



# Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции с формированием и тяжестью портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С

Таратина О.В.<sup>1</sup> • Самоходская Л.М.<sup>2</sup> • Краснова Т.Н.<sup>2</sup> • Мухин Н.А.<sup>2</sup>

**Таратина Олеся Валериевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 245 66 59.  
E-mail: taratina.o@gmail.com

**Самоходская Лариса Михайловна** – канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>

**Краснова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>

**Мухин Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

**Актуальность.** Сегодня большое внимание уделяется поиску генетических факторов, определяющих течение хронического гепатита С. **Цель** – оценить связь полиморфизма генов, вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции (*NOS3* 894G/T, *CYBA* 242C/T, *MTHFR* 677C/T) и кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (*AT1R1* 1166A/C, *AGT* (-6)G/A и 235M/T), с формированием и нарастанием тяжести синдрома портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С. **Материал и методы.** Сто шестьдесят два больных хроническим гепатитом С и циррозом печени С (114 женщин и 48 мужчин) были разделены на группы: без признаков портальной гипертензии ( $n=98$ ), с синдромом портальной гипертензии в компенсированной ( $n=19$ ) и декомпенсированной ( $n=45$ ) фазе. Определение полиморфизма исследуемых генов проводилось молекулярно-генетическими методами. **Результаты.** У пациентов с симптомами портальной гипертензии достоверно чаще, чем в группе без портальной гипертензии, встречалось носительство генотипа ТТ гена *CYBA* (отношение шансов (ОШ) ТТ=3,59,  $p=0,031$ ). При сравнении групп пациентов с декомпенсированной портальной гипертензией и без портальной гипертензии различия нарастали (ОШ ТТ=5,46,  $p=0,009$ ). Для остальных генов достоверных различий не обнаружено.

Многофакторный анализ совместного влияния генетических и клиничко-демографических факторов выявил: портальная гипертензия ассоциируется прежде всего с возрастом больных на момент обследования (статистика Вальда  $\chi^2=14,99$ ) и с их индексом массы тела (статистика Вальда  $\chi^2=4,35$ ). После исключения из модели этих общепопуляционных факторов риска развитие портальной гипертензии коррелировало с носительством 235ТТ генотипа гена *CYBA* (статистика Вальда  $\chi^2=6,07$ , ОШ=4,29) и (-6)АА генотипа гена *AGT* (статистика Вальда  $\chi^2=4,73$ , ОШ=4,13) и отсутствием протективного 235ТТ-генотипа гена *AGT* (статистика Вальда  $\chi^2=4,06$ , ОШ=0,33). Аналогичным было сочетанное влияние комбинации исследованных генетических вариантов на декомпенсацию портальной гипертензии. **Заключение.** Развитие и нарастание тяжести синдрома портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С прямо коррелирует с носительством (-6)АА генотипа гена *AGT* и 242ТТ генотипа гена *CYBA* и с отсутствием 235ТТ генотипа гена *AGT*.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, портальная гипертензия, генетический полиморфизм

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712



**Е**жегодно в мире наблюдается рост количества смертей от заболеваний, связанных с хроническим гепатитом С (ХГС), прежде всего от цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, и, согласно прогнозам, эта тенденция продолжится еще несколько десятилетий [1]. Появление в 2014 г. новых схем терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия совершило революцию в лечении хронической инфекции вируса гепатита С (HCV). Эти схемы показали 92–100% эффективность в клинических исследованиях (в том числе у больных с циррозом печени) и 82–89% – в реальной клинической практике. Кроме того, по сравнению с интерферонотерапией «новые» препараты характеризуются удобством применения (вводятся перорально и более короткими курсами) и лучшей переносимостью [2, 3]. Однако принимая во внимание, что, по оценкам экспертов, в 2013 г. в России двойную интерфероновую терапию получили лишь 0,1% от общего количества HCV-инфицированных [4], или 1% от больных ХГС, стоящих на учете [5], высокая стоимость делает схемы лечения с использованием препаратов прямого противовирусного действия практически недоступными для большинства пациентов.

Темпы нарастания фибротических изменений в печени, формирования цирроза печени и развития его осложнений у больных ХГС очень вариабельны. Быстрому прогрессированию заболевания способствуют особенности вируса (генотип 3 HCV), ряд внешних факторов (злоупотребление алкоголем, коинфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и/или вирусом гепатита В (HBV), иммуносупрессия) и факторы хозяина (мужской пол, более поздний возраст инфицирования, ожирение, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени) [2, 3, 6–8]. В последнее десятилетие большое количество исследований посвящено изучению связи генетических факторов с прогрессированием ХГС [7, 9–18]. Среди генов-кандидатов обсуждались гены цитокинов [7, 10, 18], наследственного гемохроматоза [10], факторов свертывающей системы крови [18–21], окислительного стресса и дисфункции эндотелия [15, 16, 18], ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [17, 18, 22, 23], продукты которых играют роль как в инициации процессов фиброобразования печени, так и в ремоделировании ее сосудов, что приводит к повышению печеночного внутрисосудистого сопротивления и развитию портальной гипертензии [23]. Вместе с тем работы, посвященные

поиску ассоциаций однонуклеотидных замен в генах-кандидатах и развития портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени, единичны [24, 25]. Не опубликовано ни одного исследования комплексного влияния нескольких генов на формирование и тяжесть синдрома портальной гипертензии.

Цель исследования – выявить генотипы и аллельные варианты генов, вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции (NOS3 894G/T, CYBA 242C/T, MTHFR 677C/T) и кодирующих компоненты РАС (ATRI 1166A/C, AGT (-6)/A и 235M/T), а также их комбинации, обладающие наибольшей прогностической ценностью в отношении формирования и нарастания тяжести синдрома портальной гипертензии у больных ХГС.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проведено одномоментное наблюдательное исследование ХГС и цирроза печени в его исходе. *Критериями включения* служили выявление хронической HCV-инфекции, принадлежность пациента к европеоидной расе, а также подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерием исключения* было наличие одного или нескольких дополнительных факторов поражения печени (злоупотребление алкоголем, сочетанная инфекция HBV или ВИЧ, болезнь Вильсона – Коновалова, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит). Диагнозы ХГС и цирроза печени вирусной (С) этиологии были установлены на основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и данных стандартных лабораторных и инструментальных методов, включая вирусологическое исследование (положительные тесты на антитела к HCV и HCV РНК).

Работа выполнена на базах Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России и Научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». К участию в исследовании последовательно привлекались все больные ХГС и циррозом печени вирусной (С) этиологии, поступавшие для клинического или амбулаторного обследования и лечения с ноября 2009 до июня 2014 г., удовлетворяющие критериям включения.



#### Описание медицинского вмешательства

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, доплерографию сосудов печени и нижней полой вены, эзофагогастродуоденоскопию с осмотром слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (по показаниям). Для определения стадии фиброза 89 больным выполняли чрескожную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием и полуколичественной оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR, еще 8 больным была проведена эластометрия печени с помощью аппарата FibroScan (Echosens, Франция), у 2 из них данные эластометрии были подтверждены результатами анализа комплекса серологических маркеров фиброза (Фиброактитест). У 42 пациентов стадия фиброза была расценена как F4 по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов без проведения эластометрии и биопсии печени.

#### Участники исследования

В исследование были включены 162 человека: 114 (70,4%) женщин и 48 (29,6%) мужчин в возрасте от 18 лет до 81 года, медиана возраста составила 48 лет (36 и 59 лет соответственно). Преобладание женщин обусловлено жесткими критериями включения (мужчины чаще злоупотребляли алкоголем или имели коинфекцию ВИЧ или HBV).

#### Выделение ДНК и генотипирование

Выделение геномной ДНК проводили из ЭДТА-стабилизированной периферической венозной крови согласно протоколу с помощью коммерческого набора «ДНК-сорб-Б» (ЦНИИЭ, Россия). Определение полиморфных генотипов генов *NOS3*, *CYBA*, *MTHFR*, *ATRI* и гена *AGT* по локусу (-6)G/A проводилось методом полиморфизма длины рестриктных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции на термоциклере Mastercycler Gradient (Eppendorf, Германия) с помощью описанной в литературе структуры праймеров и соответствующих эндонуклеаз. Визуализацию результатов осуществляли путем электрофореза в 2% агарозном геле с бромистым этидием при 150 В и 290 мА. Размер фрагментов определяли с помощью стандарта размеров длин фрагментов ДНК (Life Technologies, США). Определение аллельных вариантов гена *AGT* по полиморфному сайту 235M/T осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR taqMan) на амплификаторе Rotor-Gene-3000 (Corbett Research, Австралия).

#### Этическая экспертиза

Исследования проводили с согласия обследуемых в соответствии со ст. 32 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (утверждены Верховным Советом РФ от 22.07.1993 № 5487-1 в редакции от 30.12.2008). Комитет по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России заключил, что данное исследование может считаться непротиворечащим основам медицинской этики. Дополнительных рекомендаций комитет не дал (протокол № 2 от 02 октября 2009 г.).

