

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА ЦИТОХРОМА CYP3A4, МУКОВИСЦИДОЗ И РИСК РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ У ДЕТЕЙ

О. Новоселова^{1, 2},

Е. Кондратьева¹, доктор медицинских наук, профессор,

Н. Петрова¹, доктор биологических наук,

Р. Биканов¹,

Р. Зинченко^{1, 3}, доктор медицинских наук, профессор

¹Медико-генетический научный центр, Москва

²Городская детская клиническая больница №13
им. Н.Ф. Филатова, Москва

³Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: lgnovoselova@gmail.com

Хроническая инфекция легких – следствие нарушения процесса мукоцилиарного очищения при муковисцидозе (МВ). Больные МВ получают длительные курсы антибактериальной терапии (АБТ) в высоких дозах. Перспективно исследование причин антибактериальной резистентности и нежелательных побочных реакций (НПР) у этих больных.

Изучено влияние полиморфных вариантов гена CYP3A4 на риск развития НПР на фоне АБТ и предрасположенность к грамотрицательной инфекции у детей с МВ.

Ключевые слова: пульмонология, муковисцидоз, гены первой фазы системы биотрансформации, цитохром P450, нежелательные побочные реакции, антибиотикотерапия.

Антибиотики принадлежат к числу препаратов, наиболее часто используемых в педиатрии. Так, в США их назначают при каждом 5-м амбулаторном посещении врача [1]. Многоцентровые исследования европейских и не европейских стран показали, что 35–40% детей получают внутривенную антибактериальную терапию (АБТ) в условиях стационара и принимают таблетированные антибактериальные лекарственные препараты (ЛП) амбулаторно [2].

Возрастные различия всасывания, распределения, метаболизма и элиминации ЛП исключают использование их универсальных доз в педиатрической практике. Реакция на ЛП зависит от функции органа, размеров и степени зрелости ребенка [3]. Кроме того, учитывая нозологические формы, в педиатрической популяции выделяют отдельные группы пациентов, для которых даже стандартизированные с учетом возраста режимы дозирования могут быть недостаточными. Речь идет о детях, находящихся в критических и иммуносупрессивных состояниях, с морбидным ожирением, больных муковисцидозом (МВ). Этим пациентам для своевременной эрадикации микробного агента и предотвращения его устой-

чивости к терапии требуется оптимальная экспозиция антибактериальных препаратов.

МВ — моногенное заболевание, с высокой частотой встречающееся в российской популяции (заболеваемость — 1:10 498 новорожденных) [4]. МВ обусловлен мутациями гена *CFTR*, приводящими к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал. Нарушение хлорного канала *CFTR* изменяет свойства секрета, продуцируемого железами многих органов (легких, печени, тонкого кишечника, поджелудочной железы, тестикулами) [5]. В респираторном тракте продукция густой слизи приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта и как следствие — к хроническому течению бактериального инфекционного процесса, развитию жизнеугрожающих состояний.

Тяжесть клинических проявлений МВ обусловлена действием большого числа факторов: типом мутаций гена *CFTR*, влиянием генов-модификаторов, факторов внешней среды, в том числе положительным и отрицательным эффектом терапии [6, 7]. Пациенты с МВ относятся к наиболее тяжелым пульмонологическим больным, и адекватная АБТ респираторной инфекции при МВ определяет прогноз заболевания [8–10]. Антибиотики при МВ назначают с профилактической целью, для первичной эрадикации возбудителей, лечения хронической инфекции, ее обострений. АБТ может задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей, замедлить темп прогрессирования легочных расстройств.

В последние десятилетия было разработано множество терапевтических подходов, включая методы оптимизированной АБТ, которые оказали существенное влияние на прогноз заболевания. Разумное использование антибиотиков для борьбы с инфекциями у детей основано на правильном выборе препарата, его дозы и продолжительности курса лечения. Эти меры способствуют получению максимального эффекта и сводят к минимуму нежелательные побочные реакции (НПР). Понимание принципов фармакокинетики и фармакодинамики позволяет выбрать лучший препарат, направленный на подавление конкретного бактериального патогена, применить оптимальный режим дозирования для эрадикации инфекции, сокращения токсичности и предотвращения бактериальной резистентности [11].

Известно, что подавляющее большинство больных МВ являются носителями таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, мукоидных и немуюкоидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* и др. [12–14]. Дозировки и режимы введения антибиотиков разрабатываются в зависимости от микробиологического диагноза больного МВ, результатов изучения особенностей пенетрации антибиотиков в бронхиальный секрет и их фармакокинетики. Восприимчивость бактерии к антибиотику может широко варьировать и зависит как от патогенных свойств микробного агента, так и от особенностей конкретного организма. Традиционно в клинической практике для обозначения чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам *in vitro* используют показатель минимальной ингибирующей концентрации, однако знание лишь этого параметра фармакодинамики не гарантирует успех лечения, так как не учитывает динамику процессов в организме, для которой большое значение имеют концентрация препарата и время его воздействия.

Фармакокинетика определяет концентрацию препарата в сыворотке крови, тканях и других жидкостях организма с течением времени и зависит от всасывания, метаболизма,

распределения и элиминации препарата, т.е. от факторов организма хозяина (пациента), а фармакодинамика антибактериального препарата — механизм действия лекарства на организм, определяющийся еще и микробным возбудителем. Фармакодинамика — связующее звено между концентрацией ЛП в организме и эффективностью терапии и напрямую связана с генетикой [3]. Цель фармакогенетики — предсказать генетический ответ пациента на конкретный препарат.

Среди НПР на ЛП клинически и эпидемиологически можно выделить НПР типов А и В [15]. Реакции типа А связаны с фармакологическими свойствами препарата; они, как правило, предсказуемы, исходя из профилей фармакодинамики и фармакокинетики, но зависят и от фармакогеномики макроорганизма. К одному из частых проявлений НПР типа А можно отнести лекарственно обусловленное токсическое повреждение печени — серьезное осложнение, возникающее с частотой до 10%; оно сопровождается повышением уровня в сыворотке крови аланинаминотрансферазы и билирубина, проявлениями печеночной недостаточности. Частота возникновения НПР со стороны печени — 8,1 на 100 тыс. человек [16]; ими обусловлено до 13% случаев острой печеночной недостаточности [17] с вероятностью возникновения экстренных показаний к трансплантации печени и смертельного исхода с частотой до 75%.

Реакции типа В являются преимущественно аллергологически или иммунологически опосредованными и могут быть классифицированы по Геллу и Кумбсу [18]: тип I (IgE-опосредованные реакции), например аллергия на пенициллиновый ряд антибиотиков, и тип IV (гиперчувствительность замедленного типа, опосредованная Т-клеточным иммунитетом) наиболее актуальны для противомикробных препаратов [19, 20].

ЛП могут выделяться в неизменном виде с калом или мочой либо подвергаться активному метаболизму. В биотрансформации ксенобиотиков принято выделять 2 фазы, в течение которых под действием ферментов образуются фармакологически активные, неактивные или реактивные (токсические) агенты.

Ферменты системы цитохрома P450 обеспечивают 75–80% всех метаболических процессов I фазы биотрансформации ксенобиотиков и 65–70% клиренса клинически значимых препаратов [21]. Ввиду важности ферментов цитохрома P450 для биотрансформации ксенобиотиков, необходимости систематизации и характеристики полиморфных вариантов в 1999 г. была создана платформа и единая система номенклатуры (Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature) [22, 23]; 57 активных генов *CYP450* были идентифицированы в рамках работы по исследованию генома человека (Human Genome Project) [24]. Из них 9 ферментов цитохрома P450 — *CYP2D6*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1B1* и *CYP3A5* — участвуют в метаболизме около 1400 препаратов [25]. Наибольший интерес представляют гены семейства, имеющие полиморфные варианты, изменяющие активность фермента, т.е. оказывающие потенциальное влияние на режим дозирования препарата и эффективность терапии [26].

Учитывая скорость метаболизма, можно выделить следующие фенотипы: экстенсивный метаболизатор (нормальный), как правило, несущий 2 «диких» аллеля (обозначается *1) или 1 нормально функционирующий аллель; промежуточный метаболизатор, имеющий нормально функционирующий аллель и аллель со сниженной активностью либо нефункциональный; медленный метаболизатор — носитель

2 аллелей, снижающих активность фермента либо приводящих к полной утрате функции и выступающих в разных сочетаниях. Встречаются также генетические варианты, приводящие к повышению ферментативной активности (сверхбыстрый метаболитатор); это может быть дублированный или мультидублированный нормальный аллель [27].

