

**И.Г. Никитин<sup>1,2</sup>, А.С. Тихомирова\*<sup>1,2</sup>,  
Т.А. Жинжило<sup>2</sup>, Е.В. Винницкая<sup>3</sup>,  
Ю.Г. Сандлер<sup>3</sup>, В.А. Кисляков<sup>1</sup>, И.Г. Федоров<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>— Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>— Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>4</sup>— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

## **СВЯЗЬ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *PNPLA3 RS738409***

**I.G. Nikitin<sup>1,2</sup>, A.S. Tikhomirova\*<sup>1,2</sup>, T.A. Zhinzhiло<sup>2</sup>,  
E.V. Vinnitskaya<sup>3</sup>, Y.G. Sandler<sup>3</sup>, V.A. Kislyakov<sup>1</sup>, I.G. Fedorov<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>— 2nd Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

<sup>2</sup>— Federal state autonomous institution «National medical research center «Center of medical rehabilitation» ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup>— Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov Department of Health of Moscow

<sup>4</sup>— State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

## **Liver Cirrhosis as the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated with *PNPLA3* Gene *RS738409* Polymorphism**

### **Резюме**

**Актуальность.** Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным заболеванием печени в мире. Несмотря на то, что в целом заболевание имеет благоприятное, бессимптомное течение, в ряде случаев оно может протекать в форме неалкогольного стеатогепатита, а у некоторых пациентов наблюдается развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Все больше появляется зарубежных исследований, доказывающих связь генетических факторов с прогрессированием неалкогольной жировой болезни печени. Однако в Российской Федерации наблюдается скудное количество информации об этой ассоциации. **Цель исследования:** оценить распространенность вариантов гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 у пациентов с циррозом печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени на примере российской популяции и влияние мутации на течение заболевания. **Материалы и методы.** Нами было сформировано три группы пациентов. В группу I было включено 30 пациентов с циррозом печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени. В группу II — 46 пациентов с неалкогольной жировой болезни печени на нецирротической стадии. В группу III — 25 здоровых добровольцев. Был проведен ретроспективный анализ данных историй болезни пациентов. Для пациентов групп I и II из медицинской документации были взяты результаты биохимического исследования крови, коагулограммы, ультразвукового исследования органов брюшной полости. Дополнительно проводилась сдвиговая эластометрия печени на ультразвуковой системе Aixplorer MultiWave (SuperSonic Imagine, США). Определение аллелей гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции, методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** В ходе исследования нами были получены статистически

\*Контакты: Анна Сергеевна Тихомирова, e-mail: strelka\_90@inbox.ru

\*Contacts: Anna S. Tikhomirova, e-mail: strelka\_90@inbox.ru

достоверные связи между неалкогольной жировой болезнью печени и наличием мутации в гене пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (ОР-2,171; 95% ДИ: 1,131-4,170;  $\chi^2=6,730769$ ;  $p=0,00948$ ), между циррозом печени и наличием мутации в гене *PNPLA3* (ОР-4,011; 95% ДИ: 1,558-10,324;  $p=0,0003$ ), показана взаимосвязь между частотой встречаемости генотипа GG гена *PNPLA3* с увеличением стадии фиброза печени на примере российской популяции. **Заключение.** Полиморфизм гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 rs738409 является фактором прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени до высоких стадий фиброза и развития цирроза печени. Выявление этого полиморфизма у пациентов с НАЖБП в российской популяции может быть полезно для выявления групп высокого риска прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, *PNPLA3*, неалкогольный стеатогепатит

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.02.2020 г.

Принята к публикации 23.03.2020 г.

**Для цитирования:** Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А. и др. СВЯЗЬ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *PNPLA3* RS738409. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 148-154. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154

### Abstract

**Relevance:** Non-alcoholic fatty liver disease is the most common liver disease worldwide. Although the disease usually has a favorable, asymptomatic course, in some cases it can occur in the form of non-alcoholic steatohepatitis, and some patients may develop cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. There are more and more foreign studies proving the relationship of genetic factors with the progression of Non-alcoholic fatty liver disease. However, information about this association in the Russian Federation remains scarce. **Goal of the study:** to assess the prevalence of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene variants in patients with Non-alcoholic fatty liver disease-related cirrhosis of the liver in the Russian population sample and the effect of the mutation on the course of the disease. **Materials and methods:** We formed three groups of patients. Group I included 30 patients with Non-alcoholic fatty liver disease-related cirrhosis of the liver. Group II included 46 patients with Non-alcoholic fatty liver disease at the non-cirrhotic stage. Group III included 25 healthy volunteers. A retrospective analysis of patient history data was performed. We analyzed the results of biochemical blood tests, coagulogram, and ultrasound examination of abdominal organs from the medical records of patients in groups I and II. Patients from groups I and II were additionally examined using hepatic shear elastometry using the aixplorer multiwave ultrasound system (SuperSonic Imagine, USA). Alleles of the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene were detected using polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism. **Results.** During the study, we obtained statistically reliable links between Non-alcoholic fatty liver disease and the presence of a mutation in the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene (RR-2.171; 95% CI: 1.131-4.170;  $\chi^2=6.730769$ ;  $p=0.00948$ ), between liver cirrhosis and the presence of a mutation in the *PNPLA3* gene (RR-4.011; 95% CI: 1.558-10.324;  $p=0.0003$ ), and the relationship between the frequency of occurrence of the GG genotype of the patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene with increasing the stage of liver fibrosis in the Russian population sample. **Conclusion:** The patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene polymorphism rs738409 is a factor in the progression of Non-alcoholic fatty liver disease to high stages of fibrosis and liver cirrhosis. Detecting of this polymorphism in patients with NAFLD in Russian population may be useful for identifying high-risk groups for disease progression.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, *PNPLA3*, non-alcoholic steatohepatitis