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2007. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения вычисляли либо среднее (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям, имеющим количественные значения с нормальным распределением, использовали непарный t-критерий Стьюдента (для равных или неравных дисперсий). Для анализа качественных признаков в таблицах сопряженности 2×2 применялся двусторонний точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности другой размерности – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Оценивалось также отношение шансов (ОШ) и строился 95% доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ с применением модели бинарной логистической регрессии. Если ОШ было <1, эффект носительства соответствующего генотипа (аллели) расценивался как протективный; в случаях, когда ОШ >1, влияние наследования полиморфного маркера расценивалось как неблагоприятное. Для расчета одновременного влияния различных сочетаний вариантных генотипов, а также совместного воздействия генетических и клинических факторов на формирование и тяжесть портальной гипертензии у больных ХГС применяли многофакторный анализ методом логистической регрессии. Ошибка первого рода (p-значение) округлялась до трех значащих цифр после запятой. Уровень значимости для проверяемых гипотез был принят равным 0,05. Рассчитывались прогностические ценности положительного



(PPV) и отрицательного (NPV) результатов выявления неблагоприятных генотипов.

## Результаты

Характеристика обследованных больных

Среди 162 обследованных у 93 (59,9%) был диагностирован ХГС на различных стадиях фиброза по METAVIR, у 69 (42,6%) – цирроз печени в исходе ХГС. Инфицирование происходило в возрасте от 0 (при рождении) до 58 лет; медиана возраста инфицирования была 24 года (от 19 до 35 лет), длительность заболевания от наиболее вероятного фактора риска (а в отсутствие известных факторов риска – от дебюта заболевания) до включения в исследование составляла от 6 месяцев до 53 лет, медиана предполагаемой длительности заболевания – 21 год (от 13 до 30 лет). У 147 (90,7%) пациентов зарегистрирован синдром цитолиза: у 37 (22,8%) отмечена высокая, у 84 (51,9%) – умеренная, у 41 (25,3%) – минимальная степени биохимической активности, в 15 (9,3%) наблюдениях уровень трансаминаз не превышал норму. Признаки снижения синтетической функции печени отмечены в 37 (22,8%) случаях. У 5 (3,1%) пациентов выявлена гепатоцеллюлярная карцинома, у 36 (22,2%) – криоглобулинемический васкулит. Определение генотипа HCV выполнено 127 больным, которым планировалось проведение противовирусной терапии. При этом преобладал генотип 1 HCV, выявленный у 96 (75,6%) обследованных, генотипы 2 и 3 обнаружены у 14 (11,0%) и у 16 (12,6%) соответственно, в 1 случае имелось инфицирование одновременно двумя генотипами HCV: 2 и 4. Среди 69 больных циррозом печени в 5 (7,2%) наблюдениях признаки портальной гипертензии отсутствовали, расширение диаметра воротной вены более 13 мм зафиксировано у 20 (29%), расширение диаметра селезеночной вены более 8 мм – у 49 (71%), спленомегалия – у 58 (84,1%), варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности – у 28 (40,6%), асцит – у 21 (30,4%) пациента. В табл. 1 приведены клинические, демографические и лабораторные данные групп больных с синдромом портальной гипертензии и без такового. Пациенты с признаками портальной гипертензии были старше, имели более длительный срок инфицирования, для них характерен больший индекс массы тела, у них чаще выявлялся криоглобулинемический васкулит, чем у больных без симптомов портальной гипертензии. Только в группе пациентов с портальной гипертензией зарегистрировано развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Все различия между группами были статистически значимыми

(см. табл. 1). Вместе с тем разница в частотах выявляемых генотипов вируса была статистически незначима, а показатель предполагаемого возраста, в котором происходило инфицирование, имел лишь тенденцию к различию.

Мы подразделили группу пациентов с наличием признаков портальной гипертензии на две подгруппы (табл. 2). В подгруппу компенсированной портальной гипертензии были отнесены 19 человек (27,5% от больных циррозом печени и 11,7% от всех больных с хронической HCV-инфекцией), у которых признаки синдрома выявлялись лишь по данным ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии и ограничивались спленомегалией, расширением вен портальной системы и/или реканализацией пупочной вены. Подгруппу декомпенсированной портальной гипертензии составили 45 пациентов (65,2% от больных циррозом печени и 27,8% от всех больных с хронической HCV-инфекцией), у которых на период госпитализации или в анамнезе были отмечены осложнения синдрома портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода любой степени). В третью подгруппу вошли 98 больных

**Таблица 1.** Сравнительные демографические, клинические и лабораторные характеристики больных хроническим гепатитом С в зависимости от наличия/отсутствия синдрома портальной гипертензии

Признак	Портальная гипертензия		Значение <i>p</i>
	есть	нет	
Пол, <i>n</i> (%):			
мужчины	21 (32,8)	27 (27,6)	0,293 <sup>[1]</sup>
женщины	43 (67,2)	71 (72,4)	
Возраст, годы*	55,3 ± 12,4	42,8 ± 13,6	0 <sup>[3]</sup>
Возраст инфицирования, годы*	28,2 ± 11,9	24,8 ± 12,6	0,098 <sup>[3]</sup>
Длительность инфицирования, годы*	25,8 ± 11,7	18,5 ± 11,9	0 <sup>[3]</sup>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> *	27,6 ± 5,8	24,3 ± 3,9	0 <sup>[3]</sup>
Генотип вируса, <i>n</i> (%):			
1	30 (69,8)	66 (78,6)	0,237 <sup>[2]</sup>
2	8 (18,6)	6 (7,1)	
3	5 (11,6)	11 (13,1)	
2/4	0	1 (1,2)	
Гепатоцеллюлярная карцинома, <i>n</i> (%)	5 (8,6)	0 (0)	0,009 <sup>[1]</sup>
Васкулит, <i>n</i> (%)	23 (39,7)	13 (13,3)	0,001 <sup>[1]</sup>

\* Данные представлены в виде среднего арифметического значения (*M*) и стандартного отклонения ( $\pm$  SD)

*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия  $\chi^2$  Пирсона – <sup>[2]</sup>, *t*-критерия Стьюдента для равных дисперсий – <sup>[3]</sup>

**Таблица 2.** Клиническая характеристика подгрупп обследованных больных хроническим гепатитом С с синдромом портальной гипертензии разной степени тяжести

Характеристика	Пациенты без портальной гипертензии (I)	Значение <i>p</i> (I vs II)	Пациенты с компенсированной портальной гипертензией (II)	Значение <i>p</i> (II vs III)	Пациенты с декомпенсированной портальной гипертензией (III)	Значение <i>p</i> (I vs III)
Количество больных, <i>n</i> (%)	98 (60,5)		19 (11,7)		45 (27,8)	
Мужчины, <i>n</i> (%)	27 (27,6)	0,106 <sup>[1]</sup>	9 (47,4)	0,095 <sup>[1]</sup>	12 (26,7)	0,541 <sup>[1]</sup>
Женщины, <i>n</i> (%)	71 (72,4)		10 (52,6)		33 (73,3)	
Возраст, годы*	42,8 ± 13,6	0,023 <sup>[2]</sup>	50,7 ± 14,2	0,051 <sup>[2]</sup>	57,3 ± 11,1	0 <sup>[2]</sup>
Возраст инфицирования, годы*	24,8 ± 12,6	0,766 <sup>[2]</sup>	25,8 ± 14,2	0,295 <sup>[2]</sup>	29,3 ± 10,7	0,049 <sup>[2]</sup>
Длительность заболевания, годы*	18,5 ± 11,9	0,047 <sup>[2]</sup>	24,5 ± 12,6	0,57 <sup>[2]</sup>	26,4 ± 11,3	0 <sup>[2]</sup>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,3 ± 3,9	0,049 <sup>[2]</sup>	26,3 ± 4,3	0,243 <sup>[2]</sup>	28,1 ± 6,3	0 <sup>[2]</sup>
Гепатоцеллюлярная карцинома, <i>n</i> (%)	0	0,025 <sup>[1]</sup>	2 (15,4)	0,629 <sup>[1]</sup>	3 (6,7)	0,03 <sup>[1]</sup>
Васкулит, <i>n</i> (%)	13 (13,3)	0,006 <sup>[1]</sup>	8 (61,5)	0,574 <sup>[1]</sup>	15 (33,3)	0,007 <sup>[1]</sup>

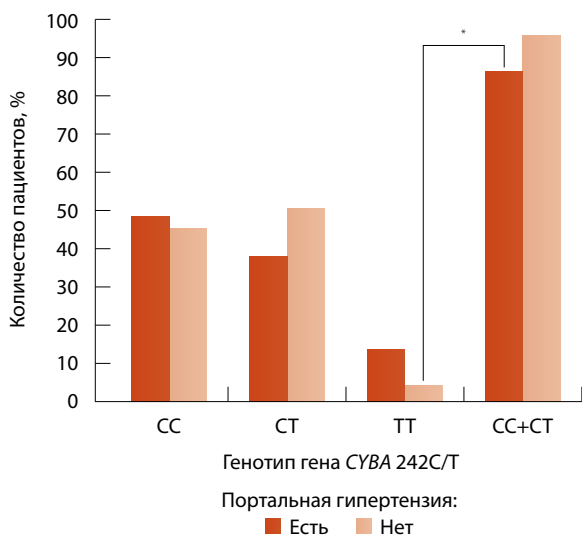
\* Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (± SD)

*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия χ<sup>2</sup> Пирсона – <sup>[2]</sup>

с хронической HCV-инфекцией (60,5% от включенных в исследование), у которых симптомы портальной гипертензии отсутствовали.

#### Основные результаты исследования

Связь полиморфизма исследованных генов с формированием и тяжестью синдрома портальной гипертензии у больных с хронической HCV-инфекцией представлена в табл. 3. В группе больных с хронической HCV-инфекцией с признаками портальной гипертензии достоверно чаще встречалось носительство «мутантного» генотипа TT



**Рис. 1.** Распределение генотипов полиморфизма 242C/T гена *CYBA* у больных с хронической HCV-инфекцией с синдромом портальной гипертензии и без него; \* *p* = 0,031

гена *CYBA* по сравнению с группой, в которой признаки портальной гипертензии отсутствовали (13,6 и 4,2% соответственно; ОШ TT = 3,59; рис. 1), распределение всех трех возможных генотипов гена *CYBA* в этих группах имело тенденцию к различию (*p* = 0,057), PPV (242TT) = 69,23%, NPV (242TT) = 61,49%. Статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов по полиморфным локусам других генов эндотелиальной дисфункции (*NOS3* 894G/T и *MTHFR* 677C/T), а также генов PAC (*ATRI* 1166A/C, *AGT* (-6)G/A и 235M/T) между пациентами с хронической HCV-инфекцией в зависимости от наличия или отсутствия признаков портальной гипертензии выявлено не было (см. табл. 3).

Различия частот встречаемости вариантных маркеров генов *CYBA*, *NOS3* и *MTHFR* между подгруппами пациентов с компенсированной и декомпенсированной портальной гипертензией не достигли уровня статистической значимости (табл. 4). Исключение составили больные с более редким носительством гетерозиготного варианта GT гена *NOS3* в подгруппе с декомпенсированной портальной гипертензией (35,6 и 61,9% соответственно; ОШ GT = 0,34, *p* = 0,044). По отношению к подгруппе больных без портальной гипертензии, в подгруппе с декомпенсированной портальной гипертензией из всех генов, кодирующих белки, влияющие на функцию эндотелия (*CYBA*, *NOS3* и *MTHFR*), статистически значимыми были



**Таблица 3.** Распределение аллелей и генотипов исследованных генов у больных хроническим гепатитом С в зависимости от наличия/отсутствия синдрома портальной гипертензии

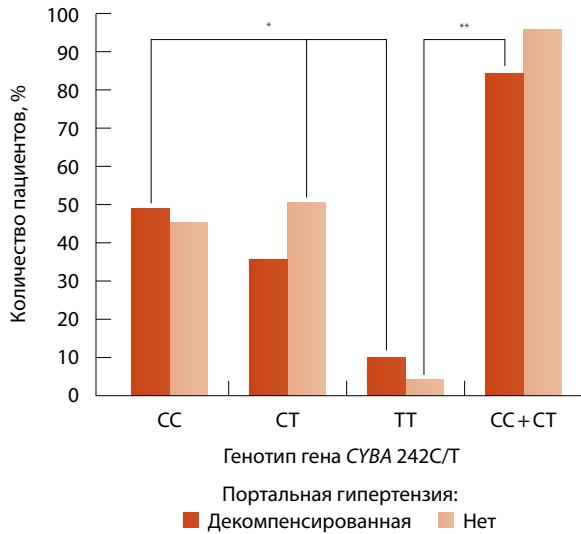
Ген	Аллель/генотип	Портальная гипертензия, n (%)		Значение <i>p</i>	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
		есть	нет		
CYBA 242C/T	C	89 (67,4)	134 (70,5)	0,553 <sup>[1]</sup>	0,86 (0,54–1,4) 1,16 (0,72–1,87)
	T	43 (32,6)	56 (29,5)		
	CC	32 (48,5)	43 (45,3)	0,057 <sup>[2]</sup>	1,14 (0,61–2,14) 0,6 (0,32–1,12) 3,59 (1,06–12,21)
	CT	25 (37,9)	48 (50,5)		
	TT	9 (13,6)	4 (4,2)		
	CC+CT	57 (86,4)	91 (95,8)	0,031 <sup>[1]</sup>	0,28 (0,08–0,95)
CT+TT	34 (51,5)	52 (54,7)	0,687 <sup>[1]</sup>	0,88 (0,47–1,65)	
NOS3 894G/T	G	97 (73,5)	140 (73,7)	0,968 <sup>[1]</sup>	0,99 (0,6–1,64) 1,01 (0,61–1,67)
	T	35 (26,5)	50 (26,3)		
	GG	34 (51,5)	54 (56,8)	0,279 <sup>[2]</sup>	0,81 (0,43–1,52) 1,54 (0,81–2,95) 0,46 (0,12–1,75)
	GT	29 (43,9)	32 (33,7)		
	TT	3 (4,6)	9 (9,5)		
	GG+GT	63 (95,4)	86 (90,5)	0,242 <sup>[1]</sup>	2,2 (0,57–8,45)
TT+GT	32 (48,5)	41 (43,2)	0,504 <sup>[1]</sup>	1,24 (0,66–2,33)	
MTHFR 677C/T	C	100 (75,8)	138 (71,9)	0,437 <sup>[1]</sup>	1,22 (0,74–2,03) 0,82 (0,49–1,36)
	T	32 (24,2)	54 (28,1)		
	CC	37 (56,1)	46 (47,9)	0,56 <sup>[2]</sup>	1,39 (0,74–2,6) 0,71 (0,38–1,33) 1,1 (0,24–5,06)
	CT	26 (39,4)	46 (47,9)		
	TT	3 (4,5)	4 (4,2)		
	CC+CT	63 (95,5)	92 (95,8)	0,907 <sup>[1]</sup>	0,91 (0,2–4,22)
CT+TT	29 (43,9)	50 (52,1)	0,308 <sup>[1]</sup>	0,72 (0,39–1,35)	
AGT (-6)G/A	G	71 (53,8)	117 (60,9)	0,2 <sup>[1]</sup>	0,75 (0,48–1,17) 1,34 (0,86–2,1)
	A	61 (46,2)	75 (39,1)		
	GG	22 (33,3)	36 (37,5)	0,281 <sup>[2]</sup>	0,83 (0,43–1,6) 0,78 (0,42–1,47) 1,87 (0,86–4,09)
	GA	27 (40,9)	45 (46,9)		
	AA	17 (25,8)	15 (15,6)		
	GG+GA	49 (74,2)	81 (84,4)	0,112 <sup>[1]</sup>	0,53 (0,24–1,16)
GA+AA	44 (66,7)	60 (62,5)	0,587 <sup>[1]</sup>	1,2 (0,62–2,31)	
AGT 235M/T	M	70 (53)	90 (47,9)	0,831 <sup>[1]</sup>	1,04 (0,79–1,92) 0,96 (0,52–1,27)
	T	62 (47)	98 (52,1)		
	MM	21 (31,8)	25 (26,6)	0,662 <sup>[2]</sup>	1,21 (0,64–2,58) 0,78 (0,53–1,88) 1,11 (0,38–1,57)
	MT	28 (42,4)	40 (42,6)		
	TT	17 (25,8)	29 (30,9)		
	MM+MT	49 (74,2)	65 (69,1)	0,73 <sup>[1]</sup>	0,9 (0,64–2,6)
MT+TT	45 (68,2)	69 (73,4)	0,509 <sup>[1]</sup>	0,82 (0,39–1,56)	
ATR1 1166A/C	A	98 (74,2)	145 (75,5)	0,872 <sup>[1]</sup>	0,97 (0,56–1,56) 1,04 (0,64–1,78)
	C	34 (25,8)	47 (24,5)		
	AA	38 (57,6)	56 (58,3)	0,566 <sup>[2]</sup>	1,07 (0,51–1,83) 0,81 (0,49–1,85) 1,56 (0,41–3,97)
	AC	22 (33,3)	33 (34,4)		
	CC	6 (9,1)	7 (7,3)		
	AA+AC	60 (90,9)	89 (92,7)	0,362 <sup>[1]</sup>	0,64 (0,25–2,46)
AC+CC	28 (42,4)	40 (41,7)	0,799 <sup>[1]</sup>	0,93 (0,55–1,95)	

*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия  $\chi^2$  Пирсона – <sup>[2]</sup>

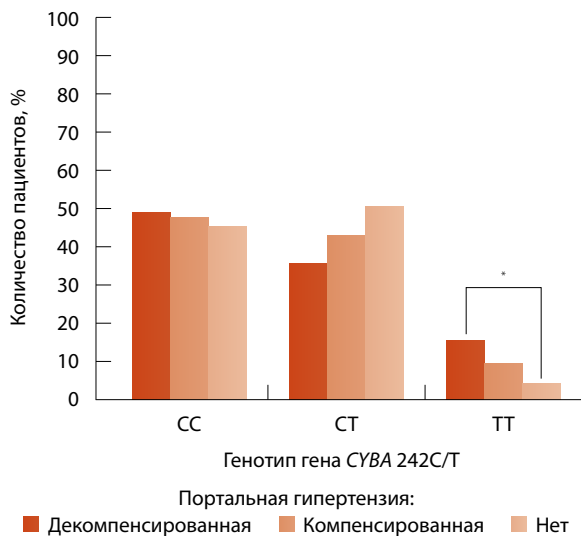
**Таблица 4.** Распределение аллелей и генотипов исследованных генов у больных хроническим гепатитом С с синдромом портальной гипертензии разной степени тяжести

Ген	Аллель/генотип	Пациенты без портальной гипертензии (I), n (%)	Значение <i>p</i> (I vs II)	Пациенты с компенсированной портальной гипертензией (II), n (%)	Значение <i>p</i> (II vs III)	Пациенты с декомпенсированной портальной гипертензией (III), n (%)	Значение <i>p</i> (I vs III)
CYP2A 242C/T	C	134 (70,5)	0,85 <sup>[1]</sup>	29 (69,1)	0,786 <sup>[1]</sup>	60 (66,7)	0,444 <sup>[1]</sup>
	T	56 (29,5)		13 (31)		30 (33,3)	
	CC	43 (45,3)	0,558 <sup>[2]</sup>	10 (47,6)	0,745 <sup>[2]</sup>	22 (48,9)	0,019 <sup>[2]</sup>
	CT	48 (50,5)		9 (42,9)		16 (35,6)	
	TT	4 (4,2)		2 (9,5)		7 (15,6)	
	CC+CT	91 (95,8)	0,32 <sup>[1]</sup>	19 (90,5)	0,506 <sup>[1]</sup>	38 (84,4)	0,009 <sup>[1]</sup>
	CT+TT	52 (54,7)	0,845 <sup>[1]</sup>	11 (52,4)	0,923 <sup>[1]</sup>	23 (51,1)	0,721 <sup>[1]</sup>
NOS3 894G/T	G	140 (73,7)	0,541 <sup>[1]</sup>	29 (69)	0,43 <sup>[1]</sup>	68 (75,6)	0,698 <sup>[1]</sup>
	T	50 (26,3)		13 (31)		22 (24,4)	
	GG	54 (56,8)	0,036 <sup>[2]</sup>	8 (38,1)	0,094 <sup>[2]</sup>	26 (57,8)	0,83 <sup>[2]</sup>
	GT	32 (33,7)		13 (61,9)		16 (35,6)	
	TT	9 (9,5)		0		3 (6,7)	
	GG+GT	86 (90,5)	0,142 <sup>[1]</sup>	21 (100)	0,226 <sup>[1]</sup>	42 (93,3)	0,545 <sup>[1]</sup>
	TT+GT	41 (43,2)	0,12 <sup>[1]</sup>	13 (61,9)	0,136 <sup>[1]</sup>	19 (42,2)	0,889 <sup>[1]</sup>
MTHFR 677C/T	C	138 (71,9)	0,714 <sup>[1]</sup>	33 (68,8)	0,188 <sup>[1]</sup>	33 (78,9)	0,223 <sup>[1]</sup>
	T	54 (28,1)		15 (31,3)		19 (21,1)	
	CC	46 (47,9)	0,589 <sup>[2]</sup>	11 (45,8)	0,339 <sup>[2]</sup>	27 (60)	0,413 <sup>[2]</sup>
	CT	46 (47,9)		11 (45,8)		17 (37,8)	
	TT	4 (4,2)		2 (8,3)		1 (2,2)	
	CC+CT	92 (95,8)	0,313 <sup>[1]</sup>	22 (91,7)	0,236 <sup>[1]</sup>	44 (97,8)	0,54 <sup>[1]</sup>
	CT+TT	50 (52,1)	0,98 <sup>[1]</sup>	2 (54,2)	0,26 <sup>[1]</sup>	18 (40)	0,201 <sup>[1]</sup>
AGT (-6)G/A	G	117 (60,9)	0,907 <sup>[1]</sup>	32 (66,7)	0,060 <sup>[1]</sup>	45 (50)	0,128 <sup>[1]</sup>
	A	75 (39,1)		16 (33,3)		45 (50)	
	GG	36 (37,5)	0,761 <sup>[2]</sup>	12 (50)	0,203 <sup>[2]</sup>	13 (28,9)	0,215 <sup>[2]</sup>
	GA	45 (46,9)		8 (33,3)		19 (42,2)	
	AA	15 (15,6)		4 (16,7)		13 (28,9)	
	GG+GA	81 (84,4)	0,700 <sup>[1]</sup>	20 (83,3)	0,262 <sup>[1]</sup>	32 (71,1)	0,081 <sup>[1]</sup>
	GA+AA	60 (62,5)	0,648 <sup>[1]</sup>	12 (50)	0,082 <sup>[1]</sup>	32 (71,1)	0,441 <sup>[1]</sup>
AGT 235M/T	M	90 (47,9)	0,927 <sup>[1]</sup>	22 (52,4)	0,919 <sup>[1]</sup>	48 (53,3)	0,729 <sup>[1]</sup>
	T	98 (52,1)		20 (47,6)		42 (46,7)	
	MM	25 (26,6)	0,890 <sup>[2]</sup>	8 (38,1)	0,463 <sup>[2]</sup>	14 (31,1)	0,761 <sup>[2]</sup>
	MT	40 (42,6)		6 (28,6)		20 (44,4)	
	TT	29 (30,9)		7 (33,3)		11 (24,4)	
	MM+MT	65 (69,1)	0,677 <sup>[1]</sup>	14 (66,7)	0,450 <sup>[1]</sup>	34 (75,6)	0,484 <sup>[1]</sup>
	MT+TT	69 (73,4)	0,92 <sup>[1]</sup>	13 (61,9)	0,575 <sup>[1]</sup>	31 (68,9)	0,975 <sup>[1]</sup>
ATR1 1166A/C	A	145 (75,5)	0,927 <sup>[1]</sup>	32 (76,2)	0,727 <sup>[1]</sup>	66 (73,3)	0,729 <sup>[1]</sup>
	C	47 (24,5)		10 (23,8)		24 (26,7)	
	AA	56 (58,3)	0,890 <sup>[2]</sup>	12 (57,1)	0,655 <sup>[2]</sup>	26 (57,8)	0,761 <sup>[2]</sup>
	AC	33 (34,4)		8 (38,1)		14 (31,1)	
	CC	7 (7,3)		1 (4,8)		5 (11,1)	
	AA+AC	89 (92,7)	0,677 <sup>[1]</sup>	20 (95,2)	0,403 <sup>[1]</sup>	40 (88,9)	0,484 <sup>[1]</sup>
	AC+CC	40 (41,7)	0,92 <sup>[1]</sup>	32 (66,7)	0,961 <sup>[1]</sup>	19 (42,2)	0,975 <sup>[1]</sup>

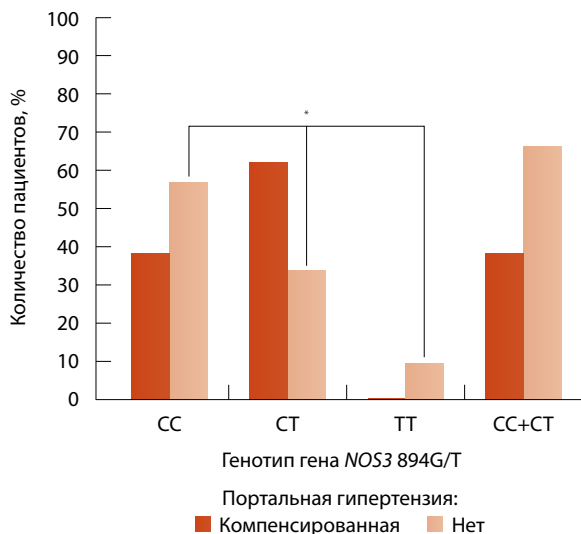
*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия  $\chi^2$  Пирсона – <sup>[2]</sup>



**Рис. 2.** Распределение генотипов полиморфизма 242C/T гена CYBA у больных с хронической HCV-инфекцией с декомпенсированной портальной гипертензией и без синдрома портальной гипертензии; \* $p=0,019$ ; \*\* $p=0,009$



**Рис. 3.** Распределение генотипов гена CYBA в ряду изменения тяжести синдрома портальной гипертензии у больных с хронической HCV-инфекцией; \* $p=0,019$



**Рис. 4.** Распределение генотипов полиморфизма 894G/T гена NOS3 у больных с компенсированной портальной гипертензией и без синдрома портальной гипертензии;  $p=0,036$

только различия в распределении генотипов гена CYBA (рис. 2): в группе с декомпенсированной портальной гипертензией чаще встречалось носительство генотипа TT и реже – генотипов CC и CT (15,6 и 4,2% соответственно; ОШ TT=5,46), при объединении носителей CC и CT генотипов в одну подгруппу достоверность различий возрастала ( $p=0,009$ , ОШ TT=4,19 [95% ДИ 1,016–15,16]; PPV (242TT)=63,64%; NPV (242TT)=70,54%). По мере нарастания тяжести синдрома портальной гипертензии наблюдалось увеличение доли мутантных T-аллели и TT генотипа гена CYBA (рис. 3), при этом различия были статистически значимыми при сравнении крайних групп (с декомпенсированной портальной гипертензией и без синдрома портальной гипертензии). Для других полиморфных генов эндотелиальной дисфункции подобной тенденции не наблюдалось (см. табл. 4).