На фермент CYP3A4 приходится около 50% всех CYP-зависимых метаболических превращений ЛП; ему отводится также важная роль в расщеплении тестостерона. Активность фермента сильно варьирует у разных людей; причина этого неизвестна, но описано >20 разных аллелей. Ген *CYP3A4* у человека подвержен наибольшей экспрессии в печени. Он индуцируется различными агентами, включая глюкокортикоиды и фенотербитал. Одно из самых известных последствий регулирования функции CYP3A4 наступает при употреблении грейпфрутового сока во время приема лекарства. Грейпфрутовый сок ингибирует действие CYP3A4 (преимущественно в клетках эпителия тонкого кишечника), что повышает концентрацию многих ЛП в организме. Напротив, полиморфизм -392C>T в промоторной области гена *CYP3A4* ускоряет метаболизм ЛП, что может иметь как положительные, так и отрицательные медицинские последствия [28]. Предполагают, что *CYP3A4* играет главную роль в метаболизме иммуносупрессорного циклического пептида, циклоспорина А, а также макролидов, таких как эритромицин. Он также катализирует 6-β-гидроксилирование ряда стероидов, включая тестостерон, прогестерон и кортизол, с чем связывают увеличение в 2,5 раза риска развития рака предстательной железы и рака яичников у носителей аллеля G гена *CYP3A4* (CYP3A4*1B, rs2740574) по сравнению с таковым у гомозигот по «дикому» аллелю. По-видимому, нарушение активности или уровня экспрессии *CYP3A4* является ключом к предсказанию НПР на ЛП или его токсичности [29]. Дети с МВ, получающие АБТ в более высоких дозах, чем это принято в обычной педиатрической практике, имеют высокий риск развития НПР. Решение вопроса прогнозирования факторов риска для данной категории больных позволит улучшить исход терапии и таким образом повысить социально-экономический эффект.

В исследование были включены 118 детей с МВ (48% мальчиков и 52% девочек); диагноз поставлен согласно национальному консенсусу и рекомендациям Европейского общества МВ [32]. Группу контроля составили 70 детей, не имеющих хронической соматической патологии, соответствующие по полу, возрасту и национальной принадлежности группе пациентов с МВ. Средний возраст детей – 7,32±4,58 года (от 8,5 мес до 18 лет); 87,7% проживают в Московском регионе.

Для последующей ДНК-диагностики производилась пункция периферической вены с забором венозной крови. Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови стандартным методом с использованием наборов для выделения ДНК Wizard Genomic DNA Purification Kit фирмы Promega (USA) в соответствии с рекомендациями производителя. Полиморфизм генов биотрансформации изучали методом полимеразной цепной реакции и последующего анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов с использованием праймеров, разработанных в лаборатории генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра (МГНЦ). Наличие природного сайта рестрикции для эндонуклеазы MspI (НПО «СибЭнзим», Россия) позволило исследовать полиморфизм CYP3A4*1B (rs2740574; с.-392C>T). Для ис-

следования полиморфизма CYP3A4*3 (rs4986910; с.1334T>C; M445T) последовательность праймеров была изменена с целью создания сайта рестрикции для эндонуклеазы FaeI (НПО «СибЭнзим», Россия).

Материалом для бактериологического исследования служили мокрота, а также орофарингеальное отделяемое, взятое при глубоком мазке с задней стенки глотки на 3–4-м кашлевом «толчке» (при невозможности сбора мокроты или у детей раннего возраста).

Проведен клинико-анамнестический анализ данных историй болезни и амбулаторных карт Российского регистра больных МВ (научно-клинический отдел МВ МГНЦ), изучены данные Национального регистра РФ 2010–2015 гг. [30, 31].

Исследование случай–контроль проводили с использованием 3 видов дизайна в зависимости от критериев включения-исключения.

ДИЗАЙН 1

Критерии включения в исследование:

- группа 1.1 – пациенты, страдающие МВ, с резистентной к АБТ флорой (мукоидная форма *P. aeruginosa*, *V. septicus*, MRSA);
- группа 1.2 – пациенты, страдающие МВ, с колонизацией слизистой дыхательных путей *S. aureus* (MSSA) и без значимой флоры.

ДИЗАЙН 2

Критерии включения в исследование:

- группа 2.1 – пациенты, страдающие МВ и имеющие НПР на фоне АБТ (пероральный или парентеральный путь введения):
 - лекарственно обусловленное поражение печени (токсические реакции со стороны печени, развивающиеся в течение 6 мес с момента приема препарата, как правило, в первые 1–4 нед, сопровождающиеся неспецифической клинической картиной – недомогание, тошнота, желтуха, зуд кожи, дискомфорт в области печени, сыпь, эозинофилия – и увеличением уровня трансаминаз печени и уровня билирубина по результатам биохимического анализа крови);
 - токсические реакции со стороны почек (мочевой синдром, протеинурия, гематурия);
 - аллергические реакции;
- группа 2.2 – пациенты, страдающие МВ без НПР в анамнезе на фоне АБТ;
- контрольная группа: стандартизированная по возрасту и полу группа здоровых детей без хронической соматической патологии.

ДИЗАЙН 3

Критерии включения в исследование:

- группа 3.1 – пациенты с МВ, получающие в год ≥3 курсов внутривенной терапии в связи с бронхолегочными обострениями;
- группа 3.2 – пациенты с МВ, получающие АБТ спорадически (<2 раз в год) либо не получающие ее вовсе.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ (заведующая лабораторией – д.м.н., проф. Р.А. Зинченко). Пациенты находились на обследовании и лечении в детском поликлиническом отделении Центральной клинической больницы РАН (2015) и отделении МВ (2016) Московского област-

ного консультативно-диагностического центра для детей – клинической базе научно-клинического отдела МВ МГНЦ (заведующий отделом – д.м.н., проф. Е.И. Кондратьева). Ретроспективное исследование проведено в 2015–2016 гг. генетическое – в 2016 г.

Статистические методы исследования: для оценки соответствия распределения генотипов ДНК-маркеров ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона, для сравнения распределений частот аллелей и генотипов в выборках больных и здоровых – точный критерий Фишера. Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к осложнению судили по величине отношения шансов (ОШ). Для расчетов использовали программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль»» (http://test.tapotili.ru/calculator_or.php) и InStat3. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Анализ частот генотипов полиморфизма гена *CYP3A4*1B* не выявил статистически значимых различий между группами (118 больных МВ и 70 здоровых индивидов; $p > 0,05$; табл. 1). Частоты аллелей в контрольной выборке (0,0429) соответствуют данным литературы о распределении частот аллелей в европейских популяциях (0,17–0,23) [33].

При сравнении 2 групп пациентов с МВ – 30 детей с резистентной к АБТ микрофлорой респираторного тракта (му-

коидная форма *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, MRSA, – группа 1.1) и 88 со *S. aureus* (MSSA) или без значимой микрофлоры (группа 1.2) – не выявлено достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов (табл. 2).

При сравнении 2 групп больных МВ – 12 детей с НПР на АБТ (группа 2.1) и 106 пациентов без НПР (группа 2.2) – выявлены достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма -392C>T гена *CYP3A4* (табл. 3). При сравнении данных групп со здоровым контролем не определено различий в частотах аллелей и генотипов. Установлены достоверно более высокие частоты аллеля *CYP3A4*1B* и гетерозиготного генотипа *CYP3A4*1B/*1A* в группе детей с НПР на антибиотики по сравнению с детьми, у которых таких реакций не отмечено ($p < 0,05$; см. табл. 3, 4).

Аллель *CYP3A4*1B* характеризуется повышенной экспрессией гена, а значит, и более высокой активностью фермента цитохрома, и как следствие, более высоким уровнем метаболизма ЛП [34]. Промежуточные продукты, образующиеся в результате биотрансформации 1-й фазы, могут быть более токсичными, чем исходные соединения [35]. Вероятно, более высокая скорость образования промежуточных метаболитов у носителей аллеля *CYP3A4*1B* является причиной НПР у пациентов с МВ, получающих высокие дозы внутривенной АБТ. Носительство гетерозиготного генотипа *CYP3A4*1B/CYP3A4*1A* можно рассматривать, как маркер повышенного риска развития НПР в случае применения внутривенной АБТ у больных МВ (ОШ=8,50; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,64–44,04; табл. 5).

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов гена *CYP3A4* в группах здоровых и больных МВ; n (%)

<i>CYP3A4*1B</i> ; генотипы/аллели	Здоровые (контроль); n=70	Больные МВ; n=118
ТТ	64 (91,43)	111 (94,07)
СТ	6 (8,57)	7 (5,93)
СС	0	0
	p=0,56	
Т	134 (95,71)	229 (97,03)
С	6 (4,29)	7 (2,97)
	p=0,56	

Примечание. Здесь и в табл. 2–4 применялся точный критерий Фишера.

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов гена *CYP3A4* в группах пациентов с высокопатогенной резистентной к АБТ флорой верхних дыхательных путей и без этиологически значимой флоры; n (%)

<i>CYP3A4*1B</i> ; генотипы/аллели	Группа 1.1; n=30	Группа 1.2; n=88
ТТ	27 (90,32)	84 (95,40)
СТ	3 (9,68)	4 (4,60)
СС	0	0
	p=0,39	
Т	57 (95,00)	172 (97,73)
С	3 (5,00)	4 (2,27)
	p=0,37	

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов гена *CYP3A4* у пациентов с МВ с НПР на фоне АБТ и без них; n (%)

<i>CYP3A4*1B</i> ; генотипы/аллели	Группа 2.1; n=12	Группа 2.2; n=106
ТТ	9 (75,00)	102 (96,23)
СТ	3 (25,00)	4 (3,77)
СС	0	0
	p=0,023	
Т	21 (87,50)	208 (98,11)
С	3 (12,50)	4 (1,89)
	p=0,025	

Таблица 4

Частота аллелей и генотипов гена *CYP3A4* у пациентов с МВ, получающих внутривенно АБТ ≥3 раз в год и спорадически; n (%)

<i>CYP3A4*1B</i> ; генотипы/аллели	Группа 3.1; n=38	Группа 3.2; n=80
ТТ	34 (89,47)	77 (96,25)
СТ	4 (10,53)	3 (3,75)
СС	0	0
	p=0,21	
Т	72 (94,74)	157 (98,13)
С	4 (5,26)	3 (1,87)
	p=0,22	

Ввиду особенностей фармакодинамики ЛП у пациентов с МВ (высокий клиренс) [36], а также патогенеза заболевания необходимо отметить, что АБТ назначают больным данной группы в повышенных дозах, значительно превышающих стандартные педиатрические рекомендации. Существует вероятность, что НПР возникает при назначении высоких доз, не применяемых так широко в общепедиатрической практике. Окончательный вывод о значении *CYP3A4*1B* для риска развития НПР на фоне АБТ можно будет сделать, проанализировав большую по объему выборку, так как численность группы с НПР была небольшой.

Таким образом, фармакогенетика как механизм взаимосвязи между геном и ответной реакцией организма на ЛП требует понимания в контексте создания схемы дозирования. Перспективны исследования, направленные на оценку влияния генетической изменчивости на метаболизм ЛП. В настоящее время клиническое применение методов фармакогенетики несколько ограничено в основном рамками научных исследований и учебными программами, несмотря на то, что в сотрудничестве с научно-исследовательскими лабораториями разрабатываются рекомендации для клинического применения, основанные на фактических данных о взаимодействии ген-лекарственное вещество, которые можно найти на веб-сайте «Фармакогеномика База знаний» (www.pharmgkb.org/page/cpicGeneDrugPairs и www.pharmgkb.org/page/dpwwg). Поскольку становится доступной все больше информации о генетически детерминированном ответе на ЛП, в скором будущем фармацевт должен будет иметь возможность интерпретировать и применять эту информацию для оптимизации принятия решений в терапевтическом процессе, учитывая не только фармакологические данные о препарате, но и индивидуальные особенности пациента. Развитие технологий делает все более логичной молекулярно-генетическую диагностику с целью прогнозирования ответа на ЛП [37].

Резюмируя сказанное, отметим, что цитохром *CYP3A4* отвечает за окислительный метаболизм до 60% используемых ЛП. Наибольший уровень экспрессии гена *CYP3A4* у человека наблюдается в печени. Нарушение активности или уровня экспрессии *CYP3A4* является ключом к предсказанию НПР на ЛП или его токсичности. Показано, что полиморфизм -392С>Т в промоторной области гена *CYP3A4* ускоряет метаболизм ЛП [38].