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.02.2020

Accepted for publication on 23.03.2020

**For citation:** Nikitin I.G., Tikhomirova A.S., Zhinzilo T.A. et al. Liver Cirrhosis as the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated with *PNPLA3* Gene RS738409 Polymorphism. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 148-154. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИМТ — индекс массы тела, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПДРФ- полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, СД — сахарный диабет, УЗИ — ультразвуковое исследование, *PNPLA3* — patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, поскольку несмотря на то, что в целом заболевание имеет благоприятное неос-

ложненное течение, у некоторых пациентов может развиваться неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), а в последующем и цирроз печени. Кроме того, имеются сведения о том, что НАЖБП может приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [4].

Распространенность НАЖБП, как сообщается, составляет 20-30% в западных странах и 5-18% в Азии [5]. В Российской Федерации в 2015 г. Ивашкиным В.Т. было проведено исследование, по результатам которого частота встречаемости заболевания среди амбулаторных пациентов 16 регионов страны составила 37,3% [2]. Следует отметить, что в 2007 г. данный показатель был ниже и составлял 27% [4].

Как сообщается, наиболее агрессивное течение наблюдается у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, высоким индексом массы тела (ИМТ), абдоминальным типом ожирения и признаками воспаления печени по данным гистологического исследования [6-8]. Кроме того, определенную роль играют и генетические факторы [9]. В частности, как было показано в ряде зарубежных исследований, существенный вклад в развитие и прогрессирование НАЖБП вносит полиморфизм гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (*PNPLA3*) *rs738409* [10-14]. Ген *PNPLA3* располагается в 22 хромосоме и кодирует адипонутрин. Этот белок состоит из 481 аминокислоты экспрессируется в наибольшей степени в звездчатых клетках печени, гепатоцитах и клетках сетчатки и относится к семейству патаиноподобных фосфолипаз. Адипонутрин обладает гидролазной активностью в отношении триглицеридов, ацилтрансферазной активностью к лизофосфатидной кислоте, а также эстеразной активностью к ретинол-пальмитату. Замена изолейцина на метионин в 148 позиции аминокислотной последовательности приводит к потере этих функций и накоплению триглицеридов и ретинол-пальмитата в печени [15, 16].

Впервые на полиморфизм *PMPLA3 I48M* обратили внимание Romeo S. с соавт. в 2008 г. Авторы, используя метод полногеномного анализа ассоциаций, выявили у носителей мутации (аллель *G*) более высокую восприимчивость к НАЖБП, а также более высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) [10]. Эти данные были неоднократно подтверждены и в других исследованиях [11-13]. Более того, в ряде работ сообщается, что у гомозигот по *G* аллелю наблюдается более выраженные изменения в печени по результатам биопсии органа [11, 13]. Так, в 2010 г. Valenti с соавт. при анализе результатов, полученных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 591 пациента с НАЖБП, подтвержденной гистологическим исследованием, отметили, что у гомозигот по *G* аллелю чаще наблюдается НАСГ и продвинутый фиброз печени в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по *C* аллелю. Данная ассоциация наблюдалась независимо метаболического синдрома [14]. Кроме того, была выявлена ассоциация между мутацией и повышенным риском развития ГЦК. В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа 24 исследований, проведенного с целью оценки связи между полиморфизмом *PNPLA3 I48M* и тяжестью

фиброза печени, риском ГЦК и прогнозом у пациентов с ГЦК при заболеваниях печени различной этиологии. Авторы установили статистически значимую связь между полиморфизмом *PNPLA3 I48M* и продвинутым фиброзом печени на фоне НАЖБП (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,10-1,37), а также при анализе ассоциации данного полиморфизма и повышенного риска ГЦК на фоне НАЖБП (ОШ 1,67, 95% ДИ 1,27-2,21) [17].

Несмотря на то, что связь между развитием и прогрессированием НАЖБП и полиморфизмом *PNPLA3 I48M* была доказана исследователями разных стран мира. В Российской Федерации эта ассоциация недостаточно изучена. Лишь в 2018 г. были опубликованы результаты первого исследования, включившего 35 пациентов, целью которого было изучить влияние полиморфизма гена *PNPLA3 I48M* на прогрессирование НАЖБП [3]. Как сообщает автор исследования, только носители *G*-аллеля имели высокую стадию фиброза 3 по данным эластометрии печени, а среди пациентов со 2 стадией гетерозиготы встречались в 70%. Однако в данном исследовании не принимали участие пациенты с циррозом печени. Кроме того, в результате генетического обследования у участников исследования были выявлены только генотипы *CC* (отсутствие мутации) и *CG*.

**Целью** настоящего исследования является оценка распространенности вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП и влияния мутации на течение заболевания на примере российской популяции.

## Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы» (ГКБ им В.М. Буянова ДЗМ), ФГБУЗ «Центральная клиническая больница Российской академии наук» (ЦКБ РАН), ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), ГБУЗ «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова» ДЗМ (ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ) за 2007-2019 гг. с целью отбора участников. Критериями включения были возраст старше 18 лет, отсутствие психических расстройств, подписанное информированное согласие, для группы III ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, для групп I и II ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, наличие поражения печени (признаки цирроза печени и признаки хронического заболевания печени на нецирротической стадии соответственно). Критериями исключения были СД 1 типа, вирусные гепа-

титы, болезни накопления, злоупотребление алкоголем, аутоиммунные заболевания печени, контакт с другими гепатотоксическими веществами, дополнительными критериями исключения для группы III были наличие НАЖБП, СД 2 типа, метаболического синдрома. Всего было включен 101 пациент, с последующим разделением на 3 группы: группа I — пациенты с циррозом печени (n=30), группа II — пациенты с НАЖБП на нецирротической стадии (n=46), группа III — здоровые добровольцы (n=25). Все участники исследования подписали информированное согласие. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Первично НАЖБП и цирроз печени были установлены на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и лабораторного обследования. В последующем с целью подтверждения для участников группы I и исключения для участников группы II цирроза печени была проведена сдвиговая эластометрия печени на ультразвуковой системе Aixplorer MultiWave (SuperSonic Imagine, США).

С целью определения варианта гена *PNPLA3* было произведено выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови с использованием коммерческого набора АмплиПрайм ДНК-сорб-Б (ИнтерЛабСервис, Россия, № К-1-2-100). Анализ мутации *p.I148M* гена *PNPLA3* (*rs738409*) был произведен с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) ПЦР-продуктов. Фрагмент гена *PNPLA3* длиной 333 п.н. был амплифицирован при помощи пары праймеров (forward primer: 5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3'; reverse primer: 5'-CCGACACCAGTGCCTGCAG-3') на амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия). ПЦР смесь: 9 µl ddH<sub>2</sub>O, 5 µl 5x ПЦР буфера, 2,5 µl 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мкл 25mM dNTP Mix, 1,5 µl (10pkmol/µl) каждого праймера, 0,3 µl (5 е.а.) Taq-полимераза и 3 µl ДНК. Условия ПЦР: 95°C — 5 мин, 94°C — 30 сек., 66°C — 30 сек., 72°C — 40 сек., 37 циклов, 72°C — 5 мин.

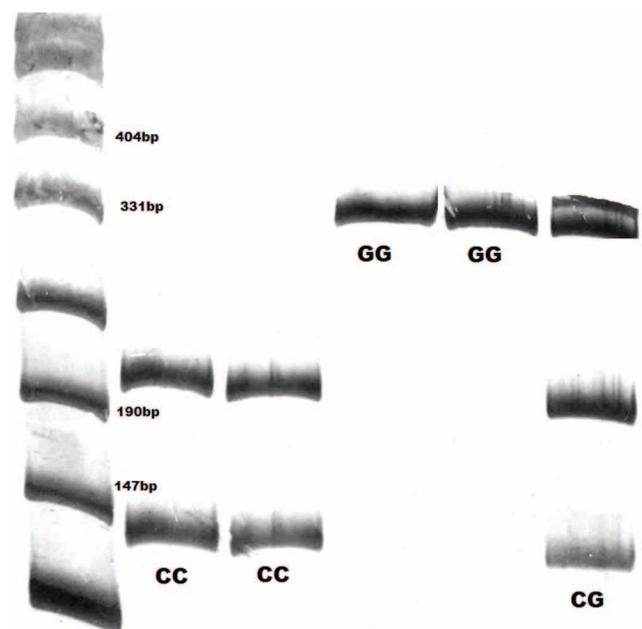
Полученные ПЦР-продукты подвергались ферментной обработке эндонуклеазой рестрикции BstF5 I (СибЭнзим, Россия) при температуре 65°C в течении 10-12 часов. Полученные продукты подвергались электрофоретическому разделению в 40% ПААГ. Генотипирование пациентов проводилось в соответствии со следующим принципом: CC генотип — 300, 133 п.н., CG генотип — 333, 200, 133 п.н., GG генотип — 333 п.н. Результаты ПДРФ-анализа представлены на рисунке 1.

Статистический анализ был произведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft.Inc., 2010). