

Кардиометаболические и генетические факторы прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени

В.П. Гомонова[✉], К.А. Райхельсон

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить вклад кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) в развитие компенсированного продвинутого хронического заболевания печени (КПХЗП) у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП).

Материалы и методы. Включены 108 пациентов с МАЗБП – они составили группу внутренней валидации. Для внешней валидации отобраны 30 пациентов с МАЗБП. Оценивались анамнестические, антропометрические и лабораторные данные, наличие полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G). Стеатоз выявлялся путем оценки контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ). Жесткость печени оценивалась методом транзитной эластографии. КПХЗП устанавливалось при значении жесткости печени ≥ 8 кПа. **Результаты.** В группе внутренней валидации получены статистически значимые различия при сравнении частоты КПХЗП в зависимости от наличия артериальной гипертензии (отношение шансов – ОШ 5,58; 95% доверительный интервал – ДИ 1,21–25,71), сахарного диабета 2-го типа – СД 2 (ОШ 4,58; 95% ДИ 1,59–13,21), ожирения (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,1–8,9), дислипидемии (ОШ 6,12; 95% ДИ 1,33–28,19) и мутантного G-аллеля гена *PNPLA3* (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,28–11,88). У пациентов с КПХЗП выявлены достоверно более высокие средние значения окружности талии (ОТ), аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы и триглицеридов, неинвазивных показателей стеатоза. Составленная прогностическая модель продемонстрировала прямую связь вероятности возникновения КПХЗП с наличием СД 2 (ОШ 3,28; 95% ДИ 0,62–17,33), дислипидемией (ОШ 5,89; 95% ДИ 1,21–28,67) и значением ОТ (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,11). Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не оказал значимого влияния на формирование поздних стадий заболевания. Внешняя валидация модели показала ее умеренную диагностическую способность.

Заключение. СД 2, дислипидемия и значения ОТ являются определяющими факторами в развитии КПХЗП у пациентов с МАЗБП. Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не имеет ведущего значения в развитии прогрессирующего течения МАЗБП в исследуемой когорте.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени, кардиометаболические факторы риска, *PNPLA3*, транзитная эластография

Для цитирования: Гомонова В.П., Райхельсон К.А. Кардиометаболические и генетические факторы прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2025;97(2):149–156. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203203

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире и ведущей причиной заболеваемости и смертности, связанных с печенью [1–4]. Согласно данным недавно проведенных метаанализов глобальная распространенность НАЖБП составляет более 30% и продолжает расти [1, 3], аналогичная ситуация наблюдается в Российской Федерации [4].

Известно, что подавляющее большинство случаев стеатоза печени связано с метаболической дисфункцией. В 2023 г. международным консенсусом уточнено понятие метаболически ассоциированной болезни печени (МАЗБП) и предложены новые критерии: стеатоз печени и наличие хотя бы одного из пяти факторов кардиометаболического риска. В ходе работы над консенсусом доказано, что 98% пациентов с НАЖБП соответствуют критериям МАЗБП [5]. По мнению российских экспертов, несмотря на то что термин НАЖБП на территории нашей страны пока сохраняется в официальной медицинской документации, в научных исследованиях и при публикации их ре-

зультатов следует активно использовать понятие МАЗБП и пользоваться новыми диагностическими критериями [6].

У ряда пациентов МАЗБП может прогрессировать с формированием таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), увеличивать смертность, связанную с заболеванием печени [7]. Поскольку тяжесть фиброза является одним из самых сильных предикторов клинических исходов МАЗБП, большое внимание уделяется его диагностике. Биопсия печени остается эталонным методом для этой цели, но она не подходит для широкой клинической практики ввиду хорошо известных ограничений (инвазивность процедуры и ее осложнения) [8]. Поэтому в последние годы акцент делается на использовании неинвазивных методов оценки фиброза для выявления пациентов с вероятным прогрессирующим течением заболевания, главным образом транзитной эластографии (ТЭ) [9–11].

Совершенствование и широкое распространение неинвазивных методов, сокращение потребности в проведении биопсии печени для стадирования заболеваний и необходимость выработки новых способов стратификации риска

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гомонова Вероника Павловна – ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института. E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru

Райхельсон Карина Леонидовна – д-р мед. наук, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института

[✉]Veronika P. Gomonova. E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8159-9745

Karina L. Raikhelson. ORCID: 0000-0002-8821-6142

Cardiometabolic and genetic factors in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Veronika P. Gomonova[✉], Karina L. Raikhelson

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the contribution of cardiometabolic factors and *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) gene polymorphism to the development of compensated advanced chronic liver disease (cACLD) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Materials and methods. 108 patients with MASLD were enrolled and formed the internal validation group; 30 patients with MASLD were selected for external validation. Anamnestic data, anthropometric and laboratory parameters and the presence of *PNPLA3* gene polymorphism I148M (rs738409 C>G) were assessed. Steatosis was detected by assessing the controlled attenuation parameter. Liver elasticity was assessed by transient elastography. cACLD was detected when the liver stiffness was ≥ 8 kPa.

Results. Statistically significant difference was observed in the internal validation group during comparison of the incidence of cACLD depending on the presence of arterial hypertension (odds ratio – OR 5.58; 95% confidence interval – CI 1.21–25.71), type 2 diabetes mellitus – T2DM (OR 4.58; 95% CI 1.59–13.21), obesity (OR 3.13; 95% CI 1.1–8.9), dyslipidemia (OR 6.12; 95% CI 1.33–28.19) and the mutant G allele of the *PNPLA3* gene (OR 3.9; 95% CI 1.28–11.88). Patients with cACLD had significantly higher mean values of waist circumference (WC), alanine aminotransaminase, aspartate aminotransaminase, gamma-glutamyl transferase and triglycerides, non-invasive markers of steatosis and fibrosis. The compiled prognostic model demonstrated a direct relationship between the likelihood of developing cACLD and the presence of T2DM (adjusted odds ratio – AOR 3.28; 95% CI 0.62–17.33), dyslipidemia (AOR 5.89; 95% CI 1.21–28.67) and WC value (AOR 1.05; 95% CI 1.01–1.11). *PNPLA3* I148M gene polymorphism did not significantly affect the development of late stages of the disease. External validation of the model showed its moderate diagnostic ability.

Conclusion. T2DM, dyslipidemia and WC values are the determining factors in the development of cACLD in patients with MASLD. The *PNPLA3* I148M gene polymorphism has no leading importance for the development of the progressive course of MASLD in the studied cohort.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, compensated advanced chronic liver disease, cardiometabolic risk factors, *PNPLA3*, transient elastography

For citation: Gomonova VP, Raikhelson KL. Cardiometabolic and genetic factors in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(2):149–156. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203203

развития клинически значимой портальной гипертензии привели к появлению в 2015 г. нового термина «компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени» (КПХЗП) [12]. Он отражает, что тяжелый фиброз и компенсированный цирроз – это континуум, и различить их в клинической практике зачастую невозможно. Предложены пороговые значения жесткости печени для выявления КПХЗП при ТЭ (<10 кПа – при отсутствии других известных клинических признаков исключают КПХЗП, от 10 до 15 кПа – указывают на вероятность наличия КПХЗП, но для подтверждения необходимы дополнительные исследования, >15 кПа – с высокой вероятностью указывают на наличие КПХЗП) [11, 13]. Позже эластометрические критерии пересмотрены для отдельных заболеваний печени. Для НАЖБП рекомендовано использовать пороговые значения <8 кПа для исключения КПХЗП (при отсутствии других известных клинических/визуализирующих признаков КПХЗП), а результат ≥ 12 кПа с высокой вероятностью предполагает наличие КПХЗП [14]. Данные критерии порогов жесткости печени рекомендованы и для использования в РФ [15].

Высокая распространенность патологии, рост заболеваемости и развития тяжелых осложнений определяют значимость изучения влияния факторов прогрессирования НАЖБП. Важно учитывать, что в различных популяциях естественное течение НАЖБП значительно отличается. В зависимости от ряда особенностей (генетических, этнических, экологических, диетических и пр.) одни и те же факторы будут неоднозначно влиять на прогрессирование НАЖБП в различных популяциях и регионах мира [16]. Доказана ключевая роль полиморфизма гена *PNPLA3* I148M в развитии и прогрессировании НАЖБП, однако его влияние в различных этнических группах неоднозначно, что, вероятно, зависит от эпигенетических составляющих

[17]. В российской популяции влияние мутации в гене *PNPLA3* на течение НАЖБП изучалось лишь в отдельных регионах и единичных работах [18–20], что актуализирует цель настоящего исследования.

Цель исследования – оценить вклад кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) в развитие КПХЗП у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование. Для создания группы внутренней валидации проанализированы карты 423 пациентов с диагнозом НАЖБП (K76.0), проходивших обследование в условиях Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ в период с 2019 по 2022 г., подробные данные о формировании группы внутренней валидации опубликованы нами ранее [21]. Из 423 участников критериям включения соответствовали 108 человек (33 мужчины и 75 женщин). Для внешней валидации модели отобрано 30 амбулаторных карт пациентов с НАЖБП (9 мужчин и 21 женщина), проходивших обследование в условиях этой же клиники в период с 2023 по 2024 г. Средний возраст исследуемых группы внутренней валидации составил $61,2 \pm 14,1$ года, группы внешней валидации – $59,4 \pm 12,2$ года. Изучались анамнестические данные: уделялось особое внимание наличию в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД 2), дислипидемии [под фактором риска дислипидемии принимался уровень триглицеридов – $\text{TГ} \geq 1,7$ ммоль/л или прием липидснижающей терапии; уровень липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $\leq 1,3$ ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии]; оценивались рост-весовые показатели, индекс массы тела (для классифи-

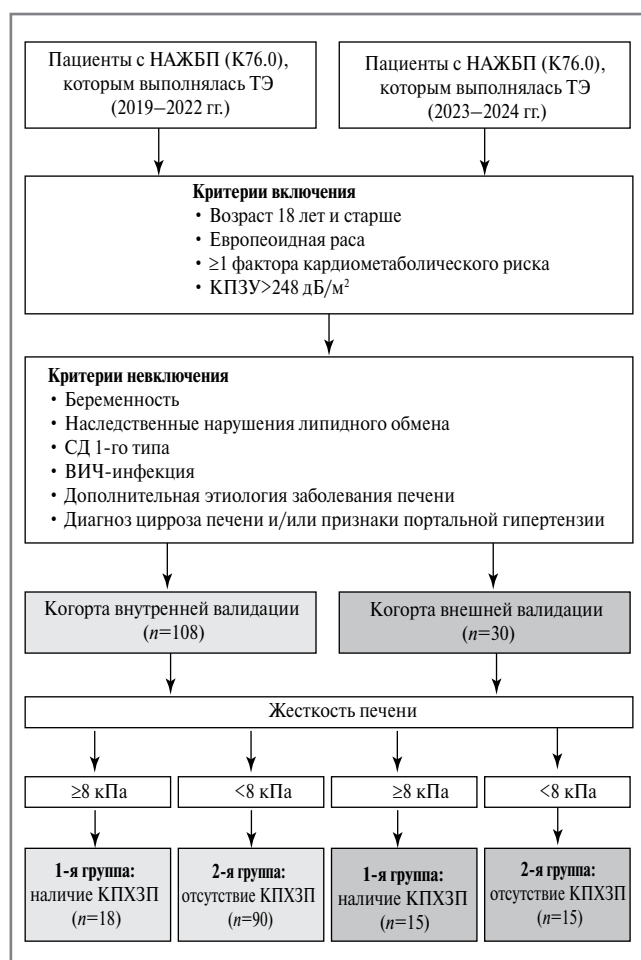


Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

Fig. 1. Study enrollment flowchart.

