых случаев заболевания [1]. Российская Федерация находится на 6-м месте в мире с заболеваемостью ВГС, составляющей 39,4 на 100 тыс населения у взрослых и 2,8 на 100 тыс населения у детей [2]. Абсолютное большинство детей с хроническим гепатитом С (ХГС) инфицируется вертикальным путем [3]. Каждый год в мире перинатально инфицируются 10 000–60 000 младенцев [1]. В России 71% детей с ХГС составляют дети в возрасте до 2 лет, при этом 56% приходится на детей до года [2]. Данные в отношении факторов, обуславливающих инфицирование вирусом гепатитом С (HCV) и формирование хронического заболевания, немногочисленны и противоречивы. Четкого представления о детерминантах инфицирования нет [4].

В 2009 г. в ходе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) обнаружены генетические полиморфизмы, предопределяющие особенности развития ВГС [5]. На протяжении последних лет во всем мире активно идет углубленное изучение роли указанных факторов в течении гепатита и поиск новых фенотипических признаков, имеющих ассоциации с данными генами. До настоя-

щего момента полного понимания клинического значения генетических вариантов гена *IL28B* нет.

Установлено, что изменения в кластере генов цитокинов (*IL28A*, *IL28B* и *IL29*), локализованном на хромосоме 19 (19q13) человека, являются основным фактором, определяющим особенности противовирусной защиты организма в аспекте HCV. Доказано, что полиморфизмы гена *IL28B* определяют как вероятность самопроизвольной элиминации HCV, так и ответ на противовирусную терапию [5–16].

У пациентов, инфицированных HCV, клинически важную роль играют два однонуклеотидных полиморфизма (SNP):

1) замена цитозина на тимин (C/T), имеющая обозначение rs12979860 (в базе NCBI обозначается как rs12979860 C/T) в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI);

2) замена тимина на гуанин (T/G), имеющая обозначение rs8099917.

У носителей генотипа rs12979860 CC в 2 раза повышается вероятность положительного ответа на терапию пегилированными интерферонами и рибавирином. Данный генотип преимущественно выявляется также среди людей

со спонтанным разрешением инфекции. Генотип rs8099917 TT также ассоциируется со спонтанной элиминацией HCV (как на фоне лечения, так и естественным путем) [5–16].

Имеются публикации, описывающие связь гена *IL28B* со скоростью прогрессирования фиброза печени у больных ХГС [5, 15].

В основу исследования легла гипотеза о связи полиморфизмов *IL28B* с перинатальным инфицированием HCV.

Цель исследования: провести сравнительный анализ частоты полиморфизма гена *IL28B* в группах детей с перинатальным контактом по ВГС (с состоявшимся инфицированием и незадавившимся) для уточнения потенциальной ассоциации между вариантом полиморфизма и риском инфицирования.

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились дети, рожденные от матерей, больных ХГС. Общее количество детей, включенных в исследование – 90. Все дети были разделены на 2 группы: в 1-ю включены дети с состоявшимся перинатальным инфицированием (55), во 2-ю – здоровые контактные (35). Диагноз ВГС у инфицированных детей подтвержден обнаружением антител к HCV методом ИФА либо ХЛИА и РНК HCV методом ПЦР. У здоровых детей отсутствие инфицирования подтверждалось отрицательными результатами ПЦР крови на РНК HCV. На момент включения в исследование возраст детей составлял от 3 мес до 4 лет. Средний возраст детей в основной группе составил  $2,03 \pm 1,24$  года, в группе сравнения –  $1,33 \pm 0,42$  года.

Всем обследованным проведен однократный забор венозной крови. У всех детей изучены аллельные варианты гена *IL28B* (интерферон-лямбда), rs8099917 и rs12979860, как генетические детерминанты перинатального инфицирования.

Работа проведена на базе отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург, в период с 2013 по 2017 гг. Диагностику полиморфизма гена *IL28B* проводили в лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург).

Статистическую оценку влияния факторов проводили путем составления четырехпольных таблиц с последующим анализом значения критерия  $\chi^2$  Пирсона, а также расчетом показателя относительно риска (RR – англ. Relative Risk).