При сравнении распределения аллелей и генотипов полиморфных генов эндотелиальной дисфункции в группах больных хронической HCV-инфекцией с компенсированной портальной гипертензией и без этого синдрома (см. табл. 4) статистически значимыми оказались различия только в случае полиморфизма 894G/T гена NOS3: в группе компенсированной портальной гипертензии чаще встречались носители гетерозиготного генотипа GT (61,9 и 33,7% соответственно,  $p=0,045$ ; ОШ GT=3,2 [95% ДИ 1,21–8,44]) и реже – генотипов GG и TT, уровень достоверности различий распределения всех трех генотипов:  $p=0,036$  (рис. 4). Распределение полиморфных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) по локусу 677C/T в группах больных ХГС с компенсированной, декомпенсированной портальной гипертензией и без нее не имело статистически значимых различий (см. табл. 4). В подгруппе пациентов с декомпенсированной портальной гипертензией по сравнению с больными с компенсированной фазой синдрома наблюдалась тенденция к более частому выявлению минорной аллели (-6)A (50 и 33,3% соответственно,  $p=0,06$ ) и меньшей распространенности генотипа (-6)GG (28,9 и 50%,  $p=0,082$ ) гена AGT. Различия в распределении полиморфных маркеров гена AGT по локусу 235M/T гена AGT и гена ATR1 по локусу 1166A/C в группах с компенсированной и декомпенсированной портальной гипертензией не были статистически значимыми. Недостоверными были и различия в распределении аллелей и генотипов генов PAC при попарном сравнении групп как с компенсированной, так и с декомпенсированной



**Таблица 5.** Вклад клинико-демографических и генетических факторов в формирование портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С

Параметр	Прогностический фактор				
	негативный				протективный
	возраст	индекс массы тела	AGT (-6)AA	CYBA 242TT	AGT 235TT
Статистика Вальда	14,99	4,35	3,73	3,08	0,84
<i>p</i> для статистики Вальда	0	0	0,053	0,079	0,359
Стандартизованное отношение шансов (95% доверительный интервал)	1,06 (1,03–1,1)	1,1 (1–1,2)	3,47 (0,97–12,41)	3,71 (0,85–16,2)	0,58 (0,18–1,89)
Уровень значимости	←—————→				
<i>p</i> для модели	0,000				

портальной гипертензией с группой больных с хронической HCV-инфекцией без признаков синдрома (см. табл. 4).

При многофакторном анализе совместного влияния генетических и клинико-демографических факторов на формирование синдрома портальной гипертензии статистически значимым было только негативное влияние показателей индекса массы тела больных и их возраста на момент последнего обследования (табл. 5). Эффект обоих клинических факторов на формирование предрасположенности к развитию портальной гипертензии превышал влияние полиморфизма исследованных генов, делая его статистически незначимым.

**Таблица 6.** Эффект генетического полиморфизма на формирование синдрома портальной гипертензии после исключения общепопуляционных факторов риска

Параметр	Прогностический фактор					
	негативный			протективный		
	AGT (-6)AA	CYBA 242TT	ATRI 1166CC	MTHFR 677TT	NOS3 894TT	AGT 235TT
Статистика Вальда	6,07	4,73	0,33	0	0,56	4,06
<i>p</i> для статистики Вальда	0,014	0,03	0,567	0,985	0,454	0,044
Стандартизованное отношение шансов (95% доверительный интервал)	4,29 (1,33–13,77)	4,13 (1,14–14,99)	1,41 (0,43–4,66)	0,98 (0,19–5,09)	0,59 (0,15–2,37)	0,33 (0,11–0,98)
Уровень значимости	←—————→					
<i>p</i> для модели	0,036					

При исключении из модели логистической регрессии общепопуляционных факторов риска развития портальной гипертензии (возраста и индекса массы тела) проявился эффект полиморфизма исследованных генов (табл. 6). Наиболее весомым генетическим маркером формирования портальной гипертензии служил (-6)AA генотип гена *AGT* (статистика Вальда  $\chi^2 = 6,07$ ). Однонаправленный с ним, но менее выраженный эффект оказывало носительство мутантного 242TT-генотипа гена *CYBA* (статистика Вальда  $\chi^2 = 4,73$ ). Наследование TT-генотипа полиморфизма 235M/T гена *AGT* снижало вероятность формирования синдрома портальной гипертензии, статистическая значимость полученной модели логистической регрессии:  $p = 0,036$ . Комбинация исследованных генов оказывала аналогичное сочетанное влияние на декомпенсацию портальной гипертензии у больных с хронической HCV-инфекцией (табл. 7).

## Обсуждение

Формирование цирроза печени определяется как прогрессирующим фиброзом ее ткани, так и ремоделированием ее сосудов, приводящим к повышению печеночного внутрисосудистого сопротивления и развитию портальной гипертензии. Эти процессы идут параллельно, взаимно усугубляя друг друга. Ассоциации комбинаций полиморфных генетических маркеров у больных ХГС с течением и прогнозом болезни изучались лишь в немногих работах [10, 12, 18, 22, 26, 27], еще реже учитывался вклад клинических данных, а комплексный анализ связи клинических и генетических факторов с развитием портальной гипертензии до сих пор не проводился.



**Таблица 7.** Эффект генетического полиморфизма на декомпенсацию синдрома портальной гипертензии после исключения общепопуляционных факторов риска

Параметр	Прогностический фактор					
	негативный			протективный		
	AGT (-6)AA	CYBA 242 TT	ATRI 1166CC	NOS3 894TT	MTHFR 677TT	AGT 235TT
Статистика Вальда	7,87	5,46	1,18	0,05	1,2	5,73
<i>p</i> для статистики Вальда	0,005	0,019	0,277	0,821	0,272	0,017
Стандартизованное отношение шансов (95% доверительный интервал)	7,08 (1,78–28,09)	4,36 (1,26–15,15)	1,96 (0,58–6,64)	1,18 (0,28–4,88)	0,26 (0,02–2,94)	0,19 (0,05–0,75)
Уровень значимости	←			→		
<i>p</i> для модели	0,01					

Наблюдающаяся при повреждении печени гиперпродукция реактивных форм кислорода ассоциируется с развитием синусоидальной эндотелиальной дисфункции – снижением образования и биодоступности монооксида азота (NO) в паренхиме печени [28]. Эта связь реализована через фермент NADPH-оксидазу, состоящий из нескольких субъединиц. Субъединица p22-phox, кодируемая геном *CYBA*, необходима для ферментативной активности NADPH-оксидазы. Механизм, лежащий в основе выявленной ассоциации носительства TT-генотипа с формированием у больных ХГС портальной гипертензии, не ясен. В предыдущих публикациях мы показали, что по сравнению со здоровыми донорами в группе больных хронической HCV-инфекцией TT-генотип гена *CYBA* встречался реже, у носителей T-аллели и TT-генотипа чаще формировался цирроз печени и отмечалась более высокая скорость прогрессирования фиброза печени [16]. Под влиянием этого полиморфизма снижается образование реактивных форм кислорода, что может влиять на апоптоз или экспрессию генов, в результате происходит ремоделирование внутрипеченочных сосудов и развитие фиброза печени. Как бы то ни было, эффект 242TT генотипа гена *CYBA* на прогноз у больных ХГС можно считать негативным, поскольку имеется корреляция носительства этого генотипа с формированием портальной гипертензии (ОШ TT = 3,59), при этом в ряду нарастания тяжести симптомов портальной гипертензии (ОШ TT = 5,46) доли мутантных T-аллели и TT-генотипа гена *CYBA* увеличиваются.

Носительство аллели 894T гена *NOS3*, кодирующего эндотелиальную NO-синтазу (eNOS),

ассоциировано с нарушением работы фермента и, как следствие, со снижением концентрации NO в плазме. При индуцированном фиброзе печени отмечено и снижение активности eNOS по сравнению с контрольной группой [29]. В исследовании Y.Q. Cheng и соавт. частота 894T-аллели и GT-генотипа была драматически выше в группе больных циррозом печени и с портальной гипертензией в исходе хронического гепатита В по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод о наличии связи полиморфизма 894G/T с развитием портальной гипертензии [24]. В работе J. Petrtyl и соавт. распределение генотипов функционально значимых вариантов eNOS (E298D, 4a/b, T786C) у пациентов с циррозом не отличалось от таковых в контрольной группе [30]. A. Mantaka и соавт. обнаружили, что носительство T-аллели полиморфизма 894G/T гена *NOS3* значимо чаще встречалось в группе больных первичным билиарным циррозом, чем в контрольной группе здоровых доноров [31]. По результатам нашего исследования распределение генотипов и аллелей полиморфизма 894G/T гена *NOS3* статистически не различалось в группах обследуемых больных в зависимости от наличия или отсутствия признаков портальной гипертензии. Наши данные расходятся с результатами А.П. Щёковой и соавт., согласно которым аллель 894T выявлялась чаще, чем в «общей популяции» (24%) и группе сравнения (27%) как у больных ХГС (40%), так и при циррозе печени вирусной (С) этиологии (50%), в основном за счет гетерозиготного носительства [15]. Различия с группой сравнения при этом не были статистически значимыми, а численность групп была невелика. Данных о достоверности различий частот



генотипов и аллелей полиморфизма 894G/T гена *NOS3* в группах больных ХГС и циррозом печени вирусной (С) этиологии в публикации А.П. Щёковой и соавт. не приведено [15].

Полиморфизм 677C/T гена *MTHFR* – одного из ключевых ферментов метаболизма гомоцистеина, избыток которого вызывает окислительное повреждение эндотелия и способствует развитию его дисфункции, – опосредует образование менее активного варианта фермента и недостаточную элиминацию гомоцистеина из кровотока. В работе L.E. Adinolfi и соавт. было показано, что у больных ХГС уровень гипергомоцистеинемии и полиморфизм 677C/T гена *MTHFR* ассоциируются с высокой частотой и выраженностью стеатоза и фиброза печени (риск развития F3–F4 стадий фиброза был в 6 раз выше у носителей СТ-генотипа и в 20 раз выше у носителей ТТ-генотипа) [32]. В более позднем исследовании Р. Toniutto и соавт., проведенном на небольшой группе пациентов с рецидивом ХГС после перенесенной трансплантации печени, носительство ТТ-генотипа *MTHFR* в сочетании с возрастом донора печеночного трансплантата старше 45 лет ассоциировалось с более высоким риском быстрого прогрессирования фиброза, но не с развитием стеатоза донорской печени [21]. В нашей работе ассоциация полиморфизма гена *MTHFR* с формированием и декомпенсацией синдрома портальной гипертензии не установлена, публикации других авторов о результатах подобных исследований отсутствуют.

В развитии цирроза печени большое значение имеют процессы активации локальной тканевой РАС, все ключевые компоненты которой при ХГС экспрессируются в поврежденной печени. Повышение концентрации ангиотензина II в печеночной ткани приводит к фиброгенезу [33], генетическое же или фармакологическое блокирование РАС замедляет фиброгенез в печени и remodelирование ее сосудов.

Замена гуанина на аденин в промоторном участке гена ангиотензиногена (полиморфизм (-6)A/GAGT) повышает уровень его экспрессии: у носителей AA генотипа отмечается повышение транскрипции гена *AGT* и хронический подъем базальной концентрации ангиотензина II [34]. В нескольких работах была показана связь наследования 6AA генотипа с развитием более тяжелых стадий фиброза печени у больных ХГС [22], с более высокой скоростью развития фиброза печени у больных ХГС [17] и с более частым формированием цирроза печени при хроническом гепатите В [35], чем у пациентов

с (-6)GA- и (-6)GG-генотипами. Публикаций, посвященных изучению влияния полиморфизма (-6)G/A гена ангиотензиногена на развитие синдрома портальной гипертензии, мы не встретили. В нашем исследовании значимых корреляций носительства AA генотипа гена *AGT* с развитием и декомпенсацией синдрома портальной гипертензии обнаружено не было. По данным П.П. Огурцова и соавт., у гомозиготных носителей аллели М в 235 положении гена *AGT* достоверно чаще встречалась атака острого алкогольного гепатита и более выраженная и прогрессирующая гипербилирубинемия, чем у носителей ТТ генотипа, но не было установлено связи этого полиморфизма с формированием цирроза печени [36]. Ранее нами получены доказательства того, что носители 235Т-аллели (генотипы МТ и ТТ) достоверно чаще встречаются в группе с быстрым фиброзом, а носительство «дикого» гомозиготного генотипа ММ можно считать благоприятным прогностическим фактором и маркером медленного прогрессирования фиброза у больных ХГС [17]. Это противоречит данным Е.Н. Forrest и соавт., которые не обнаружили различий в распределении аллельных вариантов гена *AGT* по локусам 235М/Т и (-6)G/A, как и полиморфизма гена *ATRI* 1166A/C у больных ХГС с различной тяжестью фиброза печени, предположительно, из-за отсутствия учета длительности инфицирования [37]. В настоящей работе многофакторный анализ выявил протективный эффект наследования ТТ-генотипа гена *AGT* по локусу 235М/Т в отношении формирования и нарастания тяжести синдрома портальной гипертензии у больных ХГС, который не проявился при однофакторном анализе.

Мы не нашли взаимосвязи полиморфизма 1166A/C гена *ATRI* с развитием и тяжестью синдрома портальной гипертензии у больных ХГС. Других работ, изучавших связь этого полиморфизма с формированием портальной гипертензии, не опубликовано, но в ряде исследований показано отсутствие подобных ассоциаций как с тяжестью фиброза у больных ХГС [37], так и с темпом прогрессирования фиброза у таких больных [17].

## Заключение

Многофакторный анализ совместного влияния генетических и клиничко-демографических факторов на формирование портальной гипертензии выявил, что данный синдром ассоциируется прежде всего с возрастом больных на момент обследования и с индексом массы тела – их вклад значительно превышал эффект остальных факторов,



включая генетические. После исключения из модели этих общепопуляционных показателей развитие портальной гипертензии коррелировало с носительством генотипа ТТ гена *CYBA* и генотипа АА гена *AGT* по локусу (-6)G/A и отсутствием протективного ТТ-генотипа гена *AGT* в положении 235. При ранжировании эффекта наблюдения изученных генотипов на формирование синдрома портальной гипертензии наиболее

значимым был вклад полиморфизма (-6)G/A гена *AGT*, далее следовали полиморфизм 235M/T гена *AGT* и 242C/T гена *CYBA*.

Мы предполагаем, что для создания шкалы прогноза риска развития и декомпенсации портальной гипертензии необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с этим синдромом и с известной давностью инфицирования. ☺

#### Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).

## Литература

- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version. April 2016. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199–236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
- AASLD-IDSА. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2016. Available from: <http://hcvguidelines.org/printpdf/84>
- Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, Bergin C, Ben-Ari Z, Mossong J, Schreter I, Baatarkhuu O, Acharya S, Aho I, Anand AC, Andersson MI, Arndt V, Arkkila P, Barclay K, Bessone F, Blach S, Blokhina N, Brunton CR, Choudhuri G, Cisneros L, Croes EA, Dahgwahdorj YA, Dalgard O, Daruich JR, Dashdorj NR, Davaadorj D, de Knecht RJ, de Vree M, Estes C, Flisiak R, Gane E, Gower E, Halota W, Henderson C, Hoffmann P, Hornell J, Houlihan D, Hrusovsky S, Jarcuska P, Kershenobich D, Kostrzewska K, Kristian P, Leshno M, Lurie Y, Mahomed A, Mamonova N, Mendez-Sanchez N, Norris S, Nurmukhametova E, Nymadawa P, Oltman M, Oyumbileg J, Oyunsuren T, Papatheodoridis G, Pimenov N, Prabdhial-Sing N, Prins M, Radke S, Rakhmanova A, Razavi-Shearer K, Reesink HW, Ridruejo E, Safadi R, Sagalova O, Sanchez Avila JF, Sanduijav R, Saraswat V, Seguin-Devaux C, Shah SR, Shestakova I, Shevaldin A, Shibolet O, Silva MO, Sokolov S, Sonderup M, Souliotis K, Spearman CW, Staub T, Stedman C, Strebkova EA, Struck D, Sypsa V, Tomasiewicz K, Undram L, van der Meer AJ, van Santen D, Veldhuijzen I, Villamil FG, Willems S, Zuckerman E, Zuure FR, Puri P, Razavi H. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *J Viral Hepat.* 2015;22 Suppl 1:26–45. doi: 10.1111/jvh.12351.
- Ющук НД, Знойко ОО, Якушечкина НА, Дудина КР, Шутько СА, Козина АН, Сафиуллина НХ, Федосеева НВ, Белый ПА, Луговских ЕА, Рахманова АГ, Хубутия МШ, Пименов НН, Чуланов ВП, Чесноков ЕВ, Огарев ВВ. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013;69(2):18–33.
- Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(2):41–70.
- Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vidaud M, Marcellin P. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2007;27(1):13–27. doi: 10.1055/s-2006-960168.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–32. doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8.
- Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003;37(3):493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
- Самоходская ЛМ, Игнатова ТМ, Абдуллаев СМ, Краснова ТН, Некрасова ТП, Мухин НА, Ткачук ВА. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007;17(2):50–6.
- Семенова НА, Рязанцева НВ, Новицкий ВВ, Бычков ВА, Чечина ОЕ. Роль полиморфизма гена IL6 – 174C/G в развитии хронической HCV-инфекции. Бюллетень сибирской медицины. 2010;(5):93–7.
- Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int.* 2011;31(4):443–60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02449.x.
- do O NT, Eurich D, Schmitz P, Schmeding M, Heidenhain C, Bahra M, Trautwein C, Neuhaus P, Neumann UP, Wasmuth HE. A 7-gene signature of the recipient predicts the progression of fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Liver Transpl.* 2012;18(3):298–304. doi: 10.1002/lt.22475.
- Fontana RJ, Litman HJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Su G, Sterling RK, Lok AS; HALT-C Trial Group. YKL-40 genetic polymorphisms and the risk of liver disease progression in patients with advanced fibrosis due to chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012;32(4):665–74. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02686.x.
- Щёктова АП, Кривцов АВ, Булатова ИА, Загородских ЕБ. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. Современные проблемы науки и образования. 2012;(2). Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6047>
- Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Лопаткина ТН, Ткачук ВА, Мухин НА. Полиморфизм генов дисфункции эндотелия и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С. Терапевтический архив. 2014;86(4):45–51.
- Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Лопаткина ТН, Ткачук ВА, Мухин НА. Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(2):69–77.
- Самоходская ЛМ, Старостина ЕЕ, Яровая ЕБ, Краснова ТН, Мухин НА, Ткачук ВА, Садовничий ВА. Математическая модель прогноза скорости фиброза печени у больных с хроническим гепатитом С на основе комбинаций геномных маркеров. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(6):651–61.
- Fernández-Miranda C, Manzano ML, Fernández I, López-Alonso G, Gómez P, Ayala R, Lora D, Castellano G. Association of hyperhomocysteinemia with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C. *Med Clin (Barc).* 2011;136(2):45–9. doi: 10.1016/j.medcli.2010.05.024.
- Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G, Cimmino A, D'Antò M, Capasso R, Zappia V, Ruggiero G. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis



- in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2005;41(5):995–1003.
21. Toniutto P, Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Fontanini E, Bitetto D, Fornasiere E, Minisini R, De Feo T, Marangoni F, Pirisi M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C. *Liver Int*. 2008;28(2):257–63. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01591.x.
22. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31(4):828–33. doi: 10.1053/he.2000.6253.
23. Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Сагинова ЕА, Мухин НА, Квачук ВА. Роль структурного полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции в прогрессировании фиброза печени при хроническом гепатите С. В: Варфоломеев СД, ред. Постгеномные исследования и технологии: монография. М.: МАКС Пресс; 2011. с. 347–76.
24. Cheng YQ, Lin JS, Wang WQ, Xiong P, Jiang XD. A study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2005;13(5):366–9.
25. Sookoian S, Castaño G, García SI, Viudez P, González C, Pirola CJ. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):636–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41168.x.
26. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, Fattovich G, Peraro L, Guido M, Sebastiani G, Palù G, Alberti A. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50(4):1038–44. doi: 10.1002/hep.23111.
27. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, Munteanu M, Bousquet L, Argiro L, Halfon P, Boland A, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Hirsch H, Martinetti G, Suppiah V, Stewart G, Booth DR, George J, Casanova JL, Bréchet C, Rice CM, Talal AH, Jacobson IM, Bourlière M, Theodorou I, Poynard T, Negro F, Pol S, Bochud PY, Abel L; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; International Hepatitis C Genetics Consortium; French ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1244–52. e1–12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
28. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2013;19(11):1707–17. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1707.
29. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res*. 2011;167(1):96–112. doi: 10.1016/j.jss.2009.10.006.
30. Petrtyl J, Dvorak K, Jachymova M, Vitek L, Lenicek M, Urbanek P, Linhart A, Jansa P, Bruha R. Functional variants of eNOS and iNOS genes have no relationship to the portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):592–601. doi: 10.3109/00365521.2013.773459.
31. Mantaka A, Goulielmos GN, Koulentaki M, Tsagournis O, Voumvouraki A, Kouroumalis EA. Polymorphisms of genes related to endothelial cells are associated with primary biliary cirrhosis patients of Cretan origin. *Hum Immunol*. 2012;73(8):829–35. doi: 10.1016/j.humimm.2012.05.003.
32. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis – pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:52–5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02597.x.
33. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(9–10):1346–55. doi: 10.1089/ars.2005.7.1346.
34. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin-angiotensin system. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):637–41. doi: 10.1007/s00109-008-0344-0.
35. Xiao F, Wei H, Song S, Li G, Song C. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1488–91. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04527.x.
36. Огурцов ПП, Котов АВ, Гармаш ИВ, Русакова ОС, Мазурчик НВ, Гушин АЕ, Тарасенко ЕВ, Моисеев ВС. Генетический полиморфизм ангиотензиногена, алкоголизм и алкогольный цирроз печени у человека. *Вопросы наркологии*. 2006;(5):26–31.
37. Forrest EH, Thorburn D, Spence E, Oien KA, Inglis G, Smith CA, McCrudden EA, Fox R, Mills PR. Polymorphisms of the renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2005;12(5):519–24. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00630.x.

## References

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version. April 2016. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.
2. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
3. AASLD-IDS. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2016. Available from: <http://hcvguidelines.org/printpdf/84>.
4. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, Bergin C, Ben-Ari Z, Mossong J, Schreier I, Baatarkhuu O, Acharya S, Aho I, Anand AC, Andersson MI, Aréndt V, Arkkila P, Barclay K, Bessone F, Blach S, Blokhina N, Brunton CR, Choudhuri G, Cisneros L, Croes EA, Dahgwaahdorj YA, Dalgard O, Daruich JR, Dashdorj NR, Davaadorj D, de Knecht RJ, de Vree M, Estes C, Flisiak R, Gane E, Gower E, Halota W, Henderson C, Hoffmann P, Hornell J, Houlihan D, Hrusovsky S, Jarcuska P, Kershenobich D, Kostrzewska K, Kristian P, Leshno M, Lurie Y, Mahomed A, Mamonova N, Mendez-Sanchez N, Norris S, Nurmukhametova E, Nymadawa P, Oltman M, Oyumbileg J, Oyunsuren T, Papatheodoridis G, Pimenov N, Prabdial-Sing N, Prins M, Radke S, Rakhmanova A, Razavi-Shearer K, Reesink HW, Ridruejo E, Safadi R, Sagalova O, Sanchez Avila JF, Sanduijav R, Saraswat V, Seguin-Devaux C, Shah SR, Shestakova I, Shevaldin A, Shibolet O, Silva MO, Sokolov S, Sonderup M, Souliotis K, Spearman CW, Staub T, Stedman C, Strebkova EA, Struck D, Sybsa V, Tomasiewicz K, Undram L, van der Meer AJ, van Santen D, Veldhuijzen I, Villamil FG, Willemsse S, Zuckerman E, Zuure FR, Puri P, Razavi H. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *J Viral Hepat*. 2015;22 Suppl 1:26–45. doi: 10.1111/jvh.12351.
5. Yushchuk ND, Znoyko OO, Yakushechkina NA, Dudina KR, Shut'ko SA, Kozina AN, Safiullina NK, Fedoseeva NV, Bely PA, Lugovskikh EA, Rakhmanova AG, Khubutiya MSh, Pimenov NN, Chulanov VP, Chesnokov EV, Ogarev VV. Otsenka sotsial'no-ekonomicheskogo bremeni gepatita S v Rossiyskoy Federatsii [Assessment of the Socio-Economic Burden of Hepatitis C in the Russian Federation]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika [Epidemiology & Vaccinal Prevention]*. 2013;69(2):18–33 (in Russian).
6. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom S [Hepatitis C diagnostics and treatment guidelines in adults]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepa-*



- tologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2013;23(2):41–70 (in Russian).
7. Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vidaud M, Marcellin P. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2007;27(1):13–27. doi: 10.1055/s-2006-960168.
  8. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–32. doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8.
  9. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003;37(3):493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
  10. Samokhodskaya LM, Ignatova TM, Abdulaev SM, Krasnova TN, Nekrasova TP, Mukhin NA, Tkachuk VA. Prognosticheskoe znachenie kombinatsii allelnykh variantov genov tsi-tokinov i gemokhromatoza u bol'nykh khronicheskim gepatitom S [Prognostic value of combination of allelic variants of cytokine and hemochromatosis genes in patients with chronic hepatitis C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2007;17(2):50–6 (in Russian).
  11. Semenova NA, Ryazantseva NV, Novitskiy VV, Bychkov VA, Chechina OE. Rol' polimorfizma gena IL6 – 174C/G v razvitií khronicheskoy HCV-infektsii [Role of IL6 – 174C/G gene polymorphism in development of chronic HCV infection]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2010;(5):93–7 (in Russian).
  12. Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int.* 2011;31(4):443–60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02449.x.
  13. do O NT, Eurich D, Schmitz P, Schmeding M, Heidenhain C, Bahra M, Trautwein C, Neuhaus P, Neumann UP, Wasmuth HE. A 7-gene signature of the recipient predicts the progression of fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Liver Transpl.* 2012;18(3):298–304. doi: 10.1002/lt.22475.
  14. Fontana RJ, Litman HJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Su G, Sterling RK, Lok AS; HALT-C Trial Group. YKL-40 genetic polymorphisms and the risk of liver disease progression in patients with advanced fibrosis due to chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012;32(4):665–74. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02686.x.
  15. Shchekotova AP, Krivtsov AV, Bulatova IA, Zagorodskikh EB. Endotelial'naya disfunktsiya i polimorfizm gena endotelial'noy sintazy azota (NOS3) pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni [Endothelial dysfunction and polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in chronic hepatic diseases]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012;(2). Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6047> (in Russian).
  16. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Polimorfizm genov disfunktsii endoteliya i skorost' progressirovaniya fibroza pecheni pri khronicheskoy gepatite S [Endothelial dysfunction gene polymorphisms and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2014;86(4):45–51 (in Russian).
  17. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Znachenie polimorfizma genov reninangiotenzinoy sistema v progressirovanií fibroza pecheni u bol'nykh khronicheskim gepatitom C [Polymorphism of renin – angiotensin system genes in progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014;24(2):69–77 (in Russian).
  18. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Yarova-ya EB, Krasnova TN, Mukhin NA, Tkachuk VA, Sadovnichiy VA. Matematicheskaya model' prognoza skorosti fibroza pecheni u bol'nykh s khronicheskim gepatitom C na osnove kombinatsiy genomnykh markerov [Mathematic model for prediction of liver fibrosis progression rate in patients with chronic hepatitis C based on combination of genomic markers]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Herald of the Russian Academy of Sciences]. 2015;70(6):651–61 (in Russian).
  19. Fernández-Miranda C, Manzano ML, Fernández I, López-Alonso G, Gómez P, Ayala R, Lora D, Castellano G. Association of hyperhomocysteinemia with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C. *Med Clin (Barc).* 2011;136(2):45–9. doi: 10.1016/j.medcli.2010.05.024.
  20. Adinolfi LE, Ingrassio D, Cesaro G, Cimmino A, D'Antò M, Capasso R, Zappia V, Ruggiero G. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2005;41(5):995–1003.
  21. Toniutto P, Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Fontanini E, Bitetto D, Fornasiero E, Minisini R, De Feo T, Marangoni F, Pirisi M. Metylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C. *Liver Int.* 2008;28(2):257–63. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01591.x.
  22. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2000;31(4):828–33. doi: 10.1053/he.2000.6253.
  23. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Saginova EA, Mukhin NA, Tkachuk VA. Rol' strukturnogo polimorfizma genov renin-angiotenzinoy sistema i endotelial'noy disfunktsii v progressirovanií fibroza pecheni pri khronicheskoy gepatite C [The role of structural polymorphism of genes of the renin-angiotensin system and endothelial dysfunction in the liver fibrosis progression in chronic hepatitis C]. In: Varfolomeev SD, editor. *Postgenomnye issledovaniya i tekhnologii: monografiya* [Post-genomic research and technologies: Monograph]. Moscow: MAKS Press; 2011. p. 347–76 (in Russian).
  24. Cheng YQ, Lin JS, Wang WQ, Xiong P, Jiang XD. A study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2005;13(5):366–9.
  25. Sookoian S, Castaño G, García SI, Viudez P, González C, Pirola CJ. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):636–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41168.x.
  26. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, Fatovich G, Peraro L, Guido M, Sebastiani G, Palù G, Alberti A. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009;50(4):1038–44. doi: 10.1002/hep.23111.
  27. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, Munteanu M, Bousquet L, Argiro L, Halfon P, Boland A, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Hirsch H, Martinetti G, Suppiah V, Stewart G, Booth DR, George J, Casanova JL, Bréchet C, Rice CM, Talal AH, Jacobson IM, Bourlière M, Theodorou I, Poynard T, Negro F, Pol S, Bochud PY, Abel L; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; International Hepatitis C Genetics Consortium; French ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1244–52. e1–12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
  28. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013;19(11):1707–17. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1707.



29. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res.* 2011;167(1):96–112. doi: 10.1016/j.jss.2009.10.006.
30. Petryl J, Dvorak K, Jachymova M, Vitek L, Lenicek M, Urbanek P, Linhart A, Jansa P, Bruha R. Functional variants of eNOS and iNOS genes have no relationship to the portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):592–601. doi: 10.3109/00365521.2013.773459.
31. Mantaka A, Goulielmos GN, Koulentaki M, Tsagournis O, Voumvouraki A, Kouroumalis EA. Polymorphisms of genes related to endothelial cells are associated with primary biliary cirrhosis patients of Cretan origin. *Hum Immunol.* 2012;73(8):829–35. doi: 10.1016/j.humimm.2012.05.003.
32. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis – pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 2:52–5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02597.x.
33. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(9–10):1346–55. doi: 10.1089/ars.2005.7.1346.
34. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin angiotensin system. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(6):637–41. doi: 10.1007/s00109-008-0344-0.
35. Xiao F, Wei H, Song S, Li G, Song C. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(9):1488–91. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04527.x.
36. Ogurtsov PP, Kotov AV, Garmash IV, Rusakova OS, Mazurchik NV, Gushchin AE, Tarasenko EV, Moiseev VS. Geneticheskiy polimorfizm angiotenzinogena, alkoholizm i alkogol'nyy tsirroz pecheni u cheloveka [Angiotensinogen gene polymorphism, alcoholism and alcoholic liver cirrhosis in humans]. *Voprosy narkologii [Journal of Addiction Problems].* 2006;(5):26–31 (in Russian).
37. Forrest EH, Thorburn D, Spence E, Oien KA, Inglis G, Smith CA, McCrudden EA, Fox R, Mills PR. Polymorphisms of the renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2005;12(5):519–24. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00630.x.

## Association of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial dysfunction with development and severity of portal hypertension in patients with chronic hepatitis C

Taratina O.V.<sup>1</sup> • Samokhodskaya L.M.<sup>2</sup> • Krasnova T.N.<sup>2</sup> • Mukhin N.A.<sup>2</sup>

**Background:** At present, much attention is paid to genetic factors explaining the clinical course of chronic hepatitis C. **Aim:** To evaluate an association of the gene polymorphisms involved in the formation of endothelial dysfunction (*NOS3* 894G/T, *CYBA* 242C/T, *MTHFR* 677C/T) and encoding components of the renin-angiotensin system (*ATRI* 1166A/C, *AGT* (-6)G/T and 235M/T) with development and severity of portal hypertension syndrome in patients with chronic hepatitis C. **Materials and methods:** 162 patients with chronic hepatitis C and HCV-related cirrhosis (114 women and 48 men) were divided into the following groups: no portal hypertension (n=98), “compensated” (n=19) and “decompensated” (n=45) portal hypertension. The gene polymorphisms were assessed by molecular genetic methods. **Results:** TT genotype of *CYBA* was more common in patients with portal hypertension than in those without (odds ratio (OR) for TT=3.59, p=0.031). This difference becomes larger when comparing the decompensated portal hypertension group with the no portal hypertension group (OR TT=5.46, p=0.009). Other gene polymorphisms were not associated with development or decompensation of portal

hypertension. Multivariate analysis of the impact of genetic, clinical and demographic factors showed that portal hypertension was associated primarily with patients age at the time of the study (Wald's  $\chi^2=14.99$ ) and with their body mass index (Wald's  $\chi^2=4.35$ ). After exclusion of these population-wide risk factors from the model, the development of portal hypertension correlated with the carriage of 235TT genotype of *CYBA* (Wald's  $\chi^2=6.07$ , OR=4.29) and (-6)AA genotype *AGT* (Wald's  $\chi^2=4.73$ , OR=4.13), as well as with the lack of protective 235TT genotype *AGT* (Wald's  $\chi^2=4.06$ , OR=0.33). The combined effects of the studied gene polymorphisms on decompensation of the portal hypertension in patients with chronic HCV infection were similar. **Conclusion:** The development and increase in severity of portal hypertension syndrome in patients with chronic hepatitis C is directly correlated with the carriage of AA genotype of *AGT* (-6)G/A and TT genotype *CYBA* 242C/T and the absence of TT genotype *AGT* 235M/T.

**Key words:** chronic hepatitis C, portal hypertension, gene polymorphism

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712

**Taratina Olesya V.** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 245 66 59.  
E-mail: taratina.o@gmail.com

**Samokhodskaya Larisa M.** – MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Gene and Cell Technologies, Faculty of Basic Medicine<sup>2</sup>

**Krasnova Tatiana N.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Basic Medicine<sup>2</sup>

**Mukhin Nikolay A.** – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Basic Medicine<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiy Gory, Moscow, 119991, Russian Federation