кации использовались критерии Всемирной организации здравоохранения 1997 г., где значения индекса ≥ 30 кг/м² расценивались как наличие ожирения), окружность талии (ОТ). У всех пациентов определен уровень тромбоцитов, сывороточных показателей состояния печени (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ, γ -глутамилтрансферазы – ГГТ, щелочной фосфатазы – ЩФ, билирубина), липидный спектр и уровень глюкозы. Полиморфизм гена *Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3* (PNPLA3) I148M (rs738409 C>G) определялся методом полимеразной цепной реакции в образцах слюны (набор «ТестГен», Россия) в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине (ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»). Оценка жесткости печени и выраженности стеатоза выполнялась на аппарате «Фиброскан 502 TOUCH» (Echosens, Франция) с функцией контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ). Диагноз МАЖБП установлен на основании выявленного стеатоза по данным ТЭ с функцией КПЗУ и наличии хотя бы одного кардиометаболического фактора риска: индекс массы тела ≥ 25 кг/м² или ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин; уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или $\geq 7,8$ ммоль/л через 2 ч после углеводной нагрузки в плазме венозной крови, или уровень гликиро-

ванного гемоглобина $\geq 5,7\%$, или наличие СД 2; артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии; уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или прием липидснижающей терапии; уровень липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $\leq 1,3$ ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии. КПХЗП устанавливалось при жесткости печени $\geq 8,0$ кПа, таким образом, среднее значение жесткости печени в основной группе (1-я группа) составило $10,92 \pm 3,69$ кПа, а в группе сравнения (2-я группа) – $5,53 \pm 1,08$ кПа. Все пациенты принадлежали к европейской расе, у них исключены другие причины стеатоза печени (алкогольный генез и жировая болезнь печени специфического генеза) и иные заболевания печени (вирусные, аутоиммунные и пр.); лица с сочетанным генезом стеатоза и фиброза печени, ранее установленным диагнозом цирроза и/или портальной гипертензии не включались в исследование (рис. 1).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы SPSS версии 26. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, оценка значимости различий – точного критерия Фишера. Для количественной оценки эффекта рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с определением границ 95% доверительного интервала (ДИ). Сила связи между категориальными данными оценивалась с помощью V Крамера. Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось методом бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов группы внутренней валидации

В когорте разработки многофакторной модели по данным ТЭ КПХЗП выявлено у 18 пациентов, они составили 1-ю группу, 90 пациентов имели значение жесткости печени $< 8,0$ кПа – 2-я группа. Основные результаты антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований представлены в табл. 1, а также подробно описаны нами в ранее опубликованных материалах [21].

В 1-й группе по сравнению со 2-й наблюдалось статистически значимое повышение лабораторных маркеров цитолиза (АЛТ и АСТ), а также ГГТ, в то время как уровень тромбоцитов, ЩФ, билирубина и глюкозы достоверно не различался. В 1-й группе наблюдался достоверно более высокий средний показатель КПЗУ, чем во 2-й группе, а также более высокие значения отдельных показателей кардиометаболического риска: ОТ и содержания ТГ (см. табл. 1).

У подавляющего большинства пациентов выявлен абдоминальный тип ожирения, без значимых различий между группами, при этом показатели ОТ оказались выше в группе КПХЗП.

Изучена частота выявления кардиометаболических и генетических факторов риска в группе создания модели, данные представлены в табл. 2.

Анализ анамнестических данных показал, что у пациентов с КПХЗП достоверно чаще выявлялись АГ, СД 2, ожирение, дислипидемия и полиморфизм гена *PNPLA3* по сравнению с контрольной группой. Шансы развития прогрессирующего заболевания печени у лиц с АГ увеличивались в 5,58 раза (95% ДИ 1,21–25,71), с СД 2 – в 4,58 раза

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп
Table 1. Main characteristics of the study groups

