

Оригинальная статья / Original article

УДК 616.36-003.826-092

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16>

Компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: ассоциация с кардиометаболическими факторами

В.П. Гомонова^{1,✉}, К.Л. Райхельсон¹, Е.В. Пазенко¹, М.К. Прашнова¹, С.В. Лапин²,
В.Д. Назаров², Д.В. Сидоренко²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Университетская набережная, д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

Аннотация

Цель: изучить ассоциацию кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) с развитием компенсированного продвинутого хронического заболевания печени (КПХЗП) у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование с включением 108 пациентов с МАЗБП (33 мужчины и 75 женщин в возрасте от 28 до 89 лет), которые по данным транзитной эластографии были разделены на две группы: группа 1 – с наличием КПХЗП (жесткость печени $\geq 8,0$ кПа) – 18 пациентов и группа 2 – с отсутствием КПХЗП ($<8,0$ кПа) – 90 пациентов. В обеих группах изучались кардиометаболические факторы риска, полиморфизм гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G). Рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ), построена модель логистической регрессии обнаружения КПХЗП.

Результаты. У пациентов с КПХЗП по сравнению с группой 2 статистически значимо чаще выявлялись: артериальная гипертензия ($p < 0,05$), сахарный диабет 2-го типа ($p < 0,01$), ожирение ($p < 0,05$), дислипидемия ($p < 0,05$) и полиморфизм гена *PNPLA3* ($p < 0,05$). ОШ для КПХЗП у лиц с артериальной гипертензией составило 5,58 (95% ДИ: 1,21–25,71; $p < 0,05$), с сахарным диабетом 2-го типа – 4,58 (95% ДИ: 1,59–13,21; $p < 0,01$), с ожирением – 3,83 (95% ДИ: 1,17–12,52; $p < 0,05$), с дислипидемией – 6,12 (95% ДИ: 1,33–28,20; $p < 0,05$), при наличии полиморфного варианта гена *PNPLA3* в гетеро- или гомозиготном состоянии – 3,9 (95% ДИ: 1,28–11,89; $p < 0,05$). В модель бинарной логистической регрессии обнаружения КПХЗП вошли сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и окружность талии. Площадь под ROC-кривой составила 0,81 (95% ДИ: 0,70–0,92), чувствительность – 72,2%, специфичность – 74,4%, точность – 84,3%.

Заключение. Сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и значения окружности талии 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: неалкогольная жировая болезнь печени; *PNPLA3*; транзитная эластография; контролируемый параметр затухания ультразвука; дислипидемия; сахарный диабет 2-го типа; окружность талии

Рубрики MeSH:

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – ГЕНЕТИКА

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – ОСЛОЖНЕНИЯ

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

ГЕНОТИПИРОВАНИЯ МЕТОДЫ

Для цитирования: Гомонова В.П., Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Прашнова М.К., Лапин С.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. Компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени у пациентов с метаболи-

чески ассоциированной жировой болезнью печени: ассоциация с кардиометаболическими факторами. Сеченовский вестник. Публикация онлайн 04.09.2024. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гомонова Вероника Павловна, ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Адрес: Университетская набережная, д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия

E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru

Соответствие принципам этики. Рассмотрение данного исследования на заседании Комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (поликлиники, стационара) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» не требовалось в связи ретроспективным дизайном и использованием данных пациентов в деперсонифицированном виде (исх. № 11/22 от 12 ноября 2022 г.).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Выражаем особую благодарность профессору, д-ру мед. наук Пальговой Людмиле Константиновне за неоценимый вклад в организацию проведения исследования.

Поступила: 06.06.2024

Принята: 19.07.2024

Дата публикации онлайн: 04.09.2024

Compensated advanced chronic liver disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: association with cardiometabolic factors

Veronika P. Gomonova^{1,✉}, Karina L. Raikhelson¹, Ekaterina V. Pazenko¹,
Maria K. Prashnova¹, Sergey V. Lapin², Vladimir D. Nazarov², Darya V. Sidorenko²

¹ St. Petersburg University

7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

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

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study was conducted. The total of 108 patients with MASLD (33 men and 75 women aged 28 to 89 years) involved were divided into two groups based on results of transient elastography: group 1 – with the presence of cACLD (liver stiffness ≥ 8.0 kPa) – 18 patients and group 2 – without cACLD (<8.0 kPa) – 90 patients. Cardiometabolic risk factors and the *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) gene polymorphism were studied in both groups. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated, and a logistic regression model was constructed for the detection of cACLD.

