

Генетические факторы риска синдрома цитолиза при терапии обострений хронических сердечно-сосудистых заболеваний

Кох Н. В.^{1,2}, Воронина Е. Н.^{1,2}, Ефремова Т. В.², Солдатова Г. С.², Лифшиц Г. И.^{1,2}

Цель. Оценить клинические, биохимические и генетические факторы риска развития синдрома цитолиза гепатоцитов у пациентов с сочетанием стеатогепатоза и обострением хронической сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы. В исследование включены 74 пациента с хроническим сердечно-сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь) проходившие лечение в отделении кардиологического стационара ЦКБ СО РАН с нормальным исходным уровнем трансаминаз (АСТ и АЛТ), из них у 12 человек на 10-12 день лечения отмечено повышение трансаминаз более чем в 3 раза. Всем пациентам проводились лечебные и диагностические мероприятия в соответствии с медицинскими стандартами, действующими на территории РФ. Сверх стандартов было проведено генотипирование полиморфных локусов генов семейства цитохрома P450 в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН методом ПЦР в реальном времени. Все участники исследования дали письменное информированное согласие.

Результаты. Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и фенотипическими параметрами: пол, возраст, индекс массы тела. Подтверждена положительная корреляция стеатогепатоза с абдоминальным ожирением и индексом массы тела. Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и клиническими и биохимическими факторами риска: коморбидность и показатели липидного профиля. Присутствие минорных аллелей генов системы цитохрома P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* у пациента с стеатогепатозом повышает риск синдрома цитолиза на фоне проводимой терапии ССЗ.

Заключение. Фармакогенетическое тестирование полиморфных вариантов генов цитохрома P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* целесообразным рекомендовать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями из группы высокого риска лекарственного поражения печени для персонализированного подхода к терапии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(10):76–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-76-82>

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, фармакогенетика, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины" СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Кох Н. В.* — врач генетик, н.с., ассистент кафедры клинической биохимии медицинского факультета, ORCID: 0000-0001-6374-1728, Воронина Е. Н. — к.б.н., н.с., старший преподаватель, ORCID: 0000-0002-3405-6980, Ефремова Т. В. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-3230-3861, Солдатова Г. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2927-852X, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Natalikokh@gmail.com

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПП — лекарственные поражения печени, ЛС — лекарственное средство, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЛР — нежелательные лекарственные реакции, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ОХС — общий холестерин, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Рукопись получена 14.08.2018

Рецензия получена 21.09.2018

Принята к публикации 28.09.2018

Genetic risk factors of cytolysis syndrome in the treatment of recrudescence of chronic cardiovascular diseases

Koch N. V.^{1,2}, Voronina E. N.^{1,2}, Efremova T. B.², Soldatova G. S.², Lifshitz G. I.^{1,2}

Aim. To assess the clinical, biochemical, and genetic risk factors for the development of hepatocyte cytolysis syndrome in patients with a combination of fatty liver disease and recrudescence of chronic cardiovascular pathology.

Material and methods. The study included 74 patients with chronic cardiovascular disease (coronary heart disease, chronic heart failure, hypertension) treated in the cardiology department of the Central Clinical Hospital of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences with a normal baseline transaminase level (AST and ALT); 12 of them have increasing of transaminase level on 10-12 days. All patients underwent therapeutic and diagnostic procedures in accordance with the medical standards in Russian Federation. Genotyping of polymorphic loci of the genes of the cytochrome P450 family was carried out using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. There was no significant correlation between cytolysis syndrome and phenotypic characteristics: gender, age, body mass index. A positive correlation of fatty liver disease with abdominal obesity and body mass index was confirmed. There was no significant correlation between cytolysis syndrome and clinical and biochemical risk factors: comorbidity and lipid profile. The presence of minor allele of cytochrome P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* genes in a patient with fatty liver disease increases the risk of cytolysis syndrome during CVD therapy.

Conclusion. Pharmacogenetic testing of polymorphic variants of cytochrome P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* genes is advisable to recommend to patients with cardiovascular diseases and high-risk of liver disorders for a personalized approach to therapy.

Russian Journal of Cardiology. 2018; 23 (10):76–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-76-82>

Key words: hepatic drugs, drug-induced liver injury, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS, Novosibirsk;
²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia.

Koch N. V. ORCID: 0000-0001-6374-1728, Voronina E. N. ORCID: 0000-0002-3405-6980, Efremova T. B. ORCID: 0000-0002-3230-3861, Soldatova G. S. ORCID: 0000-0002-2927-852X, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

Received: 14.08.2018 **Revision Received:** 21.09.2018 **Accepted:** 28.09.2018

Гепатотоксические реакции на лекарственные средства (ЛС) занимают важное место в структуре нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и влияют на заболеваемость и смертность населения. Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызывать более 1200 ЛС [1]. По данным широкомасштабных исследований, проведенных в США, ЛПП встречаются у 2-5% стационарных больных. Учитывая, что ЛПП часто протекают субклинически, истинную их частоту определить затруднительно.

Как правило, ЛПП сопровождаются синдромом цитолиза, что отражается на лабораторных параметрах — повышении в крови печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), а также содержания билирубина. ЛПП необходимо диагностировать в как можно более ранние сроки, так как продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания в целом.

Риск ЛПП повышается при сочетании нескольких неблагоприятных факторов. Среди факторов риска ЛПП — исходное состояние печени (наличие хронического заболевания печени); сочетание нескольких нозологий у пациента, требующих длительного совместного приема препаратов; пол, возраст, характер биотрансформации применяемых препаратов и их доза.

Применение ЛС, которые преимущественно метаболизируются в печени, чаще ассоциируется с повышением уровня АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, печеночной недостаточностью, трансплантацией печени и летальными исходами, чем применение ЛС с другим путем метаболизма. При одновременном приеме 5 препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, 5-10 препаратов — 10%, 10-16 препаратов — 28%.

У пожилых людей часто замедлен метаболизм и выведение лекарств из организма из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней кровотока.

Отдельно стоят генетические факторы риска — ферментопатии, нарушающие физиологический механизм детоксикации ксенобиотиков (в частности, конкретных действующих веществ лекарственных средств).

Стеатогепатоз является одним из фоновых заболеваний, повышающих риск ЛПП. Стеатогепатоз — начальная стадия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), часто развивается при метаболическом синдроме и сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с прогрессированием атеросклероза [2, 3]. Избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) приводит к “липо-

токсическому стрессу” — повреждающему действию липидов на клетки печени. Избыточное содержание СЖК, особенно, насыщенных, оказывает повреждающее действие на эндоплазматический ретикулум и соответственно к нарушению “созревания” вновь образованных полипептидов. Происходит накопление полипептидов с измененным строением и активация адаптивного ответа, направленного на их разрушение. При чрезмерном разрушении этих белков и срыве адаптационных механизмов начинается цепь молекулярных событий, приводящая к программированной гибели клетки. [4]. С другой стороны, при развитии окислительного стресса в гепатоцитах при жировой болезни печени происходит активация транскрипционного фактора NF- κ B с последующей выработкой провоспалительных цитокинов [5]. Защитным действием при этом могут обладать ненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды, антиоксиданты, силимарин, гиполипидемические средства, глитазоны [6].

У многих больных стеатогепатоз никогда не прогрессирует до стадии развития некротически-воспалительных изменений и фиброза. Ввиду этого возникает предположение, что, помимо стеатоза (“первого толчка”), для развития стеатогепатита требуется наличие некоторых других факторов (“второго толчка”). Дополнительным толчком, способствующим повышению свободных радикалов, способных вызывать окислительный стресс и синдром цитолиза, может стать применение некоторых препаратов. Например, амиодарон накапливается в митохондриях и не только подавляет окисление жирных кислот, способствуя возникновению стеатогепатоза, но и нарушает перенос электронов в дыхательной цепи, что способствует продукции супероксид-анионов, вызывающих реакции перекисного окисления липидов и развитие стеатогепатита.

К генетическим факторам риска ЛПП относятся неблагоприятные аллельные варианты генов системы цитохрома P450, участвующие в биотрансформации многих лекарственных средств, прежде всего, молекулы *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A* и др. Для каждого из этих генов известны аллельные варианты, изменяющие активность фермента и приводящие к снижению их активности и замедлению выведения ЛС из организма пациента или повышению активности и ускорению метаболизма ЛС. При этом одновременное применение двух и более препаратов, в метаболизме которых участвует “медленный” вариант цитохрома, усугубляет риск ЛПП. Помимо субстратов, некоторые препараты могут изменять гепатотоксический потенциал других ЛС путем индукции или ингибирования отдельных подклассов ферментов цитохрома P450, что также может приводить к накоплению токсичных метаболитов. Существует международный интернет ресурс с бесплатным досту-

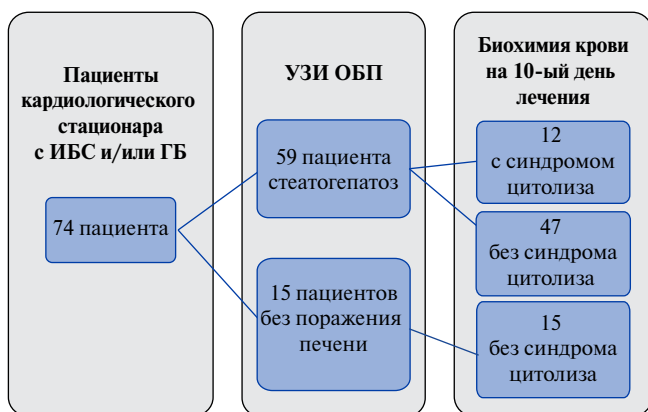


Рис. 1. Распределение по группам пациентов, вошедших в исследование.

пом www.pharmgkb.org, в котором аккумулируются и систематизируются данные исследований в области фармакогенетики, кроме того, информация об особенностях трансформации и выведения ЛС представлена в описании самого препарата.

Пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и показаниями к пожизненному применению более чем одного ЛС, а также наличием фонового процесса в печени, такого как НАЖБП, попадают в группу высокого риска ЛПП.

Цель нашего исследования — оценить клинические, биохимические и генетические факторы риска развития синдрома цитолиза гепатоцитов у пациентов с сочетанием стеатогепатоза и обострением хронической сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы

В исследование включены 74 пациента с хроническим сердечно-сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий), проходившие лечение в отделении кардиологического стационара ЦКБ СО РАН (рис. 1), имеющие стеатогепатоз, и без него. Критериями исключения являлись алкогольный анамнез, наличие вирусных гепатитов, инфаркт миокарда (на момент исследования), сахарный диабет 1 типа, кардиальный фиброз печени, онкологическая патология.

Наиболее точным диагностическим методом НАЖБП является морфологический анализ биоптата печени, однако ввиду его инвазивности нами не использовался. Существуют диагностические ультразвуковые критерии, которые широко используются при скрининге патологии печени, согласно которым происходила дифференцировка пациентов, вошедших в исследование. УЗИ-маркеры НАЖБП: повышение эхогенности и диффузная неоднородность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка, симптом затухания ультразвукового луча [7].

Таблица 1

Ассоциация фенотипических признаков в группах пациентов со стеатогепатозом и синдромом цитолиза по сравнению с пациентами без патологии печени

Признак	p-lev	
	Стеатогепатоз	Цитолиз
Возраст	0,22	0,058
Пол	0,02	0,94
Курение	0,12	0,13
ИМТ	0,01	0,056

УЗИ-критерии стеатогепатоза были выявлены у 59, у 15 пациентов патологии печени не обнаружено (рис. 1). Всем пациентам были выполнены общеклинические и биохимические анализы: определен общий холестерин и триглицериды, сахар крови, а также уровень печеночных ферментов АСТ и АЛТ при поступлении в стационар и на 10-ый день лечения. В ходе проведенного обследования в условиях стационара установлен основной и сопутствующий диагноз. Всем пациентам проводились лечебные и диагностические мероприятия в соответствии с медицинскими стандартами и рекомендациями, действующими на территории РФ.

Среди пациентов с НАЖБП у 12 выявлены гепатотоксические реакции после 10 дней лечения, выражающиеся в повышении АЛТ более чем в три раза выше верхней границы нормы. Среди пациентов с отсутствием признаков стеатогепатоза, синдрома цитолиза не отмечалось (рис. 1).

