

- тита среди детей Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2009;2:122-123.
12. Голикова О.А., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б., Приходько О.Б. Распространенность респираторной аллергии и атопического дерматита у школьников республики Саха (Якутия), проживающих в разных экологических условиях. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011;42:44-47.
 13. Шамов Б.А., Сафиуллина И.Г., Бешимова А.Б. Распространенность симптомов атопического дерматита и их взаимосвязь с респираторной аллергией у детей младшего школьного возраста. 2013;94(1):55-59.
 14. Тренева М.С., Муньлит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А.Н. Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014;93(3):11-14.
 15. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С., Николаева К.С., Суркова М.В., Невская О.В. Распространенность астмоподобных симптомов и аллергических заболеваний среди детей дошкольного возраста и факторы риска их развития. Российский аллергологический журнал. 2017;1:41-46.
 16. Стандартизованное эпидемиологическое исследование аллергических заболеваний у детей (адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (ISAAC) в России) / С.М. Гавалов, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, Т.А. Филатова, И.Б. Резник. Методическое пособие для врачей. М., 1998, 30 с.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *PNPLA3* (*RS738409*), *TM6SF2* (*RS58542926*), *MBOAT7* (*RS641738*), КАК СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОПАТОЛОГИИ ПРИ ЖИРОВОМ ГЕПАТОЗЕ

Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Иванова Е.Б.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (Красноярск)

FEATURES OF GENES *PNPLA3* (*RS738409*), *TM6SF2* (*RS58542926*), *MBOAT7* (*RS641738*), AS A WAY TO DIAGNOSE IMMUNOPATHOLOGY IN FATTY HEPATOSIS

Moskalenko O.L., Smirnova O.V., Kasparov E.V., Ivanova E.B.

Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North» (Krasnoyarsk)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, предраковым заболеванием печени, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. НЖБП часто встречается у пациентов с метаболическим синдромом, не употребляющих алкоголь, характеризуется воспалительными изменениями и фиброзом структуры печени, имеет высокий риск прогресси-

рования с развитием стеатогепатита, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Прогрессирование заболевания и развитие онкопроцесса зависит от функционирования иммунной системы и генотипа человека. Роль полиморфизма генов в развитии иммунитета при жировом гепатозе до конца не изучена. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение особенностей полиморфизма генов *PNPLA3* (*rs738409*), *TM6SF2* (*rs58542926*),

MBOAT7 (rs641738) при жировом гепатозе, по данным литературы.

По данным ВОЗ, за последние 20 лет во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа заболеваний печени. Среди них НЖБП - хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жира и включающее в себя спектр клинико-морфологических понятий: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени [7].

НЖБП характеризуется высокой распространенностью среди населения РФ. НЖБП - фактор риска ССЗ, у большинства больных протекает бессимптомно или малосимптомно. Выявление заболевания происходит случайно при УЗИ и повышении активности трансаминаз во время обследования пациентов, которые в момент обращения не предъявляют никаких жалоб, связанных с патологией печени. Не вызывает также сомнения, что НЖБП - общетерапевтическая проблема, к исследованию и лечению которой должны быть подключены не только гепатологи и гастроэнтерологи, но и кардиологи и терапевты, врачи общей практики [6].

Общая распространенность НЖБП в популяции колеблется от 10 до 40%, частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет 2-4% [1], при этом высокая встречаемость была зарегистрирована у первичных или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ пациентов вне зависимости от причины обращения [5].

Следует отметить, что главная особенность НЖБП - это отсутствие симптомов, болезнь часто выявляется случайно, на основании лабораторных или инструментальных тестов. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением НЖБП встречается от 70 до 100%, у данной группы больных стеатогепатит встречается в 50% случаев, а у каждого шестого в сочетании с СД 2-го типа - цирроз печени [8].

Клиника стертая и диагностируется на поздних стадиях болезни - фиброза и цирроза печени. В связи с этим, важна ранняя диагностика жирового гепатоза, при этом важная роль отводится генетическим факторам в прогрессировании данного заболевания. «Золотым» стандартом является биопсия печени, однако учитывая инвазивность процедуры и возможность разви-

тия ранних и поздних осложнений, требуется поиск других методов исследования для диагностики. Таким образом, возрастает роль эластометрии и МРТ в определении количества жира в гепатоцитах. Известно влияние следующих генов PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 на развитие стеатоза, фиброза и канцерогенеза при НЖБП. Следовательно, ранняя диагностика жирового гепатоза у больных с использованием эластометрии и МРТ и учетом генетических предикторов позволит осуществить персонализированный подход в лечении пациентов.

Предикторами высокого риска прогрессирования НЖБП с развитием гепатита и фиброза являются: возраст старше 45 лет, женский пол, ИМТ более 28 кг/м², постоянное увеличение уровня АЛТ более 2 норм, уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, индекс ИР (НОМА-IR) более 5. Наличие 2 и более критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени [4].

Объективного метода дифференциальной диагностики НЖБП с алкогольной болезнью печени не существует. Требуют уточнения группы риска НЖБП и разработка диагностического алгоритма. Актуален вопрос выбора оптимального метода неинвазивной оценки стеатоза, неалкогольного стеатогепатита и фиброза. Решение всех перечисленных проблем может быть достигнуто в ходе масштабных многоцентровых РКИ, включающих обязательную биопсию печени, а также последующего их мета-анализа [3].

Следует учитывать, что при отсутствии своевременной адекватной коррекции обменных и воспалительных нарушений в печени, прогрессирует процесс активного фиброгенеза, вплоть до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

При НЖБП выделяют следующие основные патофизиологические механизмы: развитие инсулинорезистентности, дислипидемии с нарушением профиля гормонов, регулирующих жировой и углеводный обмена [12]. Значительную роль в патогенезе НЖБП отводят полиморфизму генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов [11]:

1. mi RNA-10b регулирует накопление липидов и уровень триглицеридов в культуре кле-

ток L02, подавляя синтез альфа-рецепторов; PPAR-альфа активирует гены ферментов окисления свободных жирных кислот и подавляет их транспорт в гепатоциты. Блокада этих рецепторов скорее всего и служит причиной развития стеатоза [Zheng Lin, 2010];

2. Полиморфизм генов EN PP1\PC-1Lys 121 GLN et IRS-1Gly 972 Arg\ – маркер повышенного риска фиброза и более злокачественного течения болезни [Dongiovanni P., 2010];

3. Полиморфизм гена PN PLA 3, кодирующего синтез белка адипонутрина, приводящий к снижению активности триацилглицеролгидролаз и увеличению концентрации триглицеридов за счет снижения диглицеридов;

4. Полиморфизм гена MTP-493 G\T, кодирующего белок переносчик триглицеридов в аполипопротеины очень низкой плотности, ведущий к нарушению утилизации липидов из клеток печени [10, 13].

Найдены генетические факторы риска развития и прогрессирования НЖБП. Доказано участие гена PNPLA3/148M в формировании цирроза и первичного рака печени. Полиморфизм этого гена является предиктором прогрессирующего течения НЖБП и основным фактором риска трансформации НАЖБП в цирроз.

Молекулярно-генетические исследования показали наличие полиморфизма гена PNPLA3/148M при агрессивном течении заболевания. Наличие стеатогепатита ассоциируется с появлением полиморфизма IRS1, ответственного за повышенный риск развития фиброза, а также PPAR - альфа, блокада которого вызывает стеатоз. Показано влияние генетической изменчивости PNPLA3/148M на развитие первичного рака печени у пациентов с НЖБП без цирроза. Большой практический интерес представляют полученные недавно данные о значении в оценке воспалительного процесса печени интерлейкина 28B (IL28B) и PNPLA3/148M. При выявлении IL28B rs12979860 генотипа CC и PNPLA3 выраженность некротических и воспалительных процессов превышает в 4 раза контроль независимо от других факторов. Выявлена прямая значимая связь с выраженностью фиброза на поздних стадиях. Совместное определение IL28B и PNPLA3 позволяет прогнозировать развитие некротических и воспалительных про-

цессов (с исходом в цирроз и первичный рак печени) [9, 7].

