

М. А. Устюжанина, О. П. Ковтун

## ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОГЕННЫХ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Уральский государственный медицинский университет  
г. Екатеринбург

### Аннотация

В статье приводятся современные сведения о вкладе генетической составляющей на формирование дислипидемий и избыточной массы тела у детей и взрослых, систематизированы нутригенетические данные о роли хорошо изученных полиморфизмов на обмен веществ.

**Ключевые слова:** дети, дислипидемия, полиморфизм генов.

Последние достижения в области генетического картирования для сложных мультифакториальных заболеваний, таких как ожирение и дислипидемия, позволяют оценивать вклад множества генов и их «взаимодействие» с окружающей средой. Указанная причинно-следственная связь является главным звеном патогенеза, и именно на нее необходимо воздействовать для достижения наилучших результатов профилактики и лечения. На липидный профиль могут влиять как генетическая предрасположенность организма, так и факторы образа жизни, включая диету. Поэтому одинаковые изменения в рационе питания могут повлиять на людей по-разному, в зависимости от их генотипа. Диетические рекомендации с учетом генотипа будут более эффективны.

При некоторых редких формах многогенной наследственной дислипидемии, таких как мутация рецептора к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В (АпоВ), (АпоВ R3500Q (G>A)), необходимо рекомендовать диету с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина [14], при другом редком генетическом заболевании, включающем гиперабсорбцию в кишечнике растительных станолов, следует избегать маргарина, их содержащего [17].

Однако в настоящее время не существует экспертного руководства по использованию информации о наиболее распространенных генетических полиморфизмах в диетологической практике у взрослых и тем более у детей, хотя исследования в этой области ведутся уже не один десяток лет. Большинство существующих рекомендаций основывается на изме-

нении потребления общего количества жиров, насыщенных, полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Чтобы регулировать взаимодействие генов и диеты, в некоторых случаях необходимо изменять соотношение поступления углеводов и белков в организм, рекомендовать вид и интенсивность физических нагрузок. Мы приводим последние данные о влиянии некоторых хорошо изученных полиморфизмов на липидный обмен.

### Полиморфизм гена АРОЕ.

Ген АРОЕ (Cys112Arg, Arg158Cys) кодирует аполипопротеин Е (АпоЕ). Являясь лигандами для многочисленных рецепторов липопротеинов, АпоЕ вовлечен в процессы метаболизма хиломикронов, синтеза, выделения и обратного захвата ЛПНП [19]. Существует три изоформы гена АпоЕ (Е2, Е3 и Е4), которые кодируются тремя разными аллелями. Самой распространенной в популяции является аллель Е3, которая не связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Аллель Е2 ( $e^2/e^2$ ,  $e^2/e^3$ ) отличается от Е3 ( $e^3/e^3$ ,  $e^2/e^4$ ) заменой аргинина на цистеин в положении 158, а Е4 ( $e^3/e^4$ ,  $e^4/e^4$ ) отличается от Е3 заменой цистеина на аргинин в положении 112. Согласно метаанализу Song et al., риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в группе носителей изоформы апоЕ4 ( $e^3/e^4$ ,  $e^4/e^4$ ), по сравнению с апоЕ3 ( $e^3/e^3$ ), повышается на 40-50%, отношение шансов (ОШ) = 1,42, при этом носительство изоформы апоЕ2 ( $e^2/e^2$ ,  $e^2/e^3$ ) не влияет на риски развития ССЗ (ОШ=0,98), по свидетельству других авторов, риск на 20% ниже [7]. В 2004 году