При включении в исследование пациенты были осведомлены о цели и методах исследования, о том, что отказ от участия не повлияет на дальнейшее обследование и лечение в условиях стационара. Пациенты давали письменное информированное согласие. Отказ от участия освобождал пациента от исследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Генетические исследования. Для анализа аллельных вариантов генов семейства цитохрома P450 пациента была использована лейкомаасса из венозной крови, оставшейся после стандартного биохимического теста. ДНК выделялась фенол-хлороформной экстракцией, по стандартной методике. Генотипирование проводилось в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка данных. Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для данных с непараметрическим распределением рассчитывали M — медиану и 25-й и 75-й квартили (Q25:Q75).

Таблица 2

Корреляция клинических параметров
со стеатогепатозом и цитоллизом

Сочетание патологии	N	R (Spearman)	p-level
Ожирение & жировой гепатоз	74	0,28	0,012
Ожирение & цитоллиз	74	0,11	0,31
ИБС & жировой гепатоз	74	0,18	0,11
ИБС & цитоллиз	74	-0,14	0,21
ГБ & жировой гепатоз	74	0,14	0,22
ГБ & цитоллиз	74	-0,10	0,36
СД2 & жировой гепатоз	74	0,06	0,60
СД2 & цитоллиз	74	-0,17	0,13

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3

Корреляция биохимических показателей
со стеатогепатозом и цитоллизом

Сочетание патологии	N	R (Spearman)	p-level
ОХС & жировой гепатоз	74	0,26	0,02
ОХС & цитоллиз	74	0,22	0,057
ЛПНП & жировой гепатоз	19	0,47	0,039
ЛПНП & цитоллиз	19	0,33	0,16
ЛПВП & жировой гепатоз	34	-0,15	0,39
ЛПВП & цитоллиз	34	0,02	0,87
ТГ & жировой гепатоз	74	0,38	0,00062
ТГ & цитоллиз	74	0,22	0,056
ЩФ & жировой гепатоз	8	0,24	0,55
ЩФ & цитоллиз	8	0,75	0,030
АЛТ & жировой гепатоз	74	-0,30	0,08
АЛТ & цитоллиз	74	0,56	0,00074
АСТ & жировой гепатоз	74	0,15	0,39
АСТ & цитоллиз	74	0,59	0,0004

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ЩФ — щелочная фосфатаза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

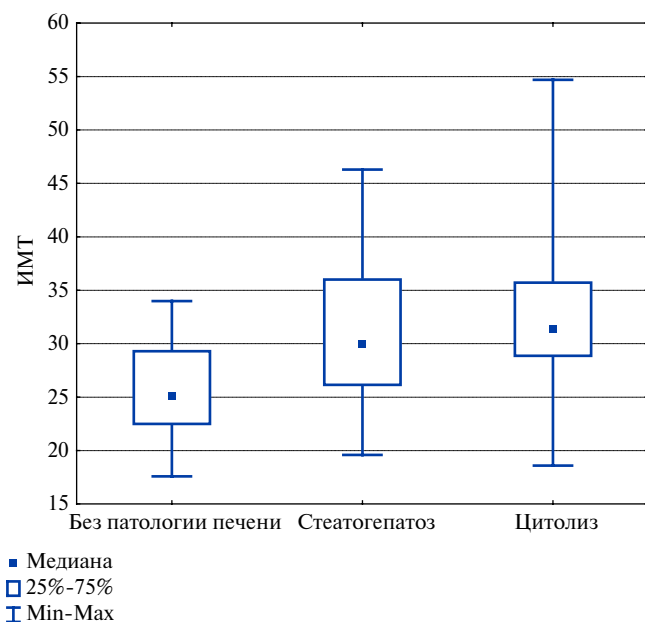


Рис. 2. Распределение ИМТ у пациентов со стеатогепатозом, с синдромом цитоллиза на фоне терапии и без патологии печени.

Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера. Расчет корреляции признаков проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и расчета отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg5.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Для всех статистических расчетов при $p\text{-value} < 0,05$ результат считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Фенотипические и клинические факторы риска синдрома цитоллиза. В исследование включено 74 пациента, 42% — мужчины, 58% — женщины, средний возраст составил 63 года, минимальный — 43, максимальный — 81 год. Возраст пациентов в группе без патологии печени был несколько выше, чем в группе с НАЖБП и цитоллизом, однако достоверных различий не наблюдалось (табл. 1). Высокий индекс массы тела (ИМТ) достоверно влиял на риск стеатогепатоза, но не на синдром цитоллиза (табл. 1, рис. 2). Положительный статус курения отметили 10 пациентов, достоверных различий по данному признаку между группами не выявлено.

Была изучена корреляция клинических параметров с помощью коэффициента корреляции Спирмена между жировым гепатозом, синдромом цитоллиза и следующими нозологиями: ИБС, ГБ, сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение. Не выявлено корреляции между возникновением

синдрома цитоллиза гепатоцитов ни с одним из перечисленных признаков (табл. 2). Наличие стеатогепатоза достоверно коррелировало только с абдоминальным ожирением ($p\text{-level} 0,012$) (табл. 2), что подтверждает ранее известные данные о влиянии массы тела пациента и абдоминального ожирения на риск неалкогольной жировой болезни печени [8].

При исследовании лабораторных данных (биохимических показателей крови), была выявлена корреляция жирового гепатоза с показателями липидного профиля: общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. У пациентов с синдромом цитоллиза не было выявлено отличий в уровне показателей липидного профиля. Синдром цитоллиза достоверно коррелировал только с трансаминазами, высокий уровень которых является одним из критериев синдрома цитоллиза (табл. 3).

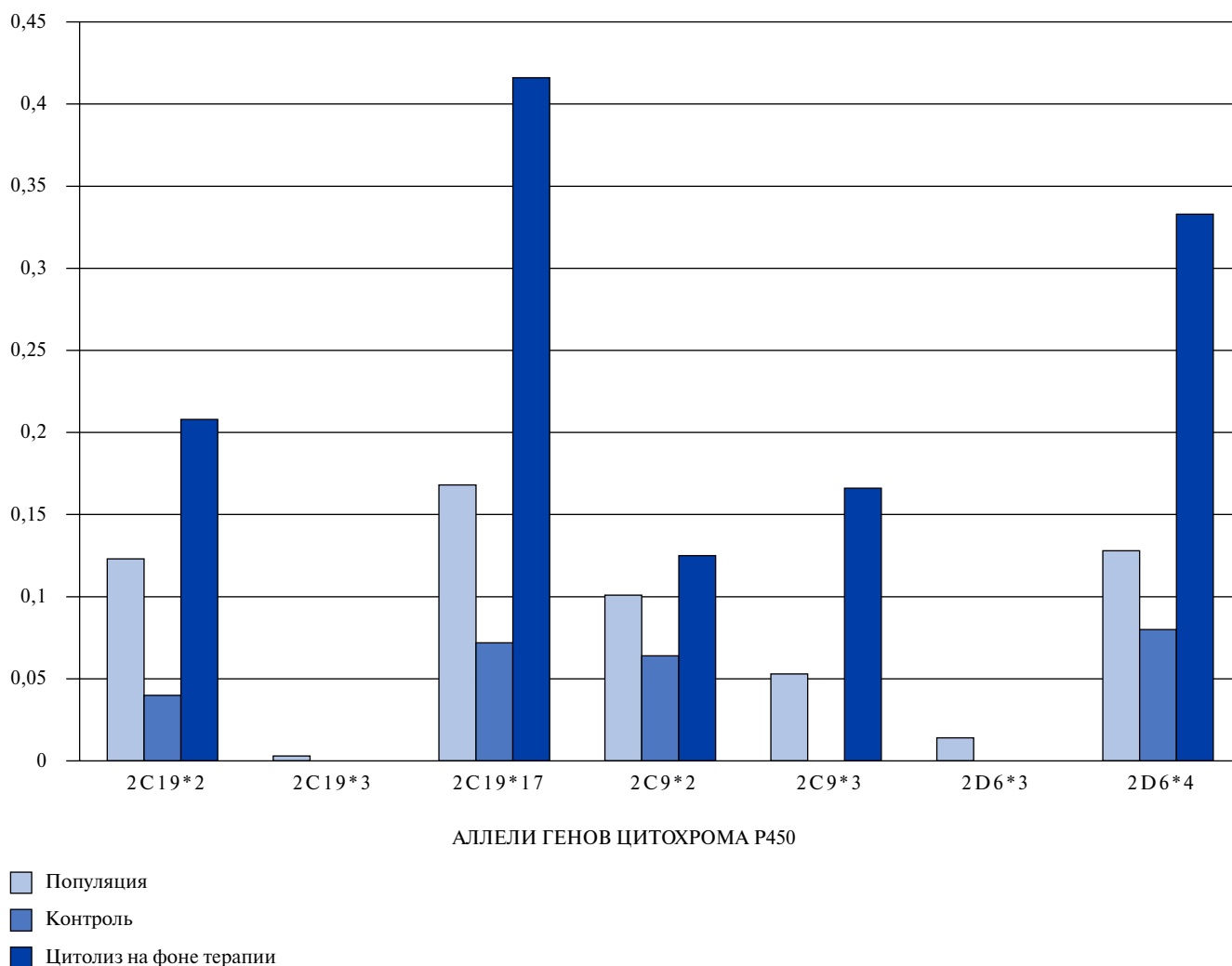


Рис. 3. Распределение частот минорных аллелей генов семейства цитохрома P450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* у пациентов в популяции, контрольной группе без осложнений терапии и с синдромом цитолиза на фоне лечения.

Наличие НАЖБП (стеатогепатоз и стеатогепатит) коррелировало с уровнем коморбидности, что может быть косвенно связано с большим количеством применяемых ЛС.

Таким образом, среди фенотипических клинических и лабораторных параметров не было выявлено факторов риска синдрома цитолиза и трансформации стеатогепатоза в стеатогепатит.

Генетические факторы риска. Генетическое разнообразие у человека — основа индивидуальных различий биотрансформации ксенобиотиков, к которым и относятся лекарственные средства.

Были проанализированы аллельные варианты генов семейства цитохрома P450 *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, связанные с изменением их активности. Вариант *1/*1 для всех цитохромов является наиболее часто встречаемым в популяции и ассоциирован с нормальной работой цитохрома. Ассоциированными с изменением активности являлись следующие аллельные варианты: *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*,

*CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* (“минорные” аллели).

В группе пациентов с синдромом цитолиза выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости “минорных” аллельных вариантов.

Наличие “минорных” аллельных вариантов не являлось фактором риска стеатогепатоза — НАЖБП без синдрома цитолиза.

Частота встречаемости “минорных” аллельных вариантов была достоверно выше в группе с синдромом цитолиза (рис. 3, табл. 4): для аллелей *CYP2C9*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* ($p < 0,01$).

В таблице 4 приведены исследованные генетические локусы (номера rs), которые определяют соответствующие частоты минорного аллеля у европеоидов по данным III фазы международного проекта 1000 геномов на основании анализа 1004 европейцев различных национальностей. Также для сравнения приведена распространенность минорных аллелей у 902 российских доноров на основании данных,

Таблица 4

**Сравнение частот минорных аллелей генов семейства цитохрома P450
по данным проекта 1000 геномов фаза III, популяционной выборки ИХБФМ (г. Новосибирск),
контрольной группе без осложнений терапии и группе с синдромом цитолиза на фоне лечения**

Ген	RS и тривиальное название аллеля		Частый аллель	Редкий аллель	Популяционный контроль		Пациенты, вошедшие в исследование		p(1)	p(2)
					1000g (1004)	ИХБФМ (902)	Контроль (62)	ЛПП (12)		
CYP2C19	rs4244285	*2	G	A	0,145	0,123	0,040 (5)	0,208 (5)	0,007	0,01
CYP2C19	rs4986893	*3	G	A	0,0146	0,003	0	0		
CYP2C19	rs12248560	*17	C	T	0,224	0,168	0,072 (9)	0,416 (10)	0,023	0,0002
CYP2C9	rs1057910	*2	A	C	0,124	0,101	0,064 (8)	0,125 (3)	0,71	0,28
CYP2C9	rs1799853	*3	C	T	0,073	0,053	0	0,166 (4)	0,00001	0,00006
CYP2D6	rs35742686	*3	T	del	0,019	0,014	0	0		
CYP2D6	rs3892097	*4	C	T	0,186	0,128	0,080 (10)	0,333 (8)	0,003	0,0002

Примечание: p(1) — при сравнении популяционной группы ИХБФМ и группы с синдромом цитолиза на фоне терапии, p(2) — при сравнении контрольной группы без осложнений и группы с синдромом цитолиза на фоне терапии.

Таблица 5

**Аллельные варианты цитохромов CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19
у пациентов с НАЖБП и синдромом цитолиза на фоне терапии**

Код пациента	Аллельные варианты цитохромов CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19						
	2C9*2	2C9*3	2D6*3	2D6*4	2C19*2	2C19*3	2C19*17
A01	C/T	A/A	A/A	G/G	A/A	G/G	C/C
A02	C/C	A/C	A/A	G/G	G/G	G/G	T/T
A03	C/T	A/C	A/A	G/A	G/G	G/G	C/C
A04	C/C	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/T
A05	C/C	C/C	A/A	G/A	G/G	G/G	T/T
A06	C/C	A/A	A/A	G/A	G/A	G/G	C/T
A07	C/C	A/A	A/A	G/A	A/A	G/G	C/C
A08	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	C/C
A09	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	T/T
A10	C/T	A/A	A/A	G/G	G/G	G/G	C/C
A11	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	C/T
A12	C/C	A/A	A/A	G/A	G/G	G/G	C/C

Примечание: выделены “минорные” генетические варианты.

предоставленных лабораторией фармакогенетики ИХБФМ (г. Новосибирск).

У каждого из 12 пациентов встретился хотя бы один неблагоприятный генетический вариант, а в 66% случаев имели сочетание 2 и более “минорных” аллелей в разных генах семейства цитохрома P450. В таблице 5, представлены конкретные выявленные “минорные” генетические варианты, ассоциированные с изменённой работой ферментов семейства цитохрома P450 у 12 пациентов с ЛПП. Сочетание 2 “минорных” аллельных вариантов в генах семейства цитохрома P450, у одного и того же пациента в группе контроля встретилось у 1 человека, у которого не отмечалось стеатогепатоза. В среднем у пациентов с цитолизом встречалось 2,5 неблагоприятных аллельных варианта, тогда как у пациентов без цитолиза на фоне терапии — 0,5 ($p < 0,001$) (рис. 4).

Сочетание нескольких неблагоприятных аллелей снижает компенсаторные возможности пациента

при повышенном количестве субстратов, которые должны подвергнуться метаболизму с помощью цитохромов семейства P450. При этом критическим может оказаться не только сочетание ЛС в листе назначения, но и применяемые пациентом БАДы без согласования с врачом, на что необходимо обращать внимание пациента. Так, экстракты гинкго билоба и травы зверобоя являются активными ингибиторами CYP2C9, с участием которого происходит метаболизм варфарина, некоторых сартанов и нестероидных противовоспалительных средств (табл. 6). У пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к снижению активности ферментов, метаболизирующих ЛС, важно учитывать не только сочетание субстратов конкретных цитохромов, но и ингибиторов данного цитохрома. У пациентов с выявленным неблагоприятным аллельным вариантом соответствующего цитохрома, по возможности, при наличии клинических показаний, необходимо

Таблица 6
Ферменты семейства цитохрома P450
и метаболизм некоторых препаратов

Фермент	Субстраты	Не субстраты (аналоги)	Ингибиторы
<i>CYP2C9</i>	НПВС варфарин, препараты сульфонилмочевины кандесартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан	ривароксабан, дабигатран, метформин, валсартан, эпросартан	амиодарон, флуконазол, миконазол, аментофлавон, вальпроевая кислота
<i>CYP2D6</i>	метопролол каптоприл трициклические антидепрессанты амитриптилин	атенолол, бисопролол, карведилол фозиноприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл	флуоксетин, пароксетин, сертралин ритонавир, тербинафин амиодарон, циметидин, целексид, кломипрамин метоклопрамид, доксорубин
<i>CYP2C19</i>	клопидогрел, омепразол, эзомепразол вориконазол	тикагрелор пантопразол	флуоксетин, пароксетин, сертралин, антиконвульсанты (вальпроаты, карбамазепин)

заменить препарат на аналогичный с другим типом метаболизма (табл. 6). Основным ферментом биотрансформации метопролола является *CYP2D6*, тогда как около 95% бисопролола метаболизируется с помощью изофермента *CYP3A4*, а *CYP2D6* играет лишь незначительную роль. Атенолол выводится почками в неизмененном виде.

Заключение

Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и фенотипическими параметрами: пол, возраст, индекс массы тела. Подтверждена поло-

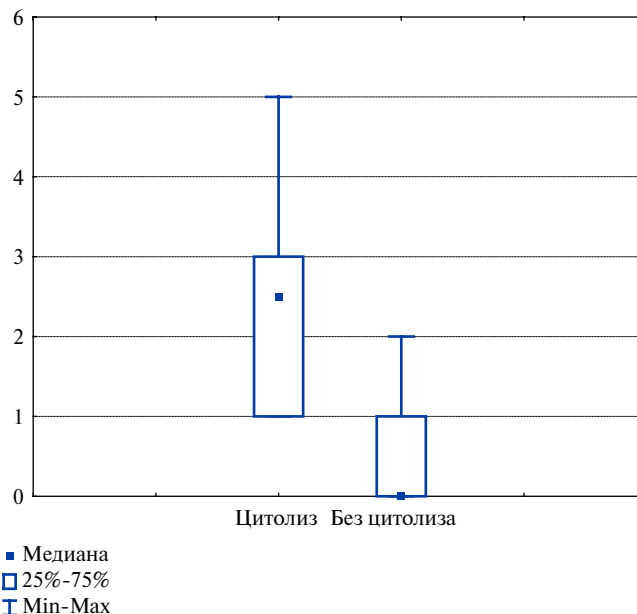


Рис. 4. Количество “минорных” аллелей генов семейства цитохрома P450 у пациентов с синдромом цитолиза и без осложнений терапии.

жительная корреляция НАЖБП с абдоминальным ожирением и ИМТ.

Не выявлено достоверной корреляции между синдромом цитолиза и клиническими и биохимическими факторами.

Присутствие минорных аллелей генов системы цитохрома P-450 — *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2C19* повышает риск цитолиза у пациентов при лечении обострений ССЗ на фоне стеатогепатоза.

Необходимы дальнейшие фармакогенетические исследования для разработки практических рекомендаций для проведения генетического тестирования пациентам из группы высокого риска ЛПП с целью выбора наиболее безопасной комбинации лекарственной терапии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mengoli M, Parmeggiani D, Mengoli MC. Drug-induced hepatotoxicity: clinical and biochemical features of 26 patients and a review of the literature. *Recent Prog Med*. 2011;Jun;102(6):253-60. doi:10.1701/893.9843.
- Van Wagner LB, Rinella ME. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2016;Jun;15(2):75-85. doi:10.1007/s11901-016-0295-9.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;7(2):234-8. doi:10.1016/j.cgh.2008.11.005.
- Cazanave S, Gores G. Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipooapoptosis. *Clin Lipidol*. 2010;5(1):71-85 doi:10.2217/clp.09.85.
- Kodama Y, Brenner DA. C-Jun N-terminal kinase signaling in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: multiple roles in multiple steps. *Hepatology*. 2009;49(1):6-8. doi:10.1002/hep.22710.
- Shulpekova YuO. Pathogenic role of lipids in non-alcoholic fatty liver disease. *RJGHC*. 2012; 22(1):45-56. (In Russ.) Шульпекова Ю. О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени. *РЖГК*. 2012;22(1):45-56.
- Introduction to Hepatology: a guide. Schiff YR, Sorrel MF, Maddrey US. A translation from English. Ed. Ivashkin VT, Bauerova AO, Maevskaya MV. 2011. 704 p. (In Russ.) Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С.; Пер. с англ.; под ред. Ивашкина В.Т., Буеверова А.О., Маевской М.В. Введение в гепатологию: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011 704с. ISBN 978-5-9704-1969-4.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association RJGHC. 2016;26(2):24-42 (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГК*. 2016;26(2):24-42.