Параметр	1-я группа (наличие КПХЗП; n=18)	2-я группа (отсутствие КПХЗП; n=90)	Значение p
Возраст, полных лет	61,17±3,06	61,26±1,51	n.s.
Пол, мужчины, абс. (%)	7 (39)	25 (28)	n.s.
Пол, женщины, абс. (%)	11 (61)	65 (72)	n.s.
Индекс массы тела, кг/м ²	33,92±6,09	31,02±6,63	n.s.
Ожирение, абс. (%)	14 (78)	43 (48)	<0,05
ОТ, см	109,71±16,25	98,41±11,69	<0,01
Абдоминальное ожирение, абс. (%)	18 (100)	80 (89)	n.s.
АГ, абс. (%)	16 (89)	53 (59)	<0,05
СД 2, абс. (%)	11 (61)	23 (26)	<0,01
Антигипертензивная терапия, абс. (%)	16 (89)	53 (59)	<0,05
Липидснижающая терапия, абс. (%)	11 (61)	43 (48)	n.s.
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	225,91±83,72	262,5±61,5	n.s.
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,59 (5,15; 8,05)	5,73 (5,33; 6,12)	n.s.
Общий холестерин, ммоль/л	6,11±1,25	5,45±1,27	n.s.
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,41±0,46	1,37±0,39	n.s.
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,05±1,09	3,36±1,17	n.s.
ТГ, ммоль/л	2,08 (1,61; 2,56)	1,83 (1,16; 2,49)	<0,01
Дислипидемия, n (%)	16 (89)	51 (57)	<0,05
АЛТ, Ед/л	73,02 (44,11; 101,93)	46,14 (39,11; 53,18)	<0,05
АСТ, Ед/л	54,94 (38,55; 71,34)	32,17 (27,23; 37,12)	<0,01
ЩФ, Ед/л	103,62±38,61	110,52±65,11	n.s.
ГГТ, Ед/л	114,22 (46,71; 181,72)	71,42 (42,13; 100,74)	<0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	17,28 (4,26; 30,31)	15,44 (11,74; 19,14)	n.s.
Жесткость печени, кПа	10,92±3,69	5,53±1,08	<0,0001
КПЗУ, дБ/м ²	321,42±25,33	295,81±42,62	<0,01
PNPLA3 I148M (IM+MM)	13 (72)	36 (40)	<0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: n.s. (not significant) – не значимо.

(95% ДИ 1,59–13,21), при наличии ожирения – в 3,13 раза (95% ДИ 1,1–8,9), дислипидемии – в 6,12 раза (95% ДИ 1,33–28,19), мутантного G-аллеля гена *PNPLA3* – в 3,9 раза (95% ДИ 1,28–11,88). Между всеми сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила взаимосвязи (диапазон V Крамера 0,2–0,3).

Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности развития КПХЗП в зависимости от кардиометаболических факторов, полиморфизма гена *PNPLA3* I148M и значения КПЗУ [21].

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$
$$z = -9,14 + 1,13 \times X_{\text{СД2}} + 1,77 \times X_{\text{Д}} + 0,05 \times X_{\text{ОТ}} \quad (1),$$

где P – вероятность выявления КПХЗП (%), $X_{\text{СД2}}$ – наличие СД 2 (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{Д}}$ – наличие дислипидемии (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ОТ}}$ – ОТ (см).

Значение логистической функции (1) в точке отсечения составило 19,22%. При значениях P выше или равных 19,22% определялся высокий риск выявления КПХЗП, а при значениях P < 19,22% – низкий риск КПХЗП. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 72,2 и 74,4% соответственно, точность – 84,3%. Площадь под ROC-кривой когорты создания модели составила 0,81±0,05 (95% ДИ 0,70–0,92).

Внешняя валидация прогностической модели

Внешняя валидация полученной прогностической модели выполнена с помощью ретроспективного анализа данных амбулаторных карт 30 пациентов с МАЖБП. Пациенты группы внутренней и внешней валидации оказались сопоставимы по полу, возрасту, выраженности структурных изменений печени. Сравнительный анализ предикторов модели выявления КПХЗП в группе разработки и в группе проверки представлен в табл. 3.