При НЖБП жировая ткань находится в условиях персистирующего воспаления, которое сопровождается повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, находящимися в ней макрофагами. Среди этих цитокинов следует отметить роль фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), который снижает секрецию адипонектина, адипокина, обладающего противовоспалительными свойствами [9].

Проведенные многочисленные исследования доказали, роль гена PNPLA3 – в развитии стеатоза печени, TM6SF2 – фиброза печени, MBOAT7 – рака печени [7].

Заключение: Повышение числа больных с НЖБП является растущей проблемой общемирового масштаба, тесно связанной с эпидемией ожирения, несмотря на успехи последних лет в исследовании патогенеза, диагностики и лечения. В связи с отсутствием надежных неинвазивных методов диагностики и отсутствием настороженности у врачей, у большинства пациентов заболевание не диагностируется своевременно. В связи с этим существует острая необходимость в разработке эффективных методов профилактики, диагностики и лечения НЖБП [2]. Учитывая тяжесть последствий данного заболевания в настоящее время большая роль отводится генотипированию, для того чтобы персонифицированно спрогнозировать будущее клиническое течение. Роль всех генов в прогнозе НЖБП до конца не определена, однако по данным многочисленных исследований известно влияние следующих полиморфизмов генов PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 на развитие стеатоза, фиброза и канцерогенеза при НЖБП и может использоваться в качестве дополнительного способа диагностики иммунопатологии при данной болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Жировой гепатоз: факторы риска и перспективы терапии. С.Н. Мехтиев, С.М. Захаренко, Е.Н. Зиновьева. Лечение и профилактика. 2012. № 2(3). С. 6-11.
2. Стародубова А.В. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени. Архивъ внутренней медицины. № 5(19). 2014. С. 10-20.

3. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р. и др. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. № 7. С. 33-39.
4. Обзор международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 11 (135). С. 76-83.
5. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. Цуканов В.В., Юркина А.С., Ушакова Т.А., Блинов Д.В. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016. Т. 9. № 2. С. 17-27.
6. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Лечащий врач. 2010. № 5. С. 57.
7. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Liu Y.L, Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D. et al. Nat Commun. 2014 Jun 30;5:4309. doi: 10.1038/ncomms5309.
8. Черкашина Е.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени. Медицинский совет. 2015. №4. С 67-70.
9. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Некрасова Т.П. и др. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 3. С. 41-51.
10. Use of noninvasive markers to predict advanced fibrosis/cirrhosis in severe obesity. de Cleve R, Duarte LF, Crenitte MRF, de Oliveira CPM, Pajeccki D, Santo MA. Surg Obes Relat Dis. 2016 May;12(4):862-867. doi: 10.1016/j.soard.2015.11.011.
11. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В. и др. Российский медицинский журнал. 2010. №28. С. 1742.
12. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-слественный континуум. Современная онкология. 2009. № 1. С. 39.
13. Семендяева М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема. Клиническая практика №2. 2012. С. 71-80.
14. Факторы риска неалкогольной жировой болезни печени. Москаленко О.Л., Смирнова О.В., Каспаров Э.В. В книге: Наука, промышленность, экология Тезисы докладов VII Молодежной школы-конференции. Редколлегия: В.Г. Пахомова, О.В. Крюкова, Е.М. Мошкина. 2017. С. 28.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЕЛКОВОГО И АНТИГЕННОГО ПРОФИЛЕЙ ПРЕПАРАТОВ АЛЛЕРГЕНОВ.

Невская Л.В., Лавренчик Е.А., Вдовиченко М.В., Жданова М.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE PROTEIN AND ANTIGENIC PROFILES OF ALLERGENS.

Nevskaya L.V., Lavrenchik E.I., Vdovichenko M.V., Zhdanova M.Y.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Среди актуальных разделов современной медицины аллергология представляет проблему глобального значения. Специалисты в области аллергологии во всем мире отмеча-

ют большой рост числа людей, страдающими аллергическими заболеваниями. По данным экспертов ВОЗ у 25% населения земного шара диагностируются аллергические заболевания.