Results. Compared to group 2, patients with cACLD had statistically significant higher prevalence of: arterial hypertension ($p < 0.05$), type 2 diabetes mellitus ($p < 0.01$), obesity ($p < 0.05$), dyslipidemia ($p < 0.05$), and *PNPLA3* gene polymorphism ($p < 0.05$). The OR for cACLD in individuals with arterial hypertension was 5.58 (95% CI: 1.21–25.71; $p < 0.05$), with type 2 diabetes mellitus – 4.58 (95% CI: 1.59–13.21; $p < 0.01$), with obesity – 3.83 (95% CI: 1.17–12.52; $p < 0.05$), with dyslipidemia – 6.12 (95% CI: 1.33–28.20; $p < 0.05$), in the presence of a polymorphic variant of the *PNPLA3* gene in a hetero or homozygous state – 3.9 (95% CI: 1.28–11.89; $p < 0.05$). The binary logistic regression model for detecting cACLD included type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and waist circumference. The area under the ROC curve was 0.81 (95% CI: 0.70–0.92), sensitivity was 72.2%, specificity was 74.4%, and accuracy was 84.3%.

Conclusion. Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and waist circumference are the determining factors for the development of cACLD in patients with MASLD. The *PNPLA3* I148M gene polymorphism does not play a leading role in the development of progressive MASLD in the study cohort.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; *PNPLA3*; transient elastography; controlled attenuation parameter; dyslipidemia; type 2 diabetes mellitus; waist circumference

MeSH terms:

FATTY LIVER DISEASE – GENETICS

FATTY LIVER DISEASE – COMPLICATIONS

FATTY LIVER DISEASE – PHYSIOPATHOLOGY

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS

GENOTYPING TECHNIQUES

For citation: Gomonova V.P., Raikhelson K.L., Pazenko E.V., Prashnova M.K., Lapin S.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. Compensated advanced chronic liver disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: association with cardiometabolic factors. *Sechenov Medicine Journal*. Epub ahead of print 04.09.2024. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16>

CONTACT INFORMATION:

Veronika P. Gomonova, Research Assistant, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

Address: 7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru

Ethics statements. This study was not required to be reviewed by the Biomedical Ethics Committee of the N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (outpatient clinic, hospital) of St. Petersburg State University due to the retrospective design and the use of patient data in an anonymized form (outgoing No. 11/22 dated November 12, 2022).

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the *Sechenov Medical Journal* editorial staff.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgments. We would like to express special gratitude to Professor, Doctor of Medical Sciences Lyudmila Konstantinovna Palgova for invaluable contribution to the organization of the study.

Received: 06.06.2024

Accepted: 19.07.2024

Date of publication online: 04.09.2024

Список сокращений

PNPLA3 – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3

АГ – артериальная гипертензия

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДИ – доверительный интервал

КПЗУ – контролируемый параметр затухания

ультразвука

КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени

МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

ТЭ – транзиентная эластография

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в мире и ведущей причиной заболеваемости и смертности, связанных с печенью [1–4]. Согласно данным недавно проведенных мета-анализов 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. Международным консенсусом в 2023 г. было уточнено понятие «метаболически ассоциированной жировой болезни печени» (МАЗБП) и предложены

новые критерии: наличие стеатоза печени в сочетании с хотя бы одним из пяти факторов кардиометаболического риска. В ходе работы над консенсусом показано, что 98% пациентов с НАЖБП соответствуют критериям МАЖБП [5]. По мнению российских экспертов, несмотря на продолжающееся использование термина НАЖБП на территории нашей страны в официальной медицинской документации, при публикации результатов научных исследований следует активно применять понятие МАЖБП и его диагностические критерии [6].

У ряда пациентов МАЖБП 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 МАЖБП, 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 для выявления пациентов с вероятным прогрессирующим течением заболевания акцент делается на использовании неинвазивных методов оценки фиброза, прежде всего транзитной эластографии (ТЭ) [9–11].

Совершенствование и широкое распространение неинвазивных методов, сокращение потребности в проведении биопсии печени для определения стадии заболевания и необходимость выработки новых способов стратификации риска развития клинически значимой портальной гипертензии привели к появлению в 2015 г. нового термина «компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени» (КПХЗП) [12]. Он представляет тяжелый фиброз и компенсированный цирроз как континуум, стадии которого различить в клинической практике зачастую невозможно. Для выявления КПХЗП предложены пороговые значения жесткости печени по данным ТЭ (<10 кПа – при отсутствии других клинических признаков исключают КПХЗП, 10–15 кПа – указывают на вероятность наличия КПХЗП, для подтверждения которого необходимы дополнительные исследования, >15 кПа – с высокой вероятностью указывают на наличие КПХЗП) [11, 13].

В последние годы пороговые значения ТЭ были пересмотрены для отдельных заболеваний печени. Так, для НАЖБП рекомендовано использовать значения <8 кПа для исключения КПХЗП, а результат ≥ 12 кПа для диагностики КПХЗП (при отсутствии других известных клинических/визуализирующих признаков КПХЗП) [14]. Данные критерии порогов жесткости печени рекомендованы и для использования в РФ [15].

Высокая распространенность патологии, рост заболеваемости и частоты тяжелых осложнений

определяют значимость изучения факторов прогрессирования МАЖБП. Необходимо учитывать, что одни и те же факторы в зависимости от ряда особенностей (генетических, этнических, экологических, диетических и других) в различных популяциях и регионах мира могут по-разному влиять на прогрессирование заболевания [16]. В частности, в развитии МАЖБП ключевая роль отводится полиморфизму гена *PNPLA3* I148M (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3), однако его влияние в различных этнических группах неоднозначно, что, вероятно, зависит от эпигенетических составляющих [17]. В российской популяции влияние этого полиморфизма на течение МАЖБП изучалось лишь в отдельных регионах и единичных работах [18–20].

Цель исследования: изучить ассоциацию кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) с развитием КПХЗП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одномоментное исследование. Проанализирована первичная медицинская документация всех пациентов с диагнозом НАЖБП (K76.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), которым выполнялась эластография печени в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ в период с 14.10.2019 по 04.11.2022. Оценка жесткости печени и выраженности стеатоза проводилась на аппарате FibroScan® 502 Touch (Echosens, Франция) с функцией контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ).

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, принадлежность к европеоидной расе, наличие стеатоза по данным ТЭ: КПЗУ > 248 дБ/м², наличие одного или более кардиометаболических факторов риска (дополнительные материалы на сайте журнала <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16-table>).

Критериями не включения служили: беременность, наследственные нарушения липидного обмена, сахарный диабет 1-го типа, ВИЧ-инфекция, дополнительная этиология заболевания печени: алкогольная (употребление этанола >30 г/д для мужчин и >20 г/д для женщин), вирусная (гепатиты В и С), лекарственная, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, врожденный фиброз печени, наличие установленного диагноза цирроза печени и/или признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода, портосистемные коллатерали, асцит).

Из 423 пациентов с диагнозом НАЖБП в исследование включено 108 человек: 33 мужчины и 75 женщин, в возрасте от 28 до 89 лет (рис. 1). Далее

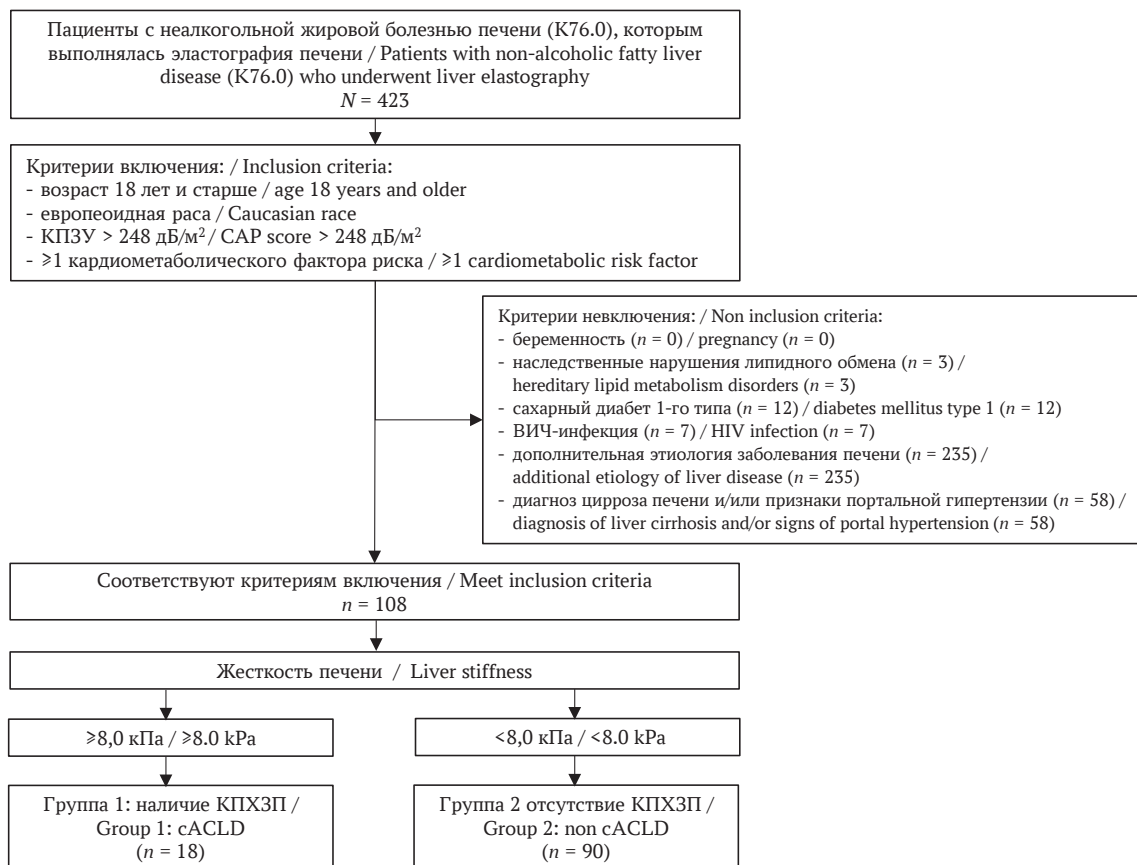


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

Примечание: КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука; КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени.

FIG. 1. Study enrollment flowchart.

Note: CAP score – The Controlled Attenuation Parameter; cACLD – compensated advanced chronic liver disease.

пациенты были разделены на две группы по пороговому значению жесткости печени 8,0 кПа по данным ТЭ. В группу 1 (наличие КПХЗП) включены 18 пациентов со значениями $\geq 8,0$ кПа, в группу 2 (отсутствие КПХЗП) – 90 пациентов с показателями $< 8,0$ кПа.

В обеих группах изучались кардиометаболические факторы риска (дополнительные материалы на сайте журнала <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16-table>): индекс массы тела (для классификации использовались критерии Всемирной организации здравоохранения, где значения индекса ≥ 30 кг/м² расценивались как наличие ожирения¹), окружность талии, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), дислипидемии. Под дислипидемией принималось наличие одного или более признаков: концентрация триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, концентрация липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $\leq 1,3$ ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии.

У всех пациентов был определен уровень тромбоцитов, сывороточных показателей аланиновой

и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутамил-трансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, глюкозы; липидный спектр.

Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) изучен 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 Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России).

Статистическая обработка данных

В исследовании использованы методы параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. При сравнении

¹ World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/obesity/#tab=tab_1 (дата обращения: 10.05.2024).

средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался *t*-критерий Стьюдента, в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона; в тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для количественной оценки эффекта рассчитывалось отношение шансов с определением границ 95% доверительного интервала (ДИ). Сила связи между категориальными данными оценивалась с помощью коэффициента *V* Крамера.

Построение прогностической модели риска развития КПХЗП выполнялось методом бинарной логистической регрессии. В логистическую регрессионную модель были включены следующие данные: наличие АГ, СД2, ожирения, дислипидемии, значения ОТ, КПЗУ, наличие полиморфизма гена *PNPLA3*.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании КПХЗП применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное пороговое значение (cut-off), позволяющее классифицировать пациентов по степени риска КПХЗП, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось с помощью коэффициента детерминации Найджелкерка и площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы IBM SPSS v.26.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований представлены в таблице 1.

В группе с КПХЗП по сравнению с группой 2 наблюдалось статистически значимое повышение лабораторных маркеров цитолиза (аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз), а также гамма-глутамилтрансферазы, в то время как концентрация тромбоцитов, билирубина, глюкозы и активность щелочной фосфатазы не различалась. В группе 1 наблюдались более высокий средний показатель стеатоза печени – КПЗУ, чем во 2-й группе ($p < 0,01$), а также более высокие значения отдельных показателей кардиометаболического риска: окружности талии и содержания триглицеридов (табл. 1).

У подавляющего большинства пациентов выявлен абдоминальный тип ожирения, без значимых

различий между группами, при этом показатели окружности талии оказались выше в группе КПХЗП.

Анализ анамнестических данных показал, что у пациентов с КПХЗП чаще выявлялись АГ, СД2, ожирение, дислипидемия и полиморфизм гена *PNPLA3* по сравнению с группой 2. Шансы обнаружения КПХЗП у лиц с АГ увеличивались в 5,58 раза (95% ДИ: 1,21–25,71; $p < 0,05$), с СД2 – в 4,58 раза (95% ДИ: 1,59–13,21; $p < 0,01$), при наличии ожирения – в 3,83 раза (95% ДИ: 1,17–12,52; $p < 0,05$), дислипидемии – в 6,12 раза (95% ДИ: 1,33–28,20; $p < 0,05$), полиморфного варианта гена *PNPLA3* в гетеро- или гомозиготном состоянии – в 3,9 раза (95% ДИ: 1,28–11,89; $p < 0,05$). Между всеми этими признаками и наличием КПХЗП отмечалась средняя сила взаимосвязи (диапазон *V* Крамера = 0,2–0,3).

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

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

$$z = -9,14 + 1,13 \times X_{\text{СД2}} + 1,77 \times X_{\text{Д}} + 0,05 \times X_{\text{ОТ}},$$

где p – вероятность наличия КПХЗП, $X_{\text{СД2}}$ – наличие сахарного диабета 2-го типа (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{Д}}$ – наличие дислипидемии (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ОТ}}$ – окружность талии (см).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка модель (1) учитывает 30,3% факторов, определяющих дисперсию вероятности выявления КПХЗП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, значение окружности талии, наличие дислипидемии и СД2 имели прямую связь с вероятностью выявления КПХЗП. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 2.

Пороговое значение логистической функции p было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 2.

Площадь под ROC-кривой составила 0,81 (95% ДИ: 0,70–0,92). Значение логистической функции (1) в точке отсечения (cut-off) составило 0,192. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 72,2 и 74,4% соответственно, точность – 84,3%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой нами когорте пациентов показана ассоциация ожирения, окружности талии, СД2, АГ, дислипидемии, полиморфизма гена *PNPLA3* и показателя КПЗУ с выявлением КПХЗП. При этом

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп
Table 1. Characteristics of the study groups

Параметр / Variable	Группа 1 (наличие КПХЗП) / Group 1 (сACLD), n=18	Группа 2 (отсутствие КПХЗП) / Group 2 (non сACLD), n=90	Значение p / p-value
Возраст, полных лет / Age, years	61,17 ± 3,06	61,26 ± 1,51	n.s.
Пол, мужчины, n (%) / Sex, men, n (%)	7 (39)	25 (28)	n.s.
Пол, женщины, n (%) / Sex, women, n (%)	11 (61)	65 (72)	n.s.
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	33,92 ± 6,09	31,02 ± 6,63	n.s.
Ожирение, n (%) / Obesity, n (%)	14 (78)	43 (48)	<0,05
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	109,71 ± 16,25	98,41 ± 11,69	<0,01
Абдоминальное ожирение, n (%) / Abdominal obesity, n (%)	18 (100)	80 (89)	n.s.
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	16 (89)	53 (59)	<0,05
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	11 (61)	23 (26)	<0,01
Антигипертензивная терапия, n (%) / Antihypertensive therapy, n (%)	16 (89)	53 (59)	<0,05
Липидснижающая терапия, n (%) / Lipid-lowering therapy, n (%)	11 (61)	43 (48)	n.s.
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л / Platelets, ×10 ⁹ /l	225,91 ± 83,72	262,5 ± 61,5	n.s.
Глюкоза крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/l	6,59 (5,15; 8,05)	5,73 (5,33; 6,12)	n.s.
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,11 ± 1,25	5,45 ± 1,27	n.s.
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoprotein, mmol/l	1,41 ± 0,46	1,37 ± 0,39	n.s.
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoprotein, mmol/l	4,05 ± 1,09	3,36 ± 1,17	n.s.
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,08 (1,61; 2,56)	1,83 (1,16; 2,49)	<0,01
Дислипидемия, n (%) / Dyslipidemia, n (%)	16 (89)	51 (57)	<0,05
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	73,02 (44,11; 101,93)	46,14 (39,11; 53,18)	<0,05
АСТ, Ед/л / AST, U/L	54,94 (38,55; 71,34)	32,17 (27,23; 37,12)	<0,01
Щелочная фосфатаза, Ед/л / Alkaline phosphatase, U/L	103,62 ± 38,61	110,52 ± 65,11	n.s.
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л / Gamma-glutamyl transferase, U/L	114,22 (46,71; 181,72)	71,42 (42,13; 100,74)	<0,05
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/l	17,28 (4,26; 30,31)	15,44 (11,74; 19,14)	n.s.
Жесткость печени, кПа / Liver stiffness, kPa	10,92 ± 3,69	5,53 ± 1,08	<0,0001
КПЗУ, дБ/м ² / CAP, dB/m ²	321,42 ± 25,33	295,81 ± 42,62	<0,01
PNPLA3 I148M (IM+MM)	13 (72)	36 (40)	<0,05

Примечание: КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза; КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука; PNPLA3 I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3; n.s. – not significant, не значимо.
 Note: сACLD – compensated advanced chronic liver disease; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CAP – controlled attenuation parameter; PNPLA3 I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3; n.s. – not significant.

у пациентов с дислипидемией повышение уровня триглицеридов стало определяющим фактором ассоциации с КПХЗП, тогда как остальные показатели липидограммы (общий холестерин, уровень липопротеидов высокой и низкой плотности) значимо не различались в исследуемых группах.

Тромбоцитопения в периферической крови считается одним из ранних маркеров цирроза печени [21], в наших группах значимых различий выявлено не было: у большинства пациентов концентрация тромбоцитов находилась в пределах референсных значений.

При составлении прогностической модели, которая учитывала совокупность вклада изученных факторов, было обнаружено, что значимое влияние на развитие КПХЗП оказали только СД2, окружность талии

и наличие дислипидемии. Анализ данных мировой литературы показывает неоднозначное влияние метаболических факторов на исходы МАЖБП в различных странах. В исследовании F. Kanwal и соавт. 2020 г. [22] изучалось независимое и совместное влияние СД2, ожирения, АГ, дислипидемии на риск развития цирроза и ГЦР в американской популяции. Самый низкий риск прогрессирования наблюдался у пациентов с одним признаком метаболической дисфункции или без него. Отмечено, что каждый дополнительный метаболический фактор увеличивал риск цирроза печени и ГЦР: при наличии АГ и дислипидемии риск увеличивался в 1,8 раза; сочетание СД2, ожирения, дислипидемии и АГ повышало риск в 2,6 раза [22].

В мексиканской популяции логистический многомерный регрессионный анализ показал, что СД2, АГ,

Таблица 2. Кардиометаболические факторы и полиморфизм *PNPLA3* I148M в модели выявления компенсированного продвинутого хронического заболевания печени
Table 2. Cardiometabolic factors and *PNPLA3* I148M polymorphism in a model for detecting compensated advanced chronic liver disease

Фактор / Factor	Нескорректированное ОШ (95% ДИ) / Unadjusted OR (95% CI)	Значение <i>p</i> / <i>p</i> -value	Скорректированное ОШ (95% ДИ) / Adjusted OR (95% CI)	Значение <i>p</i> / <i>p</i> -value
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	5,58 (1,21–25,71)	0,016	3,28 (0,62–17,33)	n.s.
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	4,58 (1,59–13,21)	0,005	3,09 (1,05–9,92)	0,047
Ожирение / Obesity	3,13 (1,1–8,9)	0,02	1,21 (0,23–6,34)	n.s.
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	1,08 (1,02–1,15)	0,006	1,05 (1,01–1,11)	0,018
Дислипидемия / Dyslipidemia	6,12 (1,33–28,19)	0,015	5,89 (1,21–28,67)	0,028
КПЗУ, дБ/м ² / CAP, dB/m ²	1,01 (1,00–1,03)	0,002	1,01 (0,99–1,02)	n.s.
<i>PNPLA3</i> I148M (IM+MM)	3,9 (1,28–11,88)	0,018	1,29 (0,63–2,63)	n.s.

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука; *PNPLA3* I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3; n.s. – not significant, не значимо.

Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval; CAP – controlled attenuation parameter; *PNPLA3* I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3; n.s. – not significant.

высокий уровень общего холестерина и гипертриглицеридемия повышают риск развития фиброза печени, но только СД2 и гипертриглицеридемия значительно повышали риск развития цирроза печени [23].

Исследование AMORIS, проведенное на шведской когорте пациентов, показало, что ожирение ассоциировано с развитием ГЦР, но не циррозом, в то время как другие метаболические факторы (дислипидемия, гипергликемия, СД2) были связаны с высоким риском и ГЦР, и цирроза [24].

В европейской когорте пациентов продемонстрировано, что СД2 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 [25], что согласуется с нашими данными.

Интересным результатом нашего исследования является то, что хотя полиморфизм гена *PNPLA3* ассоциирован с прогрессирующим течением МАЖБП, он оказался менее значим по сравнению с СД2, дислипидемией и окружностью талии. В некоторых работах именно полиморфизмы генов играли ведущую роль в развитии фиброза при неалкогольном стеатогепатите по сравнению с компонентами кардиометаболического риска [26, 27]. Так, по данным крупного исследования с участием 13 298 жителей США, наличие полиморфизма гена *PNPLA3* было ассоциировано с избыточным накоплением жира в печени, развитием фиброза и увеличением смертности от заболеваний печени [26]. В то же время метаанализ не выявил значимой связи между полиморфизмом гена *PNPLA3* и простым стеатозом в азиатской популяции, при этом у европейцев была обнаружена сильная связь. В этом же метаанализе проанализирована связь полиморфизма с развитием неалкогольного стеатогепатита – получены убедительные данные о влиянии полиморфного аллеля на развитие прогрессирующих форм заболевания печени как в европейской, так и в азиатской популяциях. У европейцев шансы развития неалкогольного стеатогепатита были 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: отношение шансов 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].

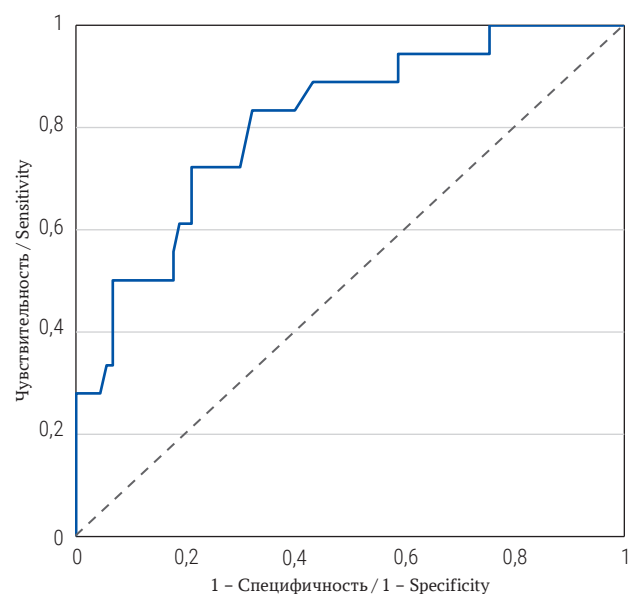


РИС. 2. ROC-кривая выявления компенсированного продвинутого хронического заболевания печени.

FIG. 2. ROC curve for detection of compensated advanced chronic liver disease.

Нами создана прогностическая модель для выявления КПХЗП, которая включает в себя неинвазивные параметры (наличие СД2, дислипидемии и значения окружности талии). Таким образом, в отличие от наиболее общепринятых [9] и рекомендуемых для применения в РФ скрининговых индексов для определения риска поздних стадий заболевания (индекс FIB-4 (англ. Fibrosis-4 index) и NFS (англ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, оценка фиброза при неалкогольной жировой болезни печени)) [15, 27, 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 Российской Федерации.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.П. Гомонова и К.Л. Райхельсон в равной степени внесли вклад в данную работу и должны считаться первыми соавторами.

В.П. Гомонова внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор и анализ данных, статистический анализ, интерпретацию результатов и составление текста рукописи. К.Л. Райхельсон внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор и анализ данных, интерпретацию результатов и внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи. Е.В. Пазенко, М.К. Прашнова, С.В. Лапин, В.Д. Назаров и Д.В. Сидоренко внесли существенный вклад в сбор и анализ данных, внесение в рукопись важных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*. 2022; 12(6): 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>. PMID: 35740949
2. Riazi K., Azhari H., Charette J.H., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep; 7(9): 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0). Epub 2022 Jul 5. PMID: 35798021
3. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77(4): 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023; 25(5): 313–319 <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>. EDN: BNGAZT / Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023; 25(5): 313–319 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>. EDN: BNGAZT

Модель характеризуется средней чувствительностью и специфичностью и требует валидации и дальнейшей оценки у пациентов, проживающих в других регионах страны.

Ограничениями проведенного исследования является небольшая выборка пациентов, оценка влияния только одной мутации гена *PNPLA3* I148M rs738409 C>G. В дальнейших исследованиях целесообразно оценить вклад полиморфизмов других генов, имеющих значение для формирования МАЖБП (таких, как *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *APOB*) у пациентов в различных регионах РФ.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования продемонстрировали, что СД2, дислипидемия и значения окружности талии являются определяющими факторами, ассоциированными с выявлением КПХЗП у российских пациентов с МАЖБП. Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не имеет ведущего значения в развитии прогрессирующего течения МАЖБП в исследуемой когорте.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Veronika P. Gomonova and Karina L. Raikhelson contributed equally to this work and should be considered first co-authors.

Veronika P. Gomonova: study concept and design, data collection and analysis, statistical analysis, the interpretation of the results, drafting of the manuscript. Karina L. Raikhelson: study concept and design, data collection and analysis, the interpretation of the results, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Ekaterina V. Pazenko, Maria K. Prashnova, Sergey V. Lapin, Vladimir D. Nazarov, and Darya V. Sidorenko data collection and analysis, manuscript revision. All authors approved the final version of the article before publication.

5. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1; 78(6): 1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37363821
6. 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 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>. EDN: RVLEHF / Raikhelson K.L., Maevskaia M.V., Zharkova M.S., et al. Fatty liver disease: new nomenclature and its adaptation in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024; 34(2): 35–44 (In Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>. EDN: RVLEHF
7. Mundi M.S., Velapati S., Patel J., et al. Evolution of NAFLD and its management. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35(1): 72–84. <https://doi.org/10.1002/ncp.10449>. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31840865
8. Sanyal A.J., Castera L., Wong V.W. Noninvasive assessment of liver fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul; 21(8): 2026–2039. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.042>

- Epub 2023 Apr 14. Erratum in: Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Mar; 22(3): 676. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.12.014>. PMID: 37062495
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021 Sep; 75(3): 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34166721
 10. 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 Jan; 11(1): 1–30. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9760-3>. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27714681
 11. Sterling R.K., Duarte-Rojo A., Patel K., et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based non-invasive liver disease assessments of hepatic fibrosis and steatosis. Hepatology. 2024 Mar 15. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000843>. Epub ahead of print. PMID: 38489518
 12. 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 Sep; 63(3): 743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26047908
 13. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., et al. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr; 76(4): 959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: J Hepatol. 2022 Jul; 77(1): 271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.024>. PMID: 35120736
 14. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., 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): 1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307138
 15. 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): 104–140. <https://doi.org/10.22416/1582-4376-2022-32-4-104-140>. EDN: EXTLXM / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., 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): 104–140 (In Russian). <https://doi.org/10.22416/1582-4376-2022-32-4-104-140>. EDN: EXTLXM
 16. Calzadilla B.L., Adams L.A. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 2016; 17(5): 774. <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>. PMID: 27213358
 17. 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): 1305–1320. <https://doi.org/10.1111/apt.15738>. Epub 2020 May 7. PMID: 32383295
 18. 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): 258–263. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263>. EDN: XULSWT / Kurtanov K.H., Sydykova L.A., Pavlova N.I., et al. Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in indigenous residents of the Republic of Sakha (Yakutia) suffering from type 2 diabetes mellitus. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(3): 258–263 (In Russian). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263>. EDN: XULSWT
 19. 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. EDN: YDNUBU / Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. 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). EDN: YDNUBU
 20. Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2019; 12: 85–88. EDN: AOMSJO / Raikhelson K.L., Kovyazina V.P., Sidorenko D.V., et al. PNPLA3 gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. RMJ. 2019; 12: 85–88 (In Russian). EDN: AOMSJO
 21. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. Liver Int. 2017; 37(6): 778–793. <https://doi.org/10.1111/liv.13317>. Epub 2016 Dec 27. PMID: 27860293
 22. Kanwal F., Kramer J.R., 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): 808–819. <https://doi.org/10.1002/hep.31014>. Epub 2020 Feb 26. PMID: 31675427
 23. Méndez-Sánchez N., Cerda-Reyes E., Higuera-de-la-Tijera F., et al. Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. F1000Res. 2020 Jan 28; 9: 56. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21918.1>. PMID: 32595949
 24. 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): 1148–1160. <https://doi.org/10.1002/ijc.30818>. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28577504
 25. Alexander M., Loomis A.K., 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. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1321-x>. PMID: 31104631
 26. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. 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): 820–834. <https://doi.org/10.1002/hep.31032>. Epub 2020 Mar 5. PMID: 31705824
 27. Sterling R.K., 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: 1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>. PMID: 16729309
 28. Xu R., Tao A., Zhang S., et al. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. Sci Rep. 2015; 5: 9284. <https://doi.org/10.1038/srep09284>. PMID: 25791171
 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. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014324>. PMID: 30762732

30. Angulo P, Hui J.M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in

patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45: 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>. PMID: 17393509

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гомонова Вероника Павловна[✉], ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-9745>

Райхельсон Карина Леонидовна, д-р мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Пазенко Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Прашнова Мария Константиновна, канд. мед. наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Лалин Сергей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Назаров Владимир Дмитриевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Сидоренко Дарья Владимировна, врач – лабораторный генетик лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>

Veronika P. Gomonova[✉], Research Assistant, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-9745>

Karina L. Raikhelson, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Ekaterina V. Pazenko, Cand. of Sci. (Medicine), Junior Researcher, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Maria K. Prashnova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Sergey V. Lapin, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Vladimir D. Nazarov, Cand. of Sci. (Medicine), Junior Researcher, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Darya V. Sidorenko, Laboratory Geneticist, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author