Таблица 2. Частота кардиометаболических и генетических факторов риска при МАЖБП в зависимости от наличия КПХЗП в группе внутренней валидации

Table 2. Frequency of cardiometabolic and genetic risk factors in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease depending on the presence of compensated advanced chronic liver disease (cACLD) in the internal validation group

Факторы	Наличие КПХЗП				p	ОШ; 95% ДИ
	наличие (n=18)		отсутствие (n=90)			
	абс.	%	абс.	%		
АГ	16	88,9	53	58,9	0,016	5,58; 1,21–25,71
СД 2	11	61,1	23	25,6	0,005	4,58; 1,59–13,21
Ожирение	14	77,8	43	47,8	0,022	3,13; 1,1–8,9
Абдоминальное ожирение	18	100	80	88,9	0,2	–
Дислипидемия	16	88,9	51	56,7	0,015	6,12; 1,33–28,19
PNPLA3 I148M	13	72,2	36	40	0,018	3,9; 1,28–11,88

Таблица 3. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления КПХЗП в группе внутренней и внешней валидации

Table 3. Characteristics of the relationship between the predictors of the model and the probability of detecting cACLD in the internal and external validation groups

Фактор	Скорректированное ОШ (95% ДИ)			
	группа внутренней валидации (n=108)	p	группа внешней валидации (n=30)	p
АГ	3,28 (0,62–17,33)	n.s.	1,25 (0,12–13,29)	n.s.
СД 2	3,09 (1,05–9,92)	0,047	30,25 (1,64–558,9)	0,022
Ожирение	1,21 (0,23–6,34)	n.s.	2,11 (0,11–42,05)	n.s.
ОТ, см	1,05 (1,01–1,11)	0,018	1,18 (1,02–1,38)	0,029
Дислипидемия	5,89 (1,21–28,67)	0,028	19,06 (1,33–273,14)	0,03
PNPLA3 I148M (IM+MM)	1,29 (0,63–2,63)	n.s.	0,29 (0,02–4,02)	n.s.

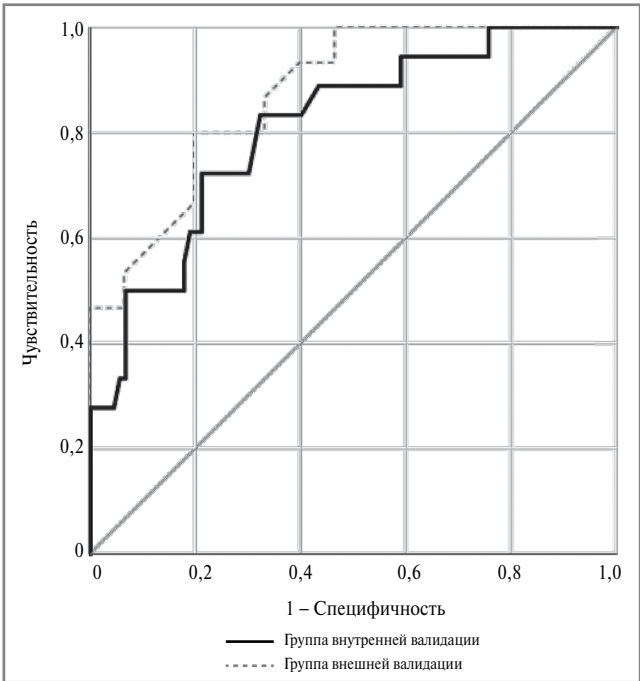


Рис. 2. Сравнительные данные выявления КПХЗП в группах внутренней и внешней валидации.

Fig. 2. Comparative data on the detection of cACLD in internal and external validation groups.

Площадь под ROC-кривой группы внешней валидации составила $0,87 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,75–0,99). Однако при использовании ранее определенного порогового значения логистической функции ($p=0,192$) отмечается высокая чувствительность – 100%, но низкая специфичность модели – 53,3%, точность – 76,7%. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшей валидации прогностической модели на более широкой выборке пациентов с целью определения оптимального порогового значения выявления КПХЗП. Сравнительные данные анализа ROC-кривых групп внутренней и внешней валидации представлены на **рис. 2**.

Обсуждение

В исследуемой нами когорте внутренней валидации показано независимое влияние СД 2, ожирения, АГ, дислипидемии, мутантного варианта гена *PNPLA3* на формирование прогрессирующего фиброза печени. При этом у пациентов с дислипидемией повышение уровня ТГ стало определяющим фактором развития КПХЗП, тогда как остальные показатели липидограммы достоверно не различались в исследуемых группах. Тромбоцитопения в периферической крови хоть и считается ранним маркером цирроза печени [22], но достоверных различий между группами не выявлено. При составлении прогностической модели, которая учитывала совокупность вклада этих факторов, обнаружено, что значимое влияние на развитие КПХЗП оказали только СД 2, значение ОТ и наличие дислипидемии. Анализ данных мировой литературы пока-

зывает неоднозначное влияние метаболических факторов на исходы МАЖБП в различных странах. В исследовании F. Kanwal и соавт. (2020 г.) [23] изучалось независимое и совместное воздействие СД 2, ожирения, гипертонии, дислипидемии на риск развития цирроза и ГЦР в американской популяции; отмечено, что каждый дополнительный метаболический фактор увеличивал риск цирроза печени и ГЦР. Таким образом, пациенты с АГ и дислипидемией имели в 1,8 раза более высокий риск прогрессирования до цирроза печени/ГЦР; риск оказался в 2,6 раза выше у пациентов с СД 2, ожирением, дислипидемией и АГ. Самый низкий риск прогрессирования наблюдался у пациентов с одним признаком метаболической дисфункции или без него. В мексиканской популяции логистический многомерный регрессионный анализ показал, что СД 2, системная АГ, высокий уровень холестерина и гипертриглицеридемия повышают риск развития фиброза печени, но только СД 2 и гипертриглицеридемия значительно повышали риск развития цирроза печени [24]. У шведской когорты пациентов (исследование AMORIS) выявлено, что ожирение достоверно связано с развитием ГЦР, но не цирроза. При этом другие компоненты метаболического синдрома (дислипидемия, гипергликемия, СД 2) оказались связаны с высоким риском и ГЦР, и цирроза [25]. В европейской когорте пациентов продемонстрировано, что СД 2 являлся независимым фактором риска прогрессирования НАЖБП до ГЦР или цирроза печени, при этом ожирение и АГ в этой популяции не оказывали значимого влияния на развитие неблагоприятных исходов [26], что наиболее согласуется с нашими данными.

Интересным результатом нашего исследования является то, что хотя мутантный G-аллель гена *PNPLA3* представляет собой фактор риска прогрессирующего течения МАЖБП, он оказался менее значим по сравнению с факторами, связанными с метаболической дисфункцией. В некоторых работах именно полиморфизмы генов играли ведущую роль в развитии фиброза при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) по сравнению с компонентами кардиометаболического риска [27, 28]. Так, по данным крупного исследования с участием 13 298 жителей США, наличие мутации гена *PNPLA3* связано с избыточным накоплением жира в печени, развитием фиброза и увеличением смертности от заболеваний печени [27]. В то же время метаанализ не выявил значимой связи между полиморфизмом гена *PNPLA3* и простым стеатозом в азиатской популяции, при этом у европейцев обнаружена сильная связь. В этом же метаанализе проанализирована связь мутации с развитием НАСГ – получены убедительные данные о влиянии мутантного аллеля на развитие прогрессирующих форм заболевания печени как в европейской, так и в азиатской популяции. У европейцев шансы развития НАСГ оказались выше, чем у азиатов: 3,11 (95% ДИ 1,82–5,33; $p < 0,0001$) против 2,33 (95% ДИ 1,83–2,96; $p < 0,00001$) соответственно [28]. Данные другого метаанализа также демонстрируют разные шансы развития НАЖБП в различных популяциях: ОШ и 95% ДИ для европеоидного, азиатского и испаноязычного населения составили 3,29 (2,47–4,39), 2,43 (2,06–2,87) и 3,98 (2,71–5,86) соответственно (все $p < 0,001$) [29]. Нами создана прогностическая модель для выявления КПХЗП, которая включает в себя неинвазивные параметры (наличие СД 2, дислипидемии и значения ОТ). Таким образом, в от-

личие от наиболее общепринятых [9] и рекомендуемых для применения в РФ [15] скрининговых индексов для определения риска поздних стадий заболевания (индекс FIB-4 – Fibrosis-4 index и NFS – Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) [28, 30] наша модель не содержит лабораторных показателей, а базируется на анамнестических данных и одном антропометрическом исследовании, поэтому может использоваться в качестве скрининговой оценки для выявления групп высокого риска прогрессирующего течения МАЖБП в широкой клинической практике. Кроме того, эта модель впервые создана при изучении когорты пациентов, соответствующих новым критериям МАЖБП, а не НАЖБП, а также направлена именно на выявление КПХЗП. Важно, что она разработана на основании данных пациентов, проживающих в РФ. Модель характеризуется средней чувствительностью и специфичностью. Внешняя валидация модели на небольшой независимой выборке продемонстрировала умеренную прогностическую способность выявления КПХЗП и требует дальнейшей валидации на большей выборке пациентов, проживающих в других регионах страны.

Заключение

СД 2, дислипидемия и значения ОТ являются определяющими факторами в развитии КПХЗП у российских пациентов с МАЖБП. Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не имеет ведущего значения в развитии прогрессирующего течения МАЖБП в исследуемой когорте. Внешняя валидация созданной прогностической модели выявления КПХЗП на независимой выборке продемонстрировала ее умеренную прогностическую способность.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – γ-глутамилтрансфераза
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДИ – доверительный интервал
КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука
КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени

МАЗБП – метаболически ассоциированная болезнь печени
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОТ – окружность талии
ОШ – отношение шансов
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
ТЭ – транзитная эластография
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*. 2022;12(6):824. DOI:10.3390/biom12060824
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-61. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47. DOI:10.1097/HEP.0000000000000004
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202155
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520
- Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35-44 [Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35-44 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-961
- Mundi MS, Velapati S, Patel J, et al. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):72-84. DOI:10.1002/ncp.10449
- Sanyal AJ, Castera L, Wong VW. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2026-39. DOI:10.1016/j.cgh.2023.03.042
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
- Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int*. 2017;11(1):1-30. DOI:10.1007/s12072-016-9760-3
- Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology*. 2025;81(2):672-724. DOI:10.1097/HEP.0000000000000843
- de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52. DOI:10.1016/j.jhep.2015.05.022
- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74. DOI:10.1016/j.jhep.2021.12.022
- Papathodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109-16. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.050
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-40 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):774. DOI:10.3390/ijms17050774
- Carlsson B, Lindén D, Brolén G, et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1305-20. DOI:10.1111/apt.15738
- Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., и др. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(3):258-63 [Kurtanov KhA, Sydykova LA, Pavlova NI, et al. Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):258-63 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;159(11):24-32 [Krolevets TS, Livzan MA, Akhmedov VA, Novikov DG. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11):24-32 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32
- Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. *ПМЖ*. 2019;12:85-8 [Raikhelson KL, Kovyazina VP, Sidorenko DV, et al. PNPLA gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *PMJ*. 2019;12:85-8 (in Russian)].
- Гомонова В.П., Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., и др. Компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: ассоциация с кардиометаболическими факторами. *Сеченовский вестник*. 2024;15(3):15-25 [Gomonova VP, Raikhelson KL,

- Pazenko EV, et al. Compensated advanced chronic liver disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: association with cardiometabolic factors. *Sechenov Medicine Journal*. 2024;15(3):15-25 (in Russian)]. DOI:10.47093/2218-7332.2024.1075.16
22. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(6):778-93. DOI:10.1111/liv.13317
23. Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020;71(3):808-19. DOI:10.1002/hep.31014
24. Méndez-Sánchez N, Cerda-Reyes E, Higuera-de-la-Tijera F. Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. *F1000Res*. 2020;9:56. DOI:10.12688/f1000research.21918.1
25. Nderitu P, Bosco C, Garmo H, et al. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: A study in the Swedish AMORIS cohort. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1148-60. DOI:10.1002/ijc.30818
26. Alexander M, Loomis AK, van der Lei, J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med*. 2019;17(1):95. DOI:10.1186/s12916-019-1321-x
27. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 I148M and Liver Fat and Fibrosis Scores Predict Liver Disease Mortality in the U.S. Population. *Hepatology*. 2020;71(3):820-34. DOI:10.1002/hep.31032
28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25. DOI:10.1002/hep.21178
29. Dai G, Liu P, Li X, et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14324. DOI:10.1097/MD.00000000000014324
30. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. DOI:10.1002/hep.21496

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2025