Таблица 5
ОШ, чувствительность и специфичность для генотипа *CYP3A4*1B*/**1A*(-392С/Т) в связи с возникновением НПР на фоне АБТ при МВ

Показатель	<i>CYP3A4*1B</i> / <i>*1A</i> (-392С/Т)
ОШ	8,50 (95% ДИ – 1,64–44,04)
Чувствительность	0,2500 (95% ДИ – 0,05484–0,5717)
Специфичность	0,9623 (95% ДИ – 0,9061–0,9896)
Положительная предсказательная оценка	0,4286 (95% ДИ – 0,09895–0,8158)
Отрицательная предсказательная оценка	0,9189 (95% ДИ – 0,8516–0,9623)
Отношение вероятности	6,625
ОШ	7,43 (95% ДИ – 1,56–35,46)

Данная работа продемонстрировала также, что носительство гетерозиготного генотипа *CYP3A4*1B*/**1A* можно рассматривать, как маркер повышенного риска развития НПР при применении АБТ. Ранее подобные исследования не проводились как в группе пациентов с МВ, так и в здоровой популяции. Учитывая малый размер выборки, необходимо продолжить изучать данное явление в большей группе. Кроме того, полученные данные могут быть полезны при назначении ЛП других групп.

Исследование еще раз продемонстрировало актуальность назначения ингаляционной терапии, так как данный метод позволяет быстро, надежно и при меньших финансовых затратах достичь необходимой концентрации препарата в дыхательных путях, избегая НПР. Согласно национальному консенсусу, из 2 препаратов (тобрамицин и колистин), самую низкую резистентность к антибиотикам имеет Колистин [11, 38]. Ингаляционный Колистиметат натрия (Колистин) можно рассматривать как препарат 1-го ряда у больных МВ, учитывая сохраняющуюся высокую чувствительность к нему грамотрицательной флоры (*P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*), хорошую клиническую эффективность и переносимость препарата пациентами. Колистин может назначаться как при первых высевках *P. aeruginosa*, так и при интермиттирующей или хронической инфекции *P. aeruginosa*.

Носительство генотипа *CYP3A4*1B*/**1A* можно рассматривать как маркер повышенного риска развития НПР на АБТ у больных МВ (ОШ=8,50; 95% ДИ – 1,64–44,04). Его влияние на предрасположенность к грамотрицательной инфекции респираторного тракта не установлено.

Работа выполнена при финансировании по теме «Совершенствование программ диагностики, лечения и медико-социальной адаптации больных МВ (2012–2019 гг.)» и частичном финансировании гранта РФФИ – Беларусь «Изучение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков для оптимизации алгоритма подбора противомикробной химиотерапии при МВ» №16-54-00196.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература

- Hersh A., Shapiro D., Pavia A. et al. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States // *Pediatrics*. – 2011; 128: 1053–61.
- Versporten A., Sharland M., Bielicki J. et al. ARPEC Project Group Members. The Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Project: a neonatal and pediatric antimicrobial Web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013; 32: e242–53.
- Anderson B., Holford N. Tips and traps analyzing pediatric PK data // *Paediatr. Anaesth.* – 2011; 21: 222–37.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Ашерова И.К. и др. Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России // *Педиатрическая фармакология*. – 2013; 10 (6): 53–60.
- Gibson R., Burns J., Ramsey B. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003; 168 (8): 918–51.
- Mishra A., Greaves R., Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era // *Clin. Biochem. Rev.* – 2005; 26 (4): 135–53.
- Koch C., Cuppens H., Rainisio M. et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations // *Pediatr. Pulmonol.* – 2001; 31 (1): 1–12.