### Результаты и их обсуждение

В ходе анализа полученных данных выявлена более высокая частота полиморфизмов, включающих остаток гуанина (TG, GG) rs8099917 и остаток тимина (CT, TT) rs12979860 у детей с состоявшимся перинатальным инфицированием HCV в сравнении с детьми, не инфицированными в результате контакта. Кроме того, у детей с вышеуказанными полиморфизмами чаще отмечается формирование ХГС.

1-я группа состояла из 55 детей, больных ВГС, инфицированных перинатальным путем. У 33 детей при генетическом обследовании обнаружен генотип TT в rs8099917, у 22 – варианты, включающие остаток гуанина – TG, GG.

2-я группа состояла из 35 здоровых детей, также рожденных от матерей с ХГС, однако с несостоявшимся инфицированием. У 29 детей при генетическом обследовании обнаружен генотип TT rs8099917, у 6 – генотипы TG, GG.

В ходе исследования показано, что генотипы rs8099917, включающие гуанин, достоверно чаще встречаются в группе инфицированных детей. Генотипы TG, GG встречались у 22 (40%) инфицированных детей и у 6 (17%) здоровых детей ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  Пирсона), генотип TT встречался у 33 (60%) инфицированных детей и 29 (83%) здоровых детей ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  Пирсона).

Показатель относительного риска свидетельствует о наличии прямой связи между вариантом полиморфизма гена и риском вертикальной передачи HCV. У детей с состоявшимся инфицированием неблагоприятные варианты встречаются в 1,5 раза чаще, чем у здоровых детей, соответственно риск инфицирования при неблагоприятном варианте в 1,5 раза выше. Относительный риск (RR) = 1,47 (95% ДИ; 1,09; 1,99).

Помимо влияния на инфицирование, полиморфизм rs8099917 является детерминантой элиминации и хронизации HCV. Так, среди детей первого года вариант TT зарегистрирован лишь у 2 детей (14,3%), а благоприятный – у 12 (85,7%). С возрастом соотношение полиморфизмов меняется, и у детей с хроническим течением HCV-инфекции частота неблагоприятных полиморфизмов повышается до 48,8% ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  Пирсона).

Риск хронизации перинатального гепатита С в 1,5 раза выше у детей с неблагоприятными вариантами полиморфизма rs8099917 (TG, GG). Относительный риск (RR) = 1,429 (95% ДИ; 1,069; 1,909).

Схожая ситуация наблюдалась и в отношении полиморфизма rs12979860 гена *IL28B*.

Варианты полиморфизма rs12979860, включающие тимин (CT, TT), встречались чаще в группе инфицированных детей, в сравнении со здоровыми. Так, полиморфизмы CT и TT встречались у 37 (67,3%) инфицированных детей и у 15 (42,9%) детей, родившихся здоровыми. Вариант CC встречался у 18 (32,7%) больных детей и 20 (57,1%) здоровых. Связь вариантов полиморфизма, включающих остаток тимина, и риска инфицирования статистически значима с  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  Пирсона, сила связи средняя.

У детей с генотипами TT и CT rs12979860 риск перинатального инфицирования HCV в 1,5 раза выше, чем у детей с генотипом CC. Относительный риск (RR) = 1,502 (95% ДИ; 1,03; 2,19).

Предположения о влиянии полиморфизма rs12979860 гена *IL28B* на течение ВГС и риск развития хронического заболевания основаны на факте повышения частоты встречаемости поли-



морфизмов СТ, ТТ у детей с хроническим гепатитом (старше 12-месячного возраста) в сравнении с детьми первого года жизни, у которых еще возможна элиминация вируса. У детей первого года жизни частота полиморфизма rs12979860 с остатком тимина и без такового практически равная. У 8 (57,1%) детей зарегистрирован полиморфизм ТТ и у 6 (42,9%) – СТ, ТТ. В возрасте старше года у детей с хроническим течением гепатита частота вариантов, включающих остаток гуанина, повышалась до 75,6% (31 ребенок), в то время как частота гомозиготных полиморфизмов СС снижалась до 24,3% (10 детей). Полученные данные имеют статистическую значимость с  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  Пирсона.

Риск формирования хронического гепатита в 1,5 раза выше для носителей генотипов rs12979860, включающих тимин. Относительный риск (RR)=1,508 (95% ДИ; 0,974; 2,334).

