

## Фармакогенетика и воспалительные заболевания кишечника у взрослых и детей: перспективы диагностики и лечения

С. Ю. СЕРЕБРОВА<sup>1,2</sup>, А. Б. ПРОКОФЬЕВ<sup>1,2</sup>, М. В. ЖУРАВЛЕВА<sup>1,2</sup>, Р. Е. КАЗАКОВ<sup>1</sup>,  
И. В. СИЧИНАВА<sup>2</sup>, Г. И. ГОРОДЕЦКАЯ<sup>1,2</sup>, Н. Н. ЕРЕМЕНКО<sup>1,2</sup>, Н. Б. ЛАЗАРЕВА<sup>2</sup>,  
Л. Р. ГАЛСТЯН<sup>2</sup>, Е. А. СМОЛЯРЧУК<sup>2</sup>, Д. О. КУРГУЗОВА<sup>2</sup>, А. О. БАРКОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

### Pharmacogenetics and Inflammatory Bowel Diseases in Adults and Children: Diagnosis and Treatment Prospects

S. YU. SEREBROVA<sup>1,2</sup>, A. B. PROKOFIEV<sup>1,2</sup>, M. V. ZHURAVLEVA<sup>1,2</sup>, R. E. KAZAKOV<sup>1</sup>, I. V. SICHINAVA<sup>2</sup>, G. I. GORODETSKAYA<sup>1,2</sup>,  
N. N. EREMENKO<sup>1,2</sup>, N. B. LAZAREVA<sup>2</sup>, L. R. GALSTYAN<sup>2</sup>, E. A. SMOLYARCHUK<sup>2</sup>, D. O. KURGUZOVA<sup>2</sup>, A. O. BARKOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center for Expertise of Means of Medical Application of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

В статье освещены современные представления о воспалительных заболеваниях у взрослых и детей с точки зрения генетических возможностей диагностики болезни Крона и язвенного колита. Названы основные гены-кандидаты, которые при наличии их определённых полиморфизмов свидетельствуют о появлении высокого риска развития воспалительных заболеваний кишечника. Описаны принципы современной терапии, возможности фармакогенетического тестирования в прогнозировании эффективности или рисков снижения безопасности терапии лекарственными препаратами. Названы современные тенденции и перспективы в лечении язвенного колита и болезни Крона.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, фармакогенетика, полиморфизмы, 5-АСК, месалазин, иммуномодуляторы, глюкокортикостероиды, моноклональные антитела.

The article highlights modern concepts of inflammatory diseases in adults and children in terms of genetic possibilities for diagnosing Crohn's disease and ulcerative colitis. It names the main candidate genes, which, in the presence of their specific polymorphisms, indicate the occurrence of a high risk of inflammatory bowel disease. The principles of modern therapy, the possibilities of pharmacogenetic testing in predicting the effectiveness or risks of reducing the safety of drug therapy are described. The article focuses on modern trends and perspectives in ulcerative colitis and Crohn's disease treatment.

*Keywords:* inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pharmacogenetics, polymorphisms, 5-ASA, mesalazine, immunomodulators, glucocorticosteroids, monoclonal antibodies.

Медицинская генетика — раздел науки о наследственности и изменчивости, изучающий роль генетических факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний человека. Клиническая фармакогенетика — раздел клинической фармакологии и медицинской генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [1].

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) вместе с более редко встречающимися атипичным микроскопическим колитом, лимфоцитарным колитом и коллагенозным колитом формируют группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) — хронических, иммуноопос-

редованных патологических состояний пищеварительного тракта, характеризующихся хроническим рецидивирующим язвообразованием в различных его отделах, наиболее часто — в дистальном отделе подвздошной и толстой кишок, с вариативной, в зависимости от формы заболевания, глубиной поражения.

ВЗК более часто встречаются в промышленно развитых странах, по сравнению с неиндустриализованными, причём самые высокие показатели заболеваемости отмечены в Скандинавии, Соединённом Королевстве и Северной Америке. Однако классическое географическое распределение ВЗК изменяется в связи с повышением уровня развития тех или иных регионов. В последние годы показатели заболеваемости выросли и в странах Восточной Европы. Причины такого роста окончательно не выяснены, но

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: E-mail: svetaserebrova@mail.ru

определённую роль здесь несомненно играет повышение качества медицинских услуг и возможностей диагностики патологии [1]. Географическая распространённость в Европе и Северной Америке ВЗК у детей соответствует таковой у взрослых. Кроме стран Скандинавии, высокая заболеваемость отмечена во Франции, Чешской Республике: здесь БК превалирует над ЯК, а в скандинавских странах преобладает ЯК [2].

Для педиатрии БК и ЯК имеют особое значение, так как у детей в период повышенной потребности в питании, связанной с их ростом и развитием, ВЗК сопровождаются снижением аппетита, абсорбционной активности кишечника, метаболическими расстройствами, что тормозит увеличение массы тела и линейный рост, приводит к нарушению минерализации костей, задержке полового развития, снижению самооценки и социализации [3, 4].

Диагноз ВЗК устанавливается на основании клинических, эндоскопических, радиологических и гистологических данных, формирующих различные рекомендованные диагностические критерии.

Этиология ВЗК остается неизвестной, но считается, что заболевания вызываются сложным взаимодействием микробных, генетических, иммунологических и внешних факторов, включая продукты питания и табакокурение; в результате длительная и чрезмерная активация иммунной системы слизистых оболочек приводит к потере толерантности к представителям комменсальной микрофлоры. Согласно последним представлениям, ВЗК, вероятно, являются следствием аномального иммунного ответа слизистой оболочки на антигены кишечной бактериальной микрофлоры у генетически восприимчивых индивидуумов.

Как и при большинстве воспалительных заболеваний, микрофлора кишечника играет важную роль в патогенезе ВЗК, однако попытки найти специфического возбудителя успехом не увенчались [1].

Наследственные факторы несомненно лежат в основе избыточного иммунологического ответа макроорганизма на присутствующие в кишечнике микроорганизмы. Пока не уточнены безусловные предикторы БК и ЯК, но описан ряд генов-кандидатов, кодирующих белки, обеспечивающие барьерную функцию слизистой оболочки или регулирующие её иммунные реакции; с полиморфизмами генов-кандидатов связывают повышенный риск возникновения ВЗК.

Прорыв в понимании связи между генетической предрасположенностью и развитием ВЗК произошел в 2001 году, когда три независимые исследовательские группы сообщили об идентификации первого гена, ассоциированного с повышенным риском БК, — *NOD2*, впоследствии

переименованного Международным номенклатурным Комитетом в *CARD15*, локализованного на 16-й хромосоме в участке 16q12. Ген *CARD15* кодирует цитозольный белок, экспрессирующийся в моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и клетках Панета. Этот белок-рецептор распознавания паттерна реагирует на присутствие мурамилдипептида пептидогликанов, пенетрировавших в клетку грамположительных и грамотрицательных бактерий. С помощью нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) он активирует образование провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), и дефенсинов, улучшающих барьерную функцию эпителия. У гена *CARD15* наиболее распространены полиморфизмы, связанные с аминокислотными заменами Arg702Trp и Gly908Arg, а также инсерция нуклеотида, включающего цитозин (Leu1007fsinsC), что приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона. Также встречается множество более редких вариантов. Примерно 10–30% пациентов с БК гетерозиготны по одному из трёх упомянутых полиморфизмов, а около 3–15% пациентов являются носителями двух редких аллелей, и в этом случае они либо гомозиготны по одному полиморфизму, либо гетерозиготны по двум из них. Относительный риск развития БК составляет 1,5–3 для носителей одного и 10–40 для носителей двух патологических аллелей [5, 6].

На клиническом уровне полиморфизмы *CARD15* ассоциированы с ранним дебютом БК, поражением подвздошной кишки с частым развитием стриктур, высокой степенью активности заболевания, увеличением потребности в хирургическом лечении. В то же время наиболее распространённые полиморфизмы *CARD15* не ассоциированы с поражением перианальной области, наличием внекишечных поражений [6, 7].

Другие рецепторы распознавания паттерна — толл-подобные рецепторы (TLR), они реагируют на микробные липопротеины (TLR1, 2, 6), двухцепочечные РНК (TLR3), липополисахарид (TLR4), флагеллин (TLR5), одноцепочечные РНК (TLR7, 8) и ДНК CpG (TLR9). Полиморфизмы генов, кодирующих TLR и рецептор *CARD4*, также могут повышать риск развития ВЗК.

Связывание специфических микробных компонентов с рецепторами распознавания паттерна в большинстве случаев, включая *CARD15*, приводит к активации ядерного фактора- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). NF- $\kappa\text{B}$  является внутриклеточной сигнальной молекулой, играющей ключевую роль при различных воспалительных процессах, и при ВЗК его количество в тканях повышается. Однако носительство определённых аллельных вариантов гена *CARD15* приводит не к сверхактивации NF-

κВ, а напротив, к снижению его активности. Было высказано предположение, что поломка защитных механизмов, опосредованных CARD15, приводит к «дефектной бактериальной эрадикации» с активацией NF-κВ независимыми от CARD15 механизмами.

Активные рецепторы распознавания паттернов необходимы для различения патогенных и комменсальных микроорганизмов. Если механизм распознавания нарушен, иммунный ответ может быть вызван непатогенными бактериями, что ведёт к увеличению продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов.

В слизистой оболочке пациентов с БК доминируют Т-хелперы первого типа (CD4<sup>+</sup> Th1-клетки), характеризующиеся образованием γ-интерферона и интерлейкина-2, в то время как в слизистой оболочке пациентов с ЯК преобладают Т-хелперы второго типа (CD4<sup>+</sup> Th2-клетки), образующие трансформирующий фактор роста β (TGF-β) и интерлейкин-5 (ИЛ-5). Цитокины Th1 активируют макрофаги, продуцирующие комплекс высокоактивных цитокинов, таких как интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерлейкин-18 (ИЛ-18), фактор ингибирования миграции макрофагов, фактор некроза опухолей (TNF), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Таким образом, непереносимость кишечных микроорганизмов из-за генетической восприимчивости в дополнение к возможному изменению количественного и качественного состава микрофлоры может приводить к появлению, прогрессированию и рецидивированию воспалительных процессов в кишечнике [5].

Для индукции иммунологического ответа на вещества бактериального происхождения необходимо увеличение проницаемости клеточных мембран. Известно множество молекулярных механизмов повышения кишечной проницаемости у пациентов с ВЗК, в том числе редукция, изменения состава и разрывы белковых нитей плотных контактов, а также апоптоз эпителиальных клеток. Однако генетические причины для структурно-функциональных изменений плотных контактов не выявлены, и эти дефекты не обнаруживаются у здоровых людей, что говорит о том, что описанные явления могут быть следствием, а не причиной ВЗК [8].

Была продемонстрирована роль интерлейкина-23 (ИЛ-23) и его полиморфизма в развитии ВЗК. ИЛ-23 — провоспалительный цитокин, имеющий уникальную субъединицу p19. В эксперименте было показано, что селективная блокада субъединицы ИЛ-23 p19 в модели колита уменьшает интенсивность кишечного воспаления и ингибирует развитие спонтанного колита при дефиците ИЛ-10. ИЛ-23 увеличивает и поддерживает экспрессию ИЛ-17 CD4<sup>+</sup> Th17-клетками. В

норме продукция ИЛ-23 и ИЛ-17 способствует укреплению эпителиального барьера за счет синтеза дефензинов, а также уменьшению бактериальной колонизации. При нарушении иммунного ответа активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое количество ИЛ-23, который стимулирует синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 и продукцию ИЛ-17, запускающего дополнительные воспалительные каскады. Гены *IL12B*, *JAK2* и *STAT3*, продукты которых участвуют в реализации эффектов ИЛ-23, ассоциированы с БК и НЯК, и у пациентов с активными формами БК и ЯК повышен уровень экспрессии ИЛ-17 в плазме и слизистой оболочке кишечника, но не в селезёнке, печени и других органах [7, 9]. Также с болезнью Крона ассоциирован полиморфизм гена криопиринина *NLRP3*, регулирующего активацию капсазы-1 и ИЛ-1β [9].

Аутофагия — процесс, посредством которого клетки переваривают часть собственной цитоплазмы, функционирующей для поддержания гомеостаза и удаления внутриклеточных бактерий. Важным событием стало открытие ассоциации между повышенным риском развития БК и генами, связанными с аутофагией: *ATG16L1* (участвует в регуляции образования аутофагосомы) и *IRGM* (его продукт участвует в изоляции и деградации бактерий). В этом отношении интересен полиморфизм *ATG16L1\*300A*, а также, по данным Wellcome Trust Case Control Consortium (2007), два однонуклеотидных полиморфизма (*rs13361189* и *rs4958847*), находящихся во фланкирующей области гена *IRGM*, которым посвящено достаточное количество публикаций [6, 9]. Уделяется также много внимания участию полиморфизмов этих генов в патогенезе различных заболеваний пищеварительного тракта, и уточнение их клинической значимости продолжается [6].

Исследуется также роль факторов врождённого иммунитета в поддержании иммунного гомеостаза слизистой оболочки, при нарушении которого возможно развитие ВЗК. Достаточно хорошо изучена ассоциация генов *OCTN1/SLC22A4* и *OCTN2/SLC22A5* с риском развития БК. Полиморфизмы *C1672T* гена *SLC22A4* и *G207C* гена *SLC22A5* увеличивают риск развития БК в 2–2,5 раза при гетерозиготном и в 4 раза при монозиготном носительстве. Названные гены кодируют мембранные белки, транспортирующие карнитин и органические катионы. Карнитин участвует в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, где происходит их β-окисление, т.е. он важен для энергообеспечения клетки. Нарушение окисления жирных кислот приводит к появлению клинических и морфологических признаков колита. Другим возможным механизмом участия поли-

морфизма гена *OCTN1* в развитии патологии кишечника является вероятный рост активности белков-транспортёров органических катионов с повышением захвата токсичных веществ. Интересен аддитивный эффект полиморфизмов генов *OCTN1* и *CARD15*: при этом риск развития БК у носителей обоих признаков резко повышается, отношение шансов составляет 7,3—10,5 [6].

И, наконец, ещё одним важным геном, с точки зрения диагностики и лечения ВЗК, является ген АТФ-связывающего кассетного транспортёра А1 (*ABCB1*), расположенный на длинном плече 7-й хромосомы. Его продуктом является Р-гликопротеин — мембранный белок, функционирующий как энергозависимая помпа, которая снижает внутриклеточную концентрацию токсинов и ксенобиотиков. Описаны два полиморфизма этого гена — *C3435T* и *G2677T*, ассоциированные с повышенным риском развития ВЗК. Причём, в некоторых популяциях показана связь генотипа с особенностями клинического течения заболевания. Так, пациенты с ЯК — носители аллеля *3435T* в шотландской популяции склонны к развитию панколита [6].

Недавние исследования показали, что связанный с полиморфизмами соответствующего гена дефицит эпоксигеназы *CYP2J2* приводит к снижению бактериального фагоцитоза и может негативно регулировать бактериальный клиренс при БК. Геном-кандидатом, ассоциированным с повышенным риском ЯК, можно также считать *ESM1*: гомозиготная нонсенс-мутация или мутация со сдвигом рамки считывания этого гена связаны с редкой аутомсомной патологией, протекающей с поражением кожи и кишечника [10].

Молекулы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов играют ключевую роль в аномальном фиброгенезе, который у больных БК лежит в основе развития стриктур кишечника. Обнаружены однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих матриксную металлопротеиназу-3 (*MMP-3*), и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (*TIMP-1*), влияющие на предрасположенность к БК и её фенотип, то есть на локализацию поражения [11].

Подробный обзор всех генов и выявленных полиморфизмов (более 200), ассоциируемых с ВЗК, в публикации данного формата невозможен, а простое их перечисление бессмысленно. Поскольку ни один известный полиморфизм какого-либо гена, ассоциируемого с БК или ЯК, пока не является их безусловным генетическим предиктором и может быть общим признаком повышенного риска для обоих заболеваний и состояний, протекающих с ВЗК-подобными симптомами (см. ниже), будущими генетическими маркерами патологии могут быть как ещё невыясненные полиморфизмы неуточнённых генов, так и сочетания

множества полиморфизмов. Сейчас предпринимаются попытки увеличить чувствительность генетического тестирования возможных маркеров заболеваний их комплексным ассоциативным анализом. Так, группой исследователей было показано, что для дифференциальной диагностики БК и ЯК можно использовать уровни экспрессии (количественное определение мРНК в тканях) комплекса генов: *SLC6A14*, *SLC26A2*, *GRO*, *MMP7*, *SPAP*, *REG4*, *VNN1*. Утверждается, что уровень экспрессии всех перечисленных генов, кроме *SLC26A2*, при БК превышает таковой при ЯК, а уровень экспрессии *SLC26A2*, наоборот, выше при ЯК, чем при БК [12, 13].

Современные рекомендации по лечению ВЗК предполагают поэтапный выбор максимально эффективных и безопасных фармакопрепаратов для коррекции симптомов и дискомфорта, с ними связанного. На начальном этапе рекомендуется назначение производных 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) с антибиотиками или без них, а затем с глюкокортикоидами, иммуномодуляторами и биопрепаратами. При отсутствии эффекта фармакотерапии или осложнениях ВЗК применяются хирургические методы лечения [4, 14].

Первым препаратом группы производных 5-АСК является сульфасалазин, который включает молекулы сульфапиридина и 5-АСК; он используется для лечения ЯК уже в течение десятилетий. Сульфасалазин часто вызывает значимые нежелательные лекарственные реакции (НЛР), такие как диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, аллергия на сульфапиридин, гемолитическая анемия, нейтропения, лекарственный гепатит, синдром Стивенса-Джонсона, перикардит, интерстициальный нефрит, панкреатит. Чтобы сократить количество НЛР, препарат был модифицирован до месалазина (5-АСК без сульпиридина) с предположением, что он не утратит свой основной фармакодинамический эффект. Надежды оправдались, и новый препарат стало возможным применять в более высоких дозах, отказавшись в некоторых случаях от использования глюкокортикостероидов. Месалазин активен при местном контакте со слизистой оболочкой кишечника, его терапевтическая эффективность зависит от концентрации в просветном содержимом, что позволило создавать препараты с модифицированным (зависящим от рН среды) высвобождением, доставляющие активное действующее вещество максимально близко к поражённым участкам кишечника. Механизм действия 5-АСК реализуется путём блокады синтеза простагландинов, снижения образования интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , торможения липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, образования свободных радикалов [15].

Тем не менее, применение производных 5-АСК вызывает настороженность в связи с тем, что их эффективность и безопасность могут зависеть от фармакогенетических факторов, так как они являются субстратами двух полиморфных N-ацетилтрансфераз (NAT) NAT1 и NAT2, а среди пациентов есть медленные и быстрые метаболитаторы (ацетиляторы). Для гена *NAT2* описано одиннадцать однонуклеотидных полиморфизмов. Быстрый ацетилирующий фенотип по *NAT2* связывают с гаплотипом *NAT2\*12A*, а медленный — с *NAT2\*5B*, *NAT2\*6A*, *NAT2\*5A*, *NAT2\*5C*, *NAT2\*7B*, *NAT2\*14A*. Примерно 50% европеоидов, 30% негроидов и 15% монголоидов являются медленными метаболитаторами по *NAT2*. Медленную скорость ацетилирования по *NAT1* связывают с гаплотипами *NAT\*14A*, *NAT1\*14B*, *NAT1\*17*, *NAT1\*19* и *NAT1\*22*.

Сульфасалазин расщепляется в кишечнике бактериальными азо-редуктазами на 5-АСК и сульфапиридин, последний ацетируется в печени с помощью *NAT2* до N-ацетил-сульфапиридина. При низкой скорости ацетилирования у медленных метаболитаторов по *NAT2* возрастает риск НЛР сульфасалазина. 5-АСК ацетируется в печени до N-ацетил-5-АСК с помощью *NAT1*. В настоящее время неизвестно, имеют ли установленные полиморфизмы гена данного фермента значение в плане эффективности и безопасности терапии препаратами месалазина [16, 17].

Проведённые фармакогенетические исследования с препаратами 5-АСК предоставили лишь малую долю информации, необходимой для обеспечения эффективности и безопасности их применения. Так, отсутствуют сведения, будут ли влиять полиморфизмы генов, кодирующих транспортные белки, на результаты терапии сульфасалазином и месалазином, если известно, что 5-АСК является субстратом (*OATP1B1*, *OATP1B3*, *OATP2B1*), а активность (*OATP2B1*) может изменяться при ВЗК [18, 19].

В связи с изложенными выше особенностями участия кишечной микрофлоры в патогенезе ВЗК, антибактериальная терапия в лечении БК и ЯК не относится к терапии первой линии.

Метронидазол показал свою эффективность при БК с перианальными поражениями, способствуя уменьшению явлений воспаления, активации регенераторных процессов и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Антибиотики могут использоваться в комплексной терапии с другими лекарственными препаратами в активной фазе ВЗК, при лечении специфических осложнений болезни Крона (интраабдоминальные абсцессы, свищи, перианальные поражения, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, вторичный по отношению к частичной обструкции тонкой кишки) или для профилактики реци-

дива заболевания в послеоперационном периоде и т.д. Наряду с метронидазолом, наиболее часто используется цiproфлоксацин. У пациентов с БК антибиотики более эффективны при поражении толстой кишки, чем дистальных отделов подвздошной; при лёгкой и средней степени тяжести заболевания иногда используется антибактериальная терапия с метронидазолом, цiproфлоксацином, реже сульфаметоксазолом / триметопримом и тетрациклином, но она не продемонстрировала каких-либо преимуществ, по сравнению с глюкокортикоидами, в рандомизированных клинических исследованиях [15].

Эффективности антибиотикотерапии при лечении ВЗК посвящён систематический обзор К.Ж.Кхан и др. [20], включающий анализ результатов 10 рандомизированных клинических исследований (1160 пациентов), в которых применялись макролиды, фторхинолоны, нитроимидазолы, ансамицины (в виде монотерапии или в комбинации). Было показано, что антибиотикотерапия способствует индукции ремиссии при назначении в активной фазе БК и ЯК. Эффективность использования метронидазола и цiproфлоксацина, оцениваемая по уменьшению объёма отделяемого из перианальных фистул, подтверждена в трёх клинических исследованиях. Авторы обзора констатировали, что для определения оптимального препарата и продолжительности курса антибактериальной терапии при ВЗК необходимы дальнейшие клинические исследования [20, 21].

Среди глюкокортикоидов при ВЗК наиболее часто используются преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, в некоторых случаях назначают топический препарат будесонид. Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительный эффект, подавляя транскрипцию интерлейкинов, метаболизм арахидоновой кислоты и стимулируя апоптоз лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. Помимо серьёзных НЛР, свойством глюкокортикоидов является способность вызвать зависимость и резистентность (в 16—40% случаев) в течение года постоянного применения. Во-первых, глюкокортикоиды являются субстратами Р-гликопротеина, и развитие резистентности связывают с повышением уровня экспрессии кодирующего его гена *ABCB1*. Вторым механизмом развития резистентности называют дисфункцию на уровне рецепторов глюкокортикоидов с активацией NF-κB, что приводит к снижению транскрипционной активности этих рецепторов [6].

Азатиоприн является антиметаболитом — пуриновым аналогом, нарушающим синтез нуклеотидов, образование ДНК и РНК, подавляющим пролиферацию тканей. Азатиоприн вместе с его активным метаболитом 6-меркаптопурином ока-

зывает иммунодепрессивное действие, обусловленное гипоплазией лимфоидной ткани, снижением количества Т-лимфоцитов, нарушением синтеза иммуноглобулинов, формированием атипичных фагоцитов и, в конечном итоге, подавлением клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности. В связи с медленным (в течение 3 мес.) развитием основного фармакодинамического эффекта, тиопурины не рекомендуются для индукции ремиссии ВЗК и применяются только в качестве поддерживающей терапии. В связи с серьёзными НЛР, наиболее тяжёлой среди которых является миелосупрессия, часто приходится отказываться от терапии азатиоприном и меркаптопурином.

6-Меркаптопурин при участии тиопуринов-*S*-метилтрансферазы (ТРМТ) превращается в неактивный 6-метилмеркаптопурин. Активность указанного фермента зависит от полиморфизма гена *ТРМТ*, и у медленных метаболизаторов биотрансформация 6-меркаптопурина идёт, в основном, по пути превращения с помощью гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы в 6-тиоинозинмонофосфат, из которого образуются активные 6-тиогуанины (6-тиогуанинмонофосфат, 6-тиогуаниндифосфат и 6-тиогуанинтрифосфат), высокотоксичные в отношении костного мозга. Наоборот, высокая активность тиопуринов-*S*-метилтрансферазы приводит к снижению клинической эффективности азатиоприна и 6-меркаптопурина, к необходимости повышения их доз, а повышение доз препаратов приводит к увеличению концентраций неактивного, но гепатотоксичного 6-метилмеркаптопурина.

Два наиболее распространённых гаплотипа гена *ТРМТ* (*ТРМТ\*1* и *ТРМТ\*1S*) встречаются с частотой около 90% и характеризуются нормальной или повышенной экспрессией. Более 20 известных полиморфизмов *ТРМТ* (гаплотипы *ТРМТ\*2*, *\*3A*, *\*3B*, *\*3C*, *\*3D*, *\*4–15* и др.) определяют медленный метаболизм. Редкий аллельный вариант с заменой гуанина на аденин в позиции 460 (460G>A) наблюдается лишь у 0,3% населения, но определяет крайне низкую активность тиопуринов-метилтрансферазы и 6-тиогуаниновую направленность метаболизма тиопуринов.

Риск возникновения НЛР азатиоприна и 6-меркаптопурина связывают также с дефицитом инозинтрифосфатпирофосфатазы (ИТРА), инактивирующей 6-тиоинозинмонофосфат, и этот дефицит приводит к повышению концентраций токсичных метаболитов. По некоторым сведениям, однонуклеотидная замена С94А в гене ИТРА ассоциирована с риском развития гриппоподобного синдрома, сыпи, панкреатита и гемолитической анемии при приёме тиопуринов. Имеющиеся данные по фармакогенетике азатиоприна и 6-меркаптопурина пока неполные и недостаточ-



**Рис. 1. Значение генетических и внешних факторов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в разном возрасте [22].**

ные для формирования практических рекомендаций по использованию фармакогенетического тестирования при назначении и выборе режимов дозирования этих препаратов. Отмечается, что препараты — производные 6-тиогуанина не метаболизируются с помощью ТРМТ и ИТРА, что делает оправданным их применение у больных с резистентностью к тиопуринам, повышенной активностью ТРМТ и сниженной активностью ИТРА. Однако 6-тиогуанины повышают риск развития нодулярной регенераторной гиперплазии печени и веноокклюзионной болезни [17].

Эффект метотрексата связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов. Полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме метотрексата, увеличивают риск развития НЛР не у больных с ВЗК, а у онкологических пациентов, принимающих высокие дозы препарата. В плане фармакогенетики важным аспектом является то, что метотрексат и его метаболит 7-гидроксиметотрексат являются субстратами фермента-транспортера *BCRP*, активность которого может снижаться, например под действием ингибиторов протонной помпы; такое лекарственное взаимодействие оценивается как серьёзное. Значение фармакогенетических факторов с точки зрения эффективности и безопасности терапии биологическими препаратами изучается [17].