8. Муковисцидоз. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской / М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2014; 672 с
9. Tramber-Stranders G., van der Ent C., Molin S. et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012; 18 (6): 567–74.
10. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Муковисцидоз – медико-социальная проблема // М.: ООО «Типография Ярославский печатный двор», 2013; 236 с.
11. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова / М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2016; 205 с.
12. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом // *Журн. микробиол., эпидемиол. и инфекц. болезней.* – 2009; 5: 15–20.
13. Guss A., Roeselers G., Newton I. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis // *ISMEJ.* – 2011; 5 (1): 20–9.
14. Красовский С.А., Черняк А.В., Кондратьева Е.И. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* – 2014; 93 (4): 44–55.
15. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French populationbased study // *Hepatology.* – 2002; 36: 451–5. [PubMed: 12143055]
16. Ostapowicz G., Fontana R., Schiodt F. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // *Ann. Intern. Med.* – 2002; 137: 947–54. [PubMed: 12484709]
17. Wedi B. Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2010; 3 (4): 539–51. [PubMed: 22111682]
18. Johansson S., Hourihane J., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy.* – 2001; 56 (9): 813–24. [PubMed: 11551246]
19. Posadas S., Pichler W. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007; 37 (7): 989–99. [PubMed: 17581192]
20. Sim S., Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects // *Human Genomics.* – 2010; 4 (4): 278–81. DOI:10.1186/1479-7364-4-4-278.
21. <http://www.cypalleles.ki.se/>
22. Sim S., Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects // *Human Genomics.* – 2010; 4 (4): 278–81. DOI:10.1186/1479-7364-4-4-278.
23. Ingelman-Sundberg M. The human genome project and novel aspects of cytochrome P450 research // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2005; 207 (2 Suppl.): 52–6.
24. Guengerich F. Cytochrome p450 and chemical toxicology // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008; 21 (1): 70–83.
25. The Pharmacogenomics Knowledge Base. CPIC Gene-Drug Pairs. <http://www.pharmgkb.org/page/cpicGeneDrugPairs>. Accessed April 2, 2014.
26. Kisor D., Kane M., Talbot J. et al. Introduction to Personalized Medicine. In: *Pharmacogenetics, Kinetics, and Dynamics for Personalized Medicine* / Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2014; pp. 3–37.
27. Lown K., Bailey D., Fontana R. et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression // *J. Clin. Invest.* – 1997; 99: 2545–53. [PubMed: 9153299]
28. Preissner S., Hoffmann M., Preissner R. et al. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy // *PLOS One.* – 2013; 8 (Issue 12): e82562.
29. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации, 2013 год. Под ред. Н.Ю. Каширской / М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015, 64 с.
30. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации, 2014 год / М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015; 64 с.
31. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders // *J. Cyst. Fibros.* – 2011; 10 (Suppl. 2): 86–102.
32. Preissner S., Hoffmann M., Preissner R. et al. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy // *PLOS One.* – 2013; 8 (Issue 12): e82562.
33. Gaikovitch E., Cascorbi I., Mrozikiewicz P. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003; 59 (4): 303–12.
34. Чурносоев М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П. и др. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.* – 2011; 16 (111): 223–8.
35. Plummer A., Wildman M., Gleeson T. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016; 9: CD006682. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 27582394.
36. Westervelt P., Cho K., Bright D. et al. Drug–Gene Interactions: Inherent Variability In Drug Maintenance Dose Requirements // *Pharmacy and Therapeutics.* – 2014; 39 (9): 630–7.
37. Preissner S., Hoffmann M., Preissner R. et al. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy // *PLOS One.* – 2013; 8 (Issue 12): e82562.
38. Шабалова Л.И., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. и др. Опыт применения колициметата натрия (колистина) при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* – 2016; 95 (6): 85–8.

POLYMORPHIC VARIANTS IN THE CYP3A4 GENE, CYSTIC FIBROSIS, AND THE RISK OF ADVERSE REACTIONS TO ANTIBACTERIAL THERAPY IN CHILDREN

O. Novoselova^{1,2}; **Professor E. Kondratyeva**¹, MD; **N. Petrova**¹, Doctor of Biological Sciences; **R. Bikanov**¹, **Professor R. Zinchenko**^{1,3}, MD

¹Research Center of Medical Genetics, Moscow

²N.F. Filatov City Children's Hospital Thirteenth, Moscow

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Chronic pulmonary infection is a consequence of impaired mucociliary clearance in cystic fibrosis (CF). Patients with CF receive long-term cycles of high-dose antibacterial therapy (ABT). A study of the causes of antibiotic resistance and adverse reactions (ARs) is promising in these patients.

The impact of polymorphic variants in the CYP3A4 gene on the risk of ARs during ABT and on the predisposition to gram-negative infection was investigated in children with CF.

Key words: pulmonology, cystic fibrosis, first-phase biotransformation system genes, cytochromes P450, adverse reactions, antibiotic therapy.