## Полиморфизм гена АпоЕ

Генотипы	Аро Е2		АроЕ3		АроЕ4	
Частота аллелей в популяции, % [21]	2/2 0,7	2/3 11,4	3/3 61	2/4 2,3	3/4 22,6	4/4 2,2
Диета с низким содержанием жиров [12]	↓ЛПНП		↓ЛПНП		↓↓ЛПНП	
ПНЖК [9]	↓ЛПНП, ↓ТГ, ↑ЛПВП		↓ЛПНП, ↓ТГ, ↑ЛПВП		↑ЛПНП, ↓ТГ, ↑ЛПВП	
Растворимые пищевые волокна [11]	↓ЛПНП		↓ЛПНП		Без эффекта	
Соевый белок [23]	↓АпоВ, ↓ЛПНП		↓АпоВ, ↓ЛПНП		↓АпоВ, ↓ЛПНП	
Статины [6]	↓ЛПНП		↓ЛПНП		Очень незначительное ↓ЛПНП	
Растительные стеролы [21]	↓АпоВ, ↓ЛПНП		↓АпоВ, ↓ЛПНП		↓АпоВ, ↓ЛПНП	
Алкоголь [21]	↑ЛПВП, ↓ЛПНП		↑ЛПВП		↓ЛПВП, ↑ЛПНП	

Стрелками обозначены: ↓ — снижение концентрации метаболита; ↑ — повышение концентрации метаболита.

Corella и Ordovas указали, что носители изоформы апоЕ4 имели достоверно более высокие липидные концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), но именно эта группа лучше всего отвечала на снижение потребления жира [15]. Эта тенденция справедлива как для взрослых, так и для детей. В работе, опубликованной в 2012 году Ciftidođan et al., было показано, что носители изоформы апоЕ4 уже с детского возраста имеют более высокие уровни общего холестерина [22] (таблица 1).

**Полиморфизм гена PPAR-γ (Pro12Ala).**

Ген PPAR-γ кодирует рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами-γ, регулируя множество ключевых генов, играющих важную роль в метаболизме жиров и развития воспалительной реакции [8]. Он экспрессируется главным образом в жировой ткани, контролируя дифференцировку адипоцитов и липидный обмен [10]. Полиморфный аллель Pro12Ala определяет синтез изме-

ненного рецептора с более низкой транскрипционной активностью, снижая липолиз в жировой ткани и уменьшая концентрацию свободных жирных кислот (СЖК), это отражается на увеличении общей жировой массы тела и инсулинорезистентности [13]. Интересно, что носители Pro12Ala по этой же причине имеют гораздо более низкие шансы развития сахарного диабета II типа (на 75%) и метаболического синдрома, чем носители альтернативного варианта [18]. В исследовании Quebec family study было продемонстрировано, что у носителей гомозиготного Pro12Pro геноварианта индекс массы тела (ИМТ), количество висцерального жира, объем талии и концентрация глюкозы натощак прямо пропорциональны количеству поступающих с пищей жиров (особенно насыщенных), такой закономерности для Pro12Ala найдено не было [24]. В таблице №2 приведены данные об изменении показателей обмена веществ при различных диетических изменениях у носителей полиморфизма (таблица 2).

Таблица 2

## Полиморфизм гена PPAR-γ

	Pro12Pro	Pro12Ala, Ala12Ala
ПНЖК [3]	Без эффекта	↓ТГ, ↓инсулина, ↓ ИМТ
Диета с низким содержанием всех жиров [2]	↓ ИМТ, ↓глюкозы, висцерального жира	Без эффекта
Диета с преобладанием жиров [2]	При увеличении в рационе жиров >35% от всей калорийности риск развития метаболического синдрома увеличивается в 2 раза.	Без эффекта

Полиморфизм гена ApoA1

	GG	AA/GA
ПНЖК «дозозависимый эффект» [20]	↑ЛПВП при низком потреблении (<4% от энергетических потребностей)	↑ЛПВП при высоком потреблении (>8% от энергетических потребностей)
Статины (Правастатин) [4]	↑ЛПВП	Без эффекта на ЛПВП
Избыток насыщенных жиров [5]	Без эффекта	↑мелких, плотных ЛПНП
Избыток углеводов [5]	↑мелких, плотных ЛПНП	Без эффекта

**Полиморфизм гена ApoA1 (ApoA1 G75A).**

Ген ApoA1 кодирует аполипопротеин А, является главным структурным и функциональным компонентом ЛПВП, а также основным активатором фермента лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), ответственной за эстерификацию ХС в сложные эфиры ХС в липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) [1, 13, 16]. В 2002 году в исследовании Framingham Study было показано, что полиморфизм -75G> А ApoA1 и потребление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) достоверно связано с концентрациями ЛПВП у женщин, для мужчин такой закономерности выявлено не было. Когда потребление ПНЖК было малым (<4% от всех энергетических потребностей), носители G аллели (GG) имели достоверно более высокие концентрации ЛПВП, когда же потребление ПНЖК было высоким (>8% энергетических потребностей) носители А аллели имели более высокие концентрации ЛПВП (носительницы AA геноварианта выше, чем GA). Примечательно, что потребление ПНЖК >4%, но <8% от общей энергетической ценности рациона никак не отражалось на концентрациях липидов [20]. Носители полиморфизма ApoA1 (как женщины, так и мужчины) по-разному отвечают и на статины (правастатин). После терапии правастатином 20 мг/сут в течение 16 недель носители G аллели увеличили концентрацию ЛПВП на 4,9%, носители А аллели достоверно не увеличили концентрацию ЛПВП [4]. Gomez et al. в 2010 году опубликовали свою работу

по изучению влияния диеты на атерогенность при полиморфизме -75G> AA ApoA1. Оказалось, что AA/GA аллели отвечали формированием мелких, плотных ЛПНП и окислительными изменениями на диету, богатую насыщенными жирами (38% жира, 20% насыщенных жирных кислот), а для GG аллели столь же неблагоприятной была диета, содержащая избыток углеводов (30% жира, 55% углеводов) [5]. Таким образом, геновариант -75G> А ApoA1 представляет собой классический пример взаимодействия гена и окружающей среды (табл. 3).

**Вывод.**

Традиционная диетическая коррекция и стратегии снижения веса не всегда могут предложить пациенту эффективный путь снижения веса и улучшения липидного профиля, поэтому современная медицинская наука должна использовать альтернативный, индивидуальный, преимущественно немедикаментозный вариант лечения, основывающийся на индивидуальном генетическом профиле организма, которые, вероятно, будет намного более эффективным. Располагая информацией о наличии или отсутствии генетических полиморфизмов, можно точнее оценить индивидуальные особенности обмена веществ и верно подобрать диету.

Таким образом, информация по самым распространенным и изученным полиморфизмам и их взаимному влиянию может быть полезна для оптимизации усилий врачей по лечению обменных нарушений у детей и взрослых.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Abumrad N. A., Davidson N. O. Role of the gut in the lipid homeostasis/N. A. Abumrad, N. O. Davidson //Physiol. Rev. 2012. — №92. — С. 1061-1085.
2. ACC2 gene polymorphisms, metabolic syndrome, and gene-nutrient interactions with dietary fat/Catherine M. Phillips Louisa Goumidi, Sandrine Bertrais, Martyn R. Field [и др.] //J Lipid Res. — 2010. — №51 (12). — С. 3500-3507.
3. AlSaleh A., Sanders T. A., O»Dell SD. Effect of interaction between PPARG, PPARA and ADIPOQ gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study./A. AlSaleh, TA Sanders, SD. O»Dell // Proc Nutr Soc. 2012. — №71 (1). — С. 141-153.

4. Apo A-I promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy./Lahoz C., Peña R., Mostaza J.M., Jiménez J., Subirats E., Pintó X., Taboada M., López-Pastor A.; RAP Study Group. // *Atherosclerosis*. — 2003. — № 168 (2). — С. 289-295.
5. APOA1 and APOA4 gene polymorphisms influence the effects of dietary fat on LDL particle size and oxidation in healthy young adults./Gomez P., Perez-Martinez P., Marin C., Camargo A., Yubero-Serrano E.M., Garcia-Rios A., Rodriguez F., Delgado-Lista J., Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J. [и др.]// *J Nutr*. — 2010. — № 140 (4). — С. 773-778.
6. Apolipoprotein E genotypes are associated with lipid-lowering responses to statin treatment in diabetes: a Go-DARTS study./Donnelly LA, Palmer CN, Whitley A.L., Lang C.C., Doney A.S., Morris A.D., Donnan P.T.// *Pharmacogenet Genomics*. — 2008. — № 18 (4). — С. 279-287.
7. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk/Bennet Anna M., Angeliano Emanuele Di, Ye Zheng [и др.]// *JAMA*. — 2007. — № 298 (11). — С. 1300-1311.
8. Auwerx J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene./J. Auwerx // *Diabetologia*. — 1999. — № 42 (9). — С. 1033-1049.
9. Contribution of apolipoprotein E genotype and docosahexaenoic acid to the LDL-cholesterol response to fish oil./Olanow Martin E., Anil E., Caslake M.J., Packard C.J., Bedford D., Stewart G., Peiris D., Williams C.M., Minihane A.M.// *Atherosclerosis*. — 2010. — № 209 (1). — С. 104-110.
10. Energy balance and food intake: the role of PPARgamma gene polymorphisms./Cecil J.E., Watt P., Palmer C.N., Hetherington M. // *Physiol Behav*. — 2006. — № 88 (3). — С. 227-233.
11. Long-term effect of soluble-fiber foods on postprandial fat metabolism in dyslipidemic subjects with apo E3 and apo E4 genotypes./Wolever T.M., Hegele R.A., Connelly P.W., Ransom T.P., Story J.A., Furumoto E.J., Jenkins DJ.// *Am J Clin Nutr*. — 1997. — № 66 (3). — С. 584-590.
12. Lovegrove J.A., Gitau R. Nutrigenetics and CVD: what does the future hold?/J.A. Lovegrove, R. Gitau // *Proc Nutr Soc*. — 2008. — № 67 (2). — С. 206-213.
13. Lovegrove JA, Gitau R. Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective/J.A. Lovegrove, R. Gitau // *Journal of human nutrition and dietetics*. — 2008. — № 21. — С. 306-316.
14. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization./Descamps O.S., Tenoutasse S., Stephenne X., [и др.]// *Atherosclerosis*. — 2011. — № 218 (2). — С. 272-280.
15. Ordovas J.M., Corella D. Genetic variation and lipid metabolism: modulation by dietary factors./J.M. Ordovas, D. Corella // *Curr Cardiol Rep*. — 2005. — № 7 (6). — С. 480-486.
16. Ordovas J.M., Corella D. Genetic variation and lipid metabolism: modulation by dietary factors./J.M. Ordovas, D. Corella // *Curr Cardiol Rep*. — 2005. — № 7 (6). — С. 480-486.
17. Patel Shailendra B. Plant Sterols and Stanols: Their Role in Health and Disease/Shailendra B. Patel// *J Clin Lipidol*. — 2008. — № 2 (2). — С. S11-S19.
18. Phillips Catherine Nutrigenetics and Metabolic disease: Current status and implication for personalized nutrition/Catherine Phillips // *Nutrients*. — 2013. — № 5. — С. 32-57.
19. Pollin Toni I. and Michael Quartuccio. What we know about diet, genes, and dyslipidemia: is there potential for translation?/Toni I. Pollin and Michael Quartuccio// *Curr Nutr Rep*. — 2013. — № 2 (4). — С. 236-242.
20. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study./Ordovas J.M., Corella D., Cupples L.A., Demissie S., Kelleher A., Coltell O., Wilson P.W., Schaefer E.J., Tucker K.// *Am J Clin Nutr*. — 2002. — № 75. — С. 38-46.
21. Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease./Y. Song, M.J. Stampfer, S. Liu // *Ann Intern Med*. — 2004. — № 141 (2). — С. 137-147.
22. The association of apolipoprotein E polymorphism and lipid levels in children with a family history of premature coronary artery disease./Ciftidoğan D.Y., Coskun S., Ulman C., Tikiz H.// *J Clin Lipidol*. — 2012. — № 6 (1). — С. 81-87.
23. The inhibitory effect of soy protein isolate on atherosclerosis in mice does not require the presence of LDL receptors or alteration of plasma lipoproteins./Adams M.R., Golden D.L., Anthony M.S., Register T.C., Williams J.K.// *J Nutrition*. — 2002. — № 132 (1). — С. 43-49.
24. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Québec Family Study./Robitaille J., Després J.P., Pérusse L., Vohl M.C.// *Clin Genet*. — 2003. — № 63 (2). — С. 109-116

Р. А. Ушакова, О. П. Ковтун, С. В. Пустынникова, О. П. Шеина

## ОСОБЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГЕПАТИТА С, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

*Уральский государственный медицинский университет  
Детская городская клиническая больница №9  
г. Екатеринбург*

### **Аннотация**

Проведен сравнительный анализ врожденного гепатита С (моно-ВГС) и гепатита С, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями (микст-ВГС). Выявлено, что при микст-гепатите отмечается высокая активность трансаминаз как в дебюте заболевания, так и в процессе проведения противовирусной терапии. Этот факт следует учитывать для коррекции протокола лечения гепатита С у детей.

**Ключевые слова:** дети, гепатит С, герпесвирусные инфекции.

За последние 20 лет наши представления об этиологии, клинико-лабораторной оценке тяжести поражений гепатобилиарной системы (ГБС) и формировании исходов у новорожденных и детей раннего возраста значительно расширились [1, 2, 3]. Внедрение в медицинскую практику современных, общедоступных серологических и молекулярно-биологических методов обследования позволило расширить горизонты этиологической расшифровки инфекционных заболеваний ГБС у детей [4, 5]. В настоящее время известен широкий спектр возбудителей, заинтересованных в формировании патологии печени у детей раннего возраста, а наряду с вирусами гепатитов В, С, D, G, TTV историческую нишу занимают представители семейства герпесвирусов, [6, 7]. Доля инфекционных факторов, принимающих участие в формировании патологии ГБС, составляет от 20,0% до 45,1% [8, 9]. Наблюдения в клинической практике убедительно демонстрируют тот факт, что возбудители бактериальных и оппортунистических инфекций вызывают заболевания не только у иммунокомпрометированных пациентов, но и у иммунокомпетентных людей [10, 11, 12].

**Цель работы** — выявить и описать клинико-лабораторные отличия врожденного гепатита С (моно-ВГС) и гепатита С, ассоци-

ированного в герпесвирусными инфекциями (микст-ВГС), у детей раннего возраста.

На базе консультативно-поликлинического отделения МАУ ДГКБ №9 г. Екатеринбурга проводили осмотр, мониторинг клинико-лабораторных синдромов поражения печени и катamnестическое наблюдение 43 детей до 36 месяцев жизни, страдающих ВГС. Верификация возбудителей вирусного гепатита В, С и TORCH-инфекций осуществляли методом ИФА с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с помощью комплекта оборудования Tecan Sunrise (Австрия). Выделение и амплификацию генетического материала возбудителей, взятых из разных биологических сред, проводили наборами АмплиСенс (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Реакция амплификации проходила в амплификаторах с активным регулированием «Терцик» (производство ДНК-Технология), согласно инструкции производителя наборов. Генотипирование вируса гепатита С, определение вирусной нагрузки гепатитов В и С, EBV, CMV и HHV6 проводили на многоканальном автоматическом анализаторе Rotor Gene-6000 (Австрия). Использовали наборы производства «Интерлабсервис» (Россия) для ПЦР-диагностики: «АмплиСенс HCV-генотип FL», «АмплиСенс HBV-монитор