Полученные результаты в целом соответствуют данным о значении полиморфизма *IL28B* в аспекте связи с ВГС. Аналогично более ранним исследованиям [5–16] показано, что варианты, включающие остаток гуанина (TG, GG) rs8099917 и остаток тимина (СТ, ТТ) rs12979860, утяжеляют течение HCV-инфекции, а также повышают частоту формирования хронического гепатита.

Результаты исследования позволяют расширить представление о значении полиморфизма *IL28B* и после дальнейшего всестороннего изучения могут стать основой для построения прогностической модели течения HCV-инфекции у детей.

### Заключение

В ходе исследования выявлена ассоциация между полиморфизмом гена *IL28B* и частотой перинатального инфицирования HCV. Полиморфизмы rs8099917 и rs12979860 являются предиктором не только перинатального инфицирования HCV и формирования хронического заболевания. Полиморфизмы rs8099917, включающие остаток гуанина (TG, GG), и rs12979860, включающие остаток тимина (СТ, ТТ), повышают риск перинатального инфицирования HCV в 1,5 раза. Риск формирования хронического гепатита у лиц с полиморфизмами генов rs8099917 и rs12979860, включающими тимин и гуанин, в 1,5 раза выше, чем у лиц с гомозиготными вариантами.

**Источник финансирования и конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### Литература

1. Гепатит С. Информационный бюллетень ВОЗ, 2016.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. В.И. Покровский, ред. М., 2016.
3. Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Грешнякова В.А., Иванова В.В. Перинатальный вирусный гепатит и возможности его лечения. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 18 (3): 4–8.
4. Chun-Yan Yeung, Hung-Chang Lee, Wai-Tao Chan, Chun-Bin Jiang, Szu-Wen Chang, Chih-Kuang Chuang. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives, World J. Hepatol. 2014; 6 (9): 643–651.
5. Monika Rau, Katharina Baur, Andreas Geier. Host Genetic Variants in the Pathogenesis of Hepatitis C. Viruses. 2012; 4 (12): 3281–3302.
6. Кузин С.Н., Кудрявцева Е.Н., Коробельникова М.И., Хоруженко А.С., Глиненко В.М., Богомолов П.О., Мантров А.И., Дубоделов Д.В., Полонский В.О., Лавров В.Ф., Семенов Т.А. Полиморфизм гена интерлейкина-28В, как параметр мониторинга системы эпидемиологического надзора за гепатитом С. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 2: 19–25.
7. Лапшин А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Богомолов П.О., Никитин И.Г., Знойко О.О. Влияние генетических полиморфизмов гена *IL28B* на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном- $\alpha$ . Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2013; 23 (1): 23.
8. Малов С.И. Полиморфизм генов интерферонов и его клиническое значение при вирусных гепатитах. Сибирский медицинский журнал. 2015; 6: 41–47.
9. Фазылов В.Х., Ткачева С.В., Мананова Э.Р., Солинова Ю.М. Определение варианта полиморфизма гена интерлейкина 28в как предиктора эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. Вестник современной клинической медицины. 2013; 4: 30–32.
10. Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, et al. *IL28B* variation affects expression of interferon stimulated genes and peg-interferon and ribavirin therapy. Journal of Hepatology. 2011; 54: 1094–1101.
11. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, Cussigh A, Fornasiere E, Cme S, Fumolo E, Bignulin S, Fontanini E, Cerutti A. Role of interleukin 28b rs12979860 c/t polymorphism on the histological outcome of chronic Hepatitis C: Relationship with gender and viral genotype. J. Clin. Immunol. 2011; 31: 891–899.
12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature. 2009; 461: 399–401.
13. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M, Matthews GV, Suppiah V, Applegate T, Yeung B, Marks P, Rawlinson W, Lloyd AR, Booth D, Kaldor JM, George J, Dore GJ, ATAMC Study Group. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decisionmaking in recent hepatitis C virus infection. Hepatology. 2010; 52 (4): 1216–1224.
14. Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. New England Journal of Medicine. 2013; 368: 1907–1917.
15. Marabita F, Aghemo A, De Nicola S, Rumi MG, Cheroni C, Scavelli R, Crimi M, Soffredini R, Abrignani S, De Francesco R. Genetic variation in the interleukin-28b gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic Hepatitis C and known date of infection. Hepatology. 2011; 54: 1127–1134.
16. Thompson AJ. Genetic factors and hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2012; 3142 (6): 1335–1339.