Особое внимание наследственным факторам следует уделять у детей с ВЗК с очень ранним, до 6 лет, началом (ОРН-ВЗК) (рис. 1). Если в более позднем возрасте генетические маркеры только ассоциированы с повышенным риском развития ВЗК, то при ОРН-ВЗК вероятно наличие моногенных факторов, изменяющих иммунный ответ, поэтому такие варианты патологии часто связаны с первичными иммунодефицитными состояниями с возможными нарушениями эпителиального барьера, фагоцитарных функций, активности Т- и В-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток (таблица).

## Моногенные синдромы, ассоциированные с ВЗК [23, 24]

Группа факторов	Синдром / болезнь	Гены	Наследование	Ассоциируемые состояния	
				БК	ЯК
Эпителиальный барьер	Буллезная дистрофия	<i>COL7A1</i>	АР		+
	Х-ассоциированная эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом	<i>IKBKG</i>	Х	+	
	Дефект <i>TTC7A</i>	<i>TTC7A</i>	АР		+
	Дефект <i>ADAM17</i>	<i>ADAM17</i>	АР		+
	Семейная диарея	<i>GUCY2C</i>	АД	+	
Фагоцитарные дефекты	Гранулематозная болезнь	<i>CYBB</i>	Х	+	
		<i>CYBA, NCF1, NCF2, NCF4</i>	АР	+	
	Гликогеноз 1b типа	<i>SLC37A4</i>	АР	+	
	Врожденная нейтропения	<i>G6PC3</i>	АР	+	
	Дефекты адгезии лейкоцитов	<i>ITGB2</i>	АР	+	
Гипер- и аутовоспалительные заболевания	Дефекты фосфолипазы С-γ2	<i>PLCG2</i>	АД		+
	<i>XLP2</i>	<i>XIAP</i>	Х	+	
Дефекты Т- и В-лимфоцитов	Синдром Германски-Пудлака	<i>HPS1, HPS4</i>	АР	+	
	ОВИД 8	<i>LRBA</i>	АР	+	
	Дефицит IL-21	<i>IL21</i>	АР	+	
	А-γ-глобулинемия	<i>BTK</i>	Х	+	
	Гипер-IgM	<i>AICDA</i>	АР	+	
	Синдром Вискотта-Олдрича	<i>WAS</i>	Х		+
	Синдром Оменна	<i>DCLRE1C</i>	АР	+	
	ТКИН	<i>RAG2</i>	АР		+
		<i>DKC1</i>	АР	+	
		<i>IL10RA, IL10RB, IL10</i>	АР	+	
Иммунорегуляция	Дефекты IL-10			+	

**Примечание.** АР – аутосомно-рецессивный; Х – сцепленный с Х-хромосомой; АД – аутосомно-доминантный; ОВИД – общий переменный иммунодефицит; АИГ – аутоиммунный гепатит; ТКИН – тяжёлый комбинированный иммунодефицит.

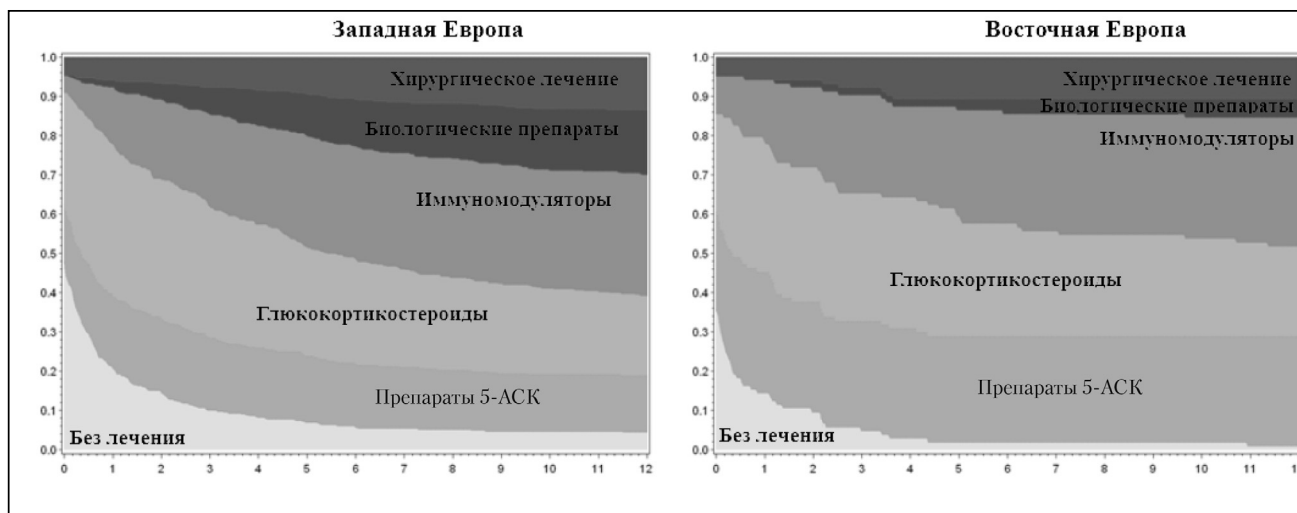
Вероятно, данный фрагмент обзора следовало разместить в описании генетических особенностей больных с ВЗК, однако при возникновении в раннем возрасте БК и ЯК не только протекают особенно тяжело, но и требуют более агрессивной терапии, результаты которой часто неудовлетворительны. То есть, ОРН-ВЗК определяет эффективность, точнее, высокую вероятность неэффективности используемых фармакопрепаратов, и скрининг моногенных синдромов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника, представляется желательным [22].

Таковы современные возможности генетики и фармакогенетики в диагностике и лечении ВЗК. По данным Эпидемиологического комитета (EpiCom), сформированного Европейской объединённой группой по исследованию воспалительных заболеваний кишечника (ЕС-IBD) и Европейской организацией болезни Крона и воспалительных заболеваний кишечника (ЕССО), за 2006–2010 гг., по сравнению с Западной Европой, пациентам с ВЗК из Восточной Европы, в том числе России, чаще назначают препараты 5-АСК, реже – биологические препараты (рис. 2, 3). Терапию биологическими препаратами (инфликсимаб или адалимумаб) больные с БК получали в Западной Европе в 21% случаев, в Восточной Европе, включая РФ (данные специализированных центров г. Москвы), в 6% случаев.

При ЯК биологические препараты назначались в Западной Европе в 6% случаев, а в Восточной Европе – в 1% случаев [1]. Эта ситуация требует анализа и решения вопроса о доступности наиболее современных лекарственных препаратов нашим соотечественникам.

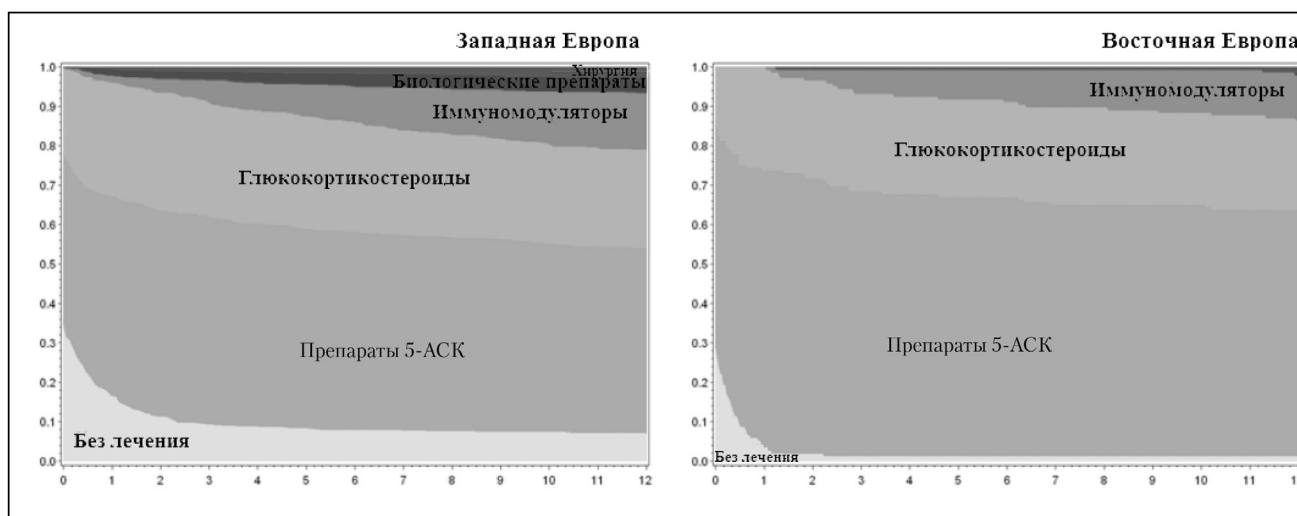
Авторы настоящего обзора обратили внимание на раннее (в течение года после установления диагноза) назначение пациентам с ВЗК иммуномодуляторов. Применение иммуномодуляторов было рекомендовано в 1990-х годах при глюкокортикоидной зависимости, но стремительная эскалация количества больных, которым эти препараты назначаются в короткие сроки от начала терапии, вероятнее всего говорит о наступлении «эры заживления слизистых оболочек» – декларируемой цели фармакотерапии ВЗК.

Что касается ближайших перспектив развития фармакотерапии, можно сказать, что мы находимся лишь на пороге если не эпохи, длительного периода применения препаратов – гуманизированных моноклональных антител, которые можно сравнивать с «золотой пулей» в связи с их высокой селективностью. Уже сейчас зарегистрирован ведолизумаб (моноклональные антитела против IgG1), вероятно расширение показаний для устекинумаба (моноклональные антитела против общей субъединицы p40 ИЛ-23 и ИЛ-12).



**Рис. 2.** Распределение пациентов с болезнью Крона, получающих различные виды лечения в течение первого года с момента установления диагноза ВЗК в Западной и Восточной Европе [2].

Здесь и на рис. 3: По оси абсцисс — доля пациентов в популяции; по оси ординат — время с момента установления диагноза, мес.



**Рис. 3.** Распределение пациентов с неспецифическим язвенным колитом, получающих различные виды лечения в течение первого года с момента установления диагноза ВЗК в Западной и Восточной Европе [1].

В настоящее время сложно представить, какие генетические маркеры будут использоваться для диагностики, прогнозирования эффективности, безопасности и индивидуализации фармакотерапии ВЗК. Вероятно, все-таки будут идентифицированы универсальные генетические предикторы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Burisch J.* Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population based inception cohort. *Dan Med J* 2014; 61 (1): B4778.
2. *Manninen P.* Inflammatory Bowel Diseases. An epidemiological survey with twenty-year follow-up. Academic dissertation. Tampere University Press. 121.
3. *Mamula P., Markowitz J., Baldassano R.N.* Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 967—995.
4. *Яблокова Е.А., Горелов А.В., Чумакова О.В. и др.* Нарушение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Вопросы современной педиатрии* 2006; 5 (4): 56—61. /

БК и ЯК. Вероятно, что значительные данные будут получены в результате эпигенетических исследований возможных изменений экспрессии генов и фенотипа клетки без изменений последовательности самой ДНК, а связанных с её метилированием или деацетилированием гистонов. Кто знает?!..

5. *Jablokova E.A., Gorelov A.V., Chumakova O.V. i dr.* Narushenie mineralizatsii kostnoj tkani u detej s vospalitel'nymi zabolevanijami kishechnika. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2006; 5 (4): 56—61. [in Russian]
6. *Orel R.* Inflammatory bowel disease, intestinal microflora, prebiotics and probiotics. *International Journal of Sanitary Engineering Research* 2009; 3 (1): 36—48.
7. *Габруская Т.В.* Генетические маркеры воспалительных заболеваний кишечника: роль в патогенезе. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2009; 4: 7—10. / *Gabrusskaja T.V.* Geneticheskie markery vospalitel'nykh zabolevanij kishechnika: rol' v patogeneze. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga* 2009; 4: 7—10. [in Russian]
8. *Гастроэнтерология и гепатология: учебное пособие / С.С. Басков; под редакцией С.С. Алексанина; Всерос центр экстрен и радиац медицины им. А.М.Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-*



- сервис, 2014; 260. / Gastroenterologija i gepatologija: uchebnoe posobie / S.S. Backov; pod redakciej S.S. Aleksanina; Vseros centr jekstren i radiac mediciny im. A.M. Nikiforova MChS Rossii. SPb.: Politehnika-servis, 2014; 260. [in Russian]
8. *Zeissig S., Burgel N., Gunzel D. et al.* Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 61–72.
  9. *Lees C.W., Satsangi J.* Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3 (5): 513–534.
  10. *Actis G.C.* The Changing Face of Inflammatory Bowel Disease: Etiology, Physiopathology, Epidemiology. *Ann Colorectal Res* 2016; 4 (1): e32942.
  11. *Шукина О.Б.* Факторы прогноза болезни Крона. Альманах клинической медицины 2014; 3 (33): 3–14. / *Shhukina O.B.* Faktory prognoza bolezni Krona. Al'manakh klinicheskoy mediciny 2014; 3 (33): 3–14. [in Russian]
  12. *Von Stein P.L., Lofberg R., Kuznetsov N.V. et al.* Multigene analysis can discriminate ulcerative colitis, Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2008; 134: 1869–81.
  13. *Peloquin J.M., Goel G., Kong L. et al.* Characterization of candidate genes in inflammatory bowel disease-associated risk loci. *JCI Insight* 2016; 1 (13): e87899.
  14. *Аляутдин Р.Н., Романов Б.К.* Доза определяет яд. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3 (4): 5–10. / *Aljautdin R.N., Romanov B.K.* Doza opredeljaet jad. Bezopasnost' i risk farmakoterapii 2014; 3 (4): 5–10. [in Russian]
  15. *Pithadia A.B., Jain S.* Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports* 2011; 63: 629–642.
  16. *Hein D.W., Doll M.A., Fretland A.J. et al.* Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9: 29–42.
  17. *Pierik M., Rutgeerts P., Vlietinck R., Vermeire S.* Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (23): 3657–3667.
  18. *Mwinyi J.* Pharmacogenetics of nuclear receptors and drug transporters in inflammatory bowel disease and hepatic drug metabolism. University of Zurich, Faculty of Medicine. 2013.
  19. *Кукес В.Г., Сычев Д.А., Бруслик Т. и др.* Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии. *Врач* 2007; 5: 2–6. / *Kukes V.G., Sychev D.A., Bruslik T. i dr.* Izuchenie transporterov lekarstvennykh sredstv kak novaja vozmozhnost' personalizacii farmakoterapii. *Vrach* 2007; 5: 2–6. [in Russian]
  20. *Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al.* Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 2011; 106 (4): 661–673.
  21. *Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архитов В.В. и др.* Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. *Ведомости НЦЭСМП* 2015; 2: 20–24. / *Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofev A.B., Arkhipov V.V. i dr.* Jeffektivnost' i bezopasnost' primeneniya lekarstvennykh sredstv: znachenie i vozmozhnosti klinicheskoy farmakologii. *Vedomosti NCeSMP* 2015; 2: 20–24. [in Russian]
  22. *Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габрусская Т.В., Калинина Н.М.* Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Альманах клин медицины 2016; 44 (6): 719–733. / *Kornienko E.A., Krupina A.N., Gabrusskaja T.V., Kalinina N.M.* Vospalitel'nye zabojevanija kishhechnika s ochen' rannim nachalom. Al'manakh klin mediciny 2016; 44 (6): 719–733. [in Russian]
  23. *Uhlig H.H., Schwerdt T., Koletzko S. et al.* The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147 (5): 990–1007.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Сереброва Светлана Юрьевна* — д.м.н., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Прокофьев Алексей Борисович* — д.м.н., профессор, директор Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Журавлева Марина Владимировна* — д.м.н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Казakov Руслан Евгеньевич* — начальник отдела Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Сичинава Ира Вениевна* — профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

*Городецкая Галина Ивановна* — научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Еременко Наталья Николаевна* — эксперт I категории Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

*Лазарева Наталья Борисовна* — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

*Галстян Лилит Ромаевна* — аспирантка кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

*Смолярчук Елена Анатольевна* — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

*Кургузова Дарья Олеговна* — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

*Барков Антон Олегович* — аспирант Института Фармации и трансляционной медицины Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва