

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

С.С. Слепцова, А.Е. Ефимов, Х.А. Куртанов

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА I148M ГЕНА PNPLA3 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В, С

УДК 616.36-002

В статье представлен обзор результатов исследований ряда авторов, касающийся связи между полиморфизмом I148M гена PNPLA3 и стеатозом, фиброзом, раком печени у пациентов с хроническим гепатитом В и С.

Ключевые слова: полиморфизм I148M, ген PNPLA3, адипонутрин, хронические вирусные гепатиты В, С, стеатоз и фиброз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

The article presents an overview of the results of research by a number of authors concerning the relationship between I148M polymorphism of gene PNPLA3 variant and steatosis, fibrosis, liver cancer in patients with chronic hepatitis B and C.

Keywords: polymorphism I148M, gene PNPLA3, adiponutrin, chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, steatosis, fibrosis, hepatocellular carcinoma.

Введение. В настоящее время в мире более 350 млн. чел. хронически инфицированы вирусом гепатита В и около 1 млн. ежегодно умирает от последствий заболевания. Приблизительно 130-170 млн. чел. инфицированы вирусом гепатита С [3].

В Российской Федерации вирусные гепатиты В и С широко распространены, общее число больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) и HBsAg-носителей составляет около 5 млн. чел., число больных хроническим гепатитом С (ХГС) и носителей вируса гепатита С – не менее 2 млн. [3].

Республика Саха (Якутия) считается гиперэндемичным регионом Российской Федерации по распространенности гемоконтактных вирусных гепатитов В, С и D [4]. Уровень регистрации хронических вирусных гепатитов не имеет тенденции к снижению, показатель пораженности в 2011 г. составил 1502,5 на 100 тыс. населения и является, по данным Референс-центра по надзору за вирусными гепатитами, самым высоким в Российской Федерации. По данным регистра «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)» за 2016 г., на учете состоят 14 391 чел. (без учета носителей вируса гепатита В – 570 чел.), из них с хроническим гепатитом В – 6404, С – 6224, D – 889, микст – 821, неуточненной этиологии – 57. С циррозом печени

вирусной этиологии на учете состоят 544 пациента, с первичным раком печени – 59 чел.

Первые генетические исследования в патологии заболеваний печени. Считается, что дополнительными факторами повреждения печени при ХГВ и ХГС являются такие патологические состояния, как абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром, ведущие к стеатозу печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени.

Установлено, что содержание жира в печени определяется не только образом жизни и наличием факторов риска, но и генетическими факторами.

Первые исследования генетических полиморфизмов в прогрессировании заболеваний печени проведены в 2008 г. Romeo S. с соавторами [15], которые выявили, что полиморфизм I148M гена PNPLA3 имеет тесную связь с развитием стеатоза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). С тех пор проведено большое количество исследований связи между полиморфизмом I148M и заболеваниями печени [10].

Функция и характеристика гена PNPLA3. Считается, что ген PNPLA3, расположенный на длинном плече хромосомы 22q13.31, экспрессируется в мембранах гепатоцитов и отвечает за внутрипеченочный липидный обмен путем кодирования синтеза адипонутрина – белка, регулирующего активность триацилглицероллипазы в адипоцитах [24].

Полиморфизм I148M заключается в замене последовательности от цитозина на гуанин. Это в свою очередь

ведет к замене аминокислоты изолейцина на метионин в остатке 148, что приводит к нарушению механизма липидного обмена в печени.

Существует несколько гипотез действия полиморфизма I148M:

1. Мутантный адипонутрин снижает активность триацилглицеролгидролаз, тем самым снижается гидролиз триглицеридов и увеличивается их концентрация в клетках печени [21].

2. Происходит накопление свободных жирных кислот в гепатоцитах, что ведет к развитию оксидативного стресса, вследствие этого происходит прямое цитопатическое действие на клетки печени [16].

3. Замещение аминокислот влечет за собой повышение активности ацилтрансферазы, что приводит к увеличению синтеза триглицеридов [5].

4. Адипонутрин влияет на дифференцировку адипоцитов (жировых клеток) посредством активации рецептора PPAR-γ [16].

Влияние полиморфизма I148M на прогрессирование ХГС. Поскольку полиморфизм I148M был распознан как генетическая детерминанта развития стеатоза печени у пациентов с неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени, было высказано предположение, что этот полиморфизм также связан со стеатозом и прогрессированием фиброза у пациентов с ХГС [14].

Распространенность стеатоза печени у больных ХГС колеблется от 35 до 81% и сопряжена с прогрессированием фиброза печени, неэффективностью противовирусной терапии, а также развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [10, 1]. К возможным факторам риска развития стеатоза у

СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского СВФУ им. М.К. Аммосова, sssleptsova@yandex.ru; **ЕФИМОВ Александр Егорович** – аспирант МИ СВФУ; **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., в.р.и.о. гл.н.с. – руководитель отдела Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, hariton_kurtanov@mail.ru.

больных ХГС относят ожирение, гиперлипидемию и инсулинорезистентность, а также прямое цитопатическое действие вируса [29]. В сумме данные факторы риска в сочетании с predisposing факторами самого организма приводят к возникновению стеатоза у больных ХГС. Также степень развития стеатоза зависит от генотипа вируса. При хронической HCV-инфекции, вызванной 3a генотипом вируса, стеатоз печени встречается достоверно чаще (почти в 2 раза), чем при 1b генотипе HCV [2].

В 2011 г. Valenti и др. впервые сообщили о возможной ассоциации между полиморфизмом *I148M* и ХГС [19]. При исследовании двух независимых групп больных с ХГС было обнаружено, что полиморфизм гена *I148M* связан с развитием не только стеатогепатита, но и фиброза печени у данных больных.

Также и другие авторы сообщили, что полиморфизм *I148M* является фактором риска развития и прогрессирования стеатоза и фиброза печени у пациентов с ХГС [26, 18].

Влияние полиморфизма *I148M* на прогрессирование ХГВ. Распространенность стеатоза печени при ХГВ составляет, по данным различных авторов, от 27 до 51% [11], и до конца его роль в прогрессировании фиброза и цирроза печени у данных больных не определена [9]. Все же некоторые авторы утверждают, что стеатоз печени влияет на развитие фиброза и прогрессирование ХГВ [17].

Но способствуют ли генетические факторы развитию стеатоза и фиброза у больных ХГВ, пока неизвестно, хотя есть сообщения, что полиморфизм *I148M* является независимым предиктором тяжелого стеатоза у пациентов с ХГВ [20]. Есть работы, где авторы не рассматривают генетическую ассоциацию между полиморфизмом *I148M* и стеатозом у пациентов с ХГВ [12]. Данные о влиянии полиморфизма

I148M на течение и прогрессирование ХВГ-Дельта на сегодняшний день отсутствуют. Гипотетический механизм влияния полиморфизма *I148M* на прогрессирование ХГС и ХГВ в комплексе с различными факторами риска представлен на рисунке.

Полиморфизм *I148M* и аллель G. Обнаружено, что гомозиготность *I148M* по рецессивному аллелю G ассоциируется с наиболее высоким риском развития стеатоза и тяжелого фиброза печени и у больных НАЖБП, в том числе и у больных ХГС и ХГВ [24, 26, 18].

Влияние полиморфизма *I148M* на устойчивый вирусологический ответ (УВО). В раннем исследовании Valenti с соавт. сообщили, что пациенты с ХГС в сочетании с фиброзом (генотип вируса 1 и 4), являющиеся носителями полиморфизма *I148M*, реже достигали УВО [19], другие же не наблюдали ассоциации между полиморфизмом *I148M* и уровнем УВО [6]. Возможно, что причиной низкого УВО при противовирусной терапии (ПВТ) является стеатоз, опосредованный метаболическими, а не генетическими факторами [6]. Однако влияние полиморфизма *I148M* на уровень УВО до сих пор остается спорным и должен быть изучен в будущих исследованиях.

Влияние полиморфизма *I148M* на развитие и прогрессирование гепатоцеллюлярной карциномы. В своем первом исследовании Valenti и соавт. продемонстрировали связь полиморфизма *I148M* с развитием рака печени [19], которая была подтверждена ими позже [25], также подтверждена и другими авторами [28, 8]. Сообщения указывают на важную роль полиморфизма *I148M* в развитии и прогрессировании ГЦК при различных заболеваниях печени, в том числе у пациентов с ХГВ и ХГС.

Таким образом, у носителей полиморфизма *I148M* имеется предраспо-

ложенность к ГЦК, причем рак печени не зависит от степени выраженности стеатоза и цирроза печени, развиваясь на ранних стадиях заболеваний печени, в том числе при ХГС. Также полиморфизм *I148M* влияет на быстрое прогрессирование рака и низкую выживаемость пациентов с ГЦК [25].

Влияние полиморфизма *I148M* на эффективность трансплантации печени. ХГС является наиболее частой причиной трансплантации печени в западных странах [7].

Ряд исследований продемонстрировали, что наличие полиморфизма *I148M* у доноров и у реципиентов влияет на результаты трансплантации печени у больных ХГС, в частности – вызывает частое развитие посттрансплантационных метаболических нарушений, сахарного диабета, стеатоза и фиброза печени, ретрансплантацию печени, высокую частоту летальных случаев [13, 22].

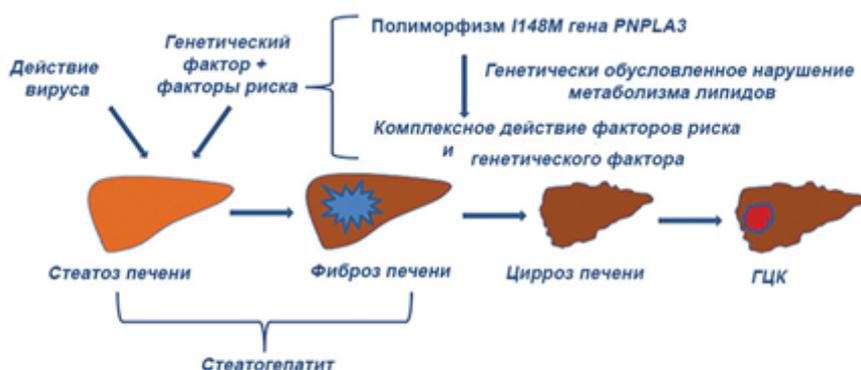
Полиморфизм *I148M* и этническая предрасположенность. Частота аллеля G полиморфизма *I148M* варьирует в зависимости от этнической принадлежности. В ранних исследованиях наибольшая распространенность отмечена среди латиноамериканцев (49%), приблизительная частота гомозигот составляет 25%. Среди населения Италии частота гомозигот по аллелю G составляет приблизительно 10% (8-14%), в Германии частота гомозигот ниже – 5,5% [27]. Среди азиатской популяции частота аллеля G, в связи с недостаточным количеством качественных исследований, на данный момент неизвестна [26].

Полиморфизм *I148M* и другие факторы риска

Считается, что наличие полиморфизма *I148M* в комплексе с факторами риска, такими как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, нарушение углеводного обмена, употребление алкоголя, ведет к более быстрому прогрессированию стеатоза, фиброза и цирроза печени [23].

Maskawy A.M. и соавт. [18] показали, что полиморфизм *I148M* не связан с наличием таких факторов риска, как возраст, пол, ИМТ, уровень общего холестерина и триглицеридов, но выявили значительную ассоциацию с показателями аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и вирусной нагрузкой у больных ХГС.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований



Гипотетический механизм влияния полиморфизма *I148M* на прогрессирование ХГС и ХГВ в комплексе с различными факторами риска [10]

указывают на значительную ассоциацию полиморфизма *I148M* с выраженностью и прогрессированием стеатоза, фиброза и рака печени у больных ХГВ и ХГС, исходы трансплантации печени зависят от наличия полиморфизма *I148M* как у доноров, так и у реципиентов. Обнаружено, что частота полиморфизма *I148M* варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Также выявлена связь полиморфизма *I148M* с уровнем АЛТ, АСТ, ГГТ в периферической крови, однако ассоциации полиморфизма *I148M* с возрастом, полом, ИМТ, уровнем общего холестерина и триглицеридов не отмечено.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: механизмы развития и роль в прогрессировании поражений печени / Д.Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. – 2005. – №1. – С. 25-28.
2. Abdurakhmanov D.T. Steatosis of the liver in chronic hepatitis C: mechanisms of development and role in the progression of liver damage / D.T. Abdurakhmanov // Clinical hepatology. – 2005. – №1. – P. 25-28.
3. Влияние стеатоза печени на эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С [Электронный ресурс] / А.В. Целиковский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7387> (дата обращения: 19.04.2017).
4. The effect of liver steatosis on the effectiveness of combined antiviral therapy of chronic hepatitis C / A.V. Tselikovskiy [et al.] // Modern problems of science and education. – 2012. – №6. – URL: <http://science-education.ru/en/article/view?id=7387> (reference date: April 19, 2017).
5. Жданов К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.
6. Zhdanov K.V. Viral hepatitis / K.V. Zhdanov, Yu.V. Lobzin, D.A. Gusev, K.V. Kozlov. – SPb.: Folio, 2011. – 304 p.
7. Слепцова С.С. Роль вирусных гепатитов в развитии первичного рака печени в Якутии / С.С. Слепцова, А.Г. Рахманова, В.В. Шаройко // Инфекционные болезни. – 2015. – №3. – С.76-82.
8. Sleptsova S.S. The role of viral hepatitis in the development of primary liver cancer in Yakutia / S.S. Sleptsova, A.G. Rakhmanova, V.V. Sharoiko // Infectious diseases. – 2015. – №3. – P. 76-82.
9. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase / M. Kumari [et al.] // Cell Metab. – 2012. – Vol. 12. – №5. – P. 691-702.
10. Aghemo A. Understanding the role of *PNPLA3* genetic variants in patients with chronic hepatitis C infection // Dig Dis Sci. – 2012. – Vol. 57. – №8. – P. 1977-1979.
11. Akamatsu N. Liver transplantation and hepatitis C [Электронный ресурс] / N. Akamatsu, Y. Sugawara // Int J Hepatol. – 2012. – Vol. 2012. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/686135> (дата обращения: 24.04.2017).
12. Association between *PNPLA3* rs738409 polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: an updated meta-analysis / L. Zhang [et al.] // Genes & Genomics. – 2016. – Vol. 38. – №9. – P.831-839.
13. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance / G. Marchesini [et al.] // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 107. – P.450-455.
14. Association between *PNPLA3* *I148M* Variant With Chronic Viral Hepatitis, Autoimmune Liver Diseases and Outcomes of Liver Transplantation [Электронный ресурс] / N. Geng [et al.] // Hepatitis Monthly. – 2015. – Vol. 15. – №4. – URL: http://hepatmon.com/?page=article&article_id=26459 (дата обращения: 21.01.2017).
15. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology / Brunt E.M. // Semin. Liver Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3-16.
16. Correlation between patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene polymorphisms and liver cirrhosis in a chinese han population with chronic hepatitis B [Электронный ресурс] / J. Tong [et al.] // Hepat Mon. – 2014. – Vol. 14. – №8. – URL: http://hepatmon.com/?page=article&article_id=18943 (дата обращения: 08.04.2017).
17. Donor *PNPLA3* rs738409 genotype affects fibrosis progression in liver transplantation for hepatitis C / W. Dunn [et al.] // Hepatology. – 2014. – Vol. 59. – №2. – P. 453-460.
18. Genetic polymorphisms of IL28B and *PNPLA3* are predictive for HCV related rapid fibrosis progression and identify patients who require urgent antiviral treatment with new regimens / N. Tamaki [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – №9. – P. 1-12.
19. Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo [et al.] // Nat. Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 1461-1465.
20. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P. Dongiovanni [et al.] // Gut. – 2010. – №59. – P. 267-73.
21. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection / S. Petta [et al.] // Liver Int. – 2011. – Vol. 31. – №4. – P. 507-515.
22. Mackaway A. M. H. Patatin-like phospholipase domain containing-3 gene (*PNPLA3*) *I148M* polymorphism and liver damage in chronic hepatitis C Egyptian patients / A. M. H. Mackaway, M. E. H. Badawi, O. Megahed // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2015. – Vol. 16. – №4. – P. 333-441.
23. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 *I148M* polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C / L. Valenti [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – №3. – P.791-799.
24. Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing 3 *I148M* Variant Is Associated with Liver Steatosis and Fat Distribution in Chronic Hepatitis B / R. Zampino [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2015. – Vol. 60. – №10. – P.3005-3010.
25. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (*PNPLA3*) *I148M* (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro / C. Pirazzi [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – №6. – P.1276-1282.
26. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409-G in recipients of liver transplants is a risk factor for graft steatosis / A. Finkenstedt [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 11. – №12. – P. 1667-1672.
27. *PNPLA3* *I148M* genetic variant associates with insulin resistance and baseline viral load in HCV genotype 2 but not in genotype 3 infection / K. Rembeck [et al.] // BMC Med Genet. – 2012. – Vol. 13. – №1. – P. 1.
28. *PNPLA3* *I148M* polymorphism and progressive liver disease / P. Dongiovanni [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 19. – №41. – P. 6969-6978.
29. *PNPLA3* *I148M* Polymorphism, Clinical Presentation, and Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma [Электронный ресурс] / L. Valenti [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – №10. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075982> (дата обращения: 22.01.2017).
30. *PNPLA3* rs738409 Polymorphism Associated with Hepatic Steatosis and Advanced Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus: A Meta-Analysis. / J.-H. Fan [et al.] // Gut and Liver. – 2016. – Vol. 10. – №3. – P. 456-63.
31. Rembeck K. Impact of IL28B, ITPA and *PNPLA3* genetic variants on therapeutic outcome and progression of hepatitis C virus infection / K. Rembeck, M. Lagging // Pharmacogenomics. – 2015. – Vol. 16. – №10. – P. 1179-1188.
32. Significant Association Between Adiponutrin and Hepatocellular Carcinoma Risk [Электронный ресурс] / H.-G. Li [et al.] // Medicine. – 2015. – Vol. 94. – №45. – URL: <http://journals.lww.com/md-journal/page/results.aspx?txtkeywords=e2019> (дата обращения: 08.04.2017).
33. Yoon E.J. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis / E.J. Yoon, Hu. Ke-Qin // Int. J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 3. – №3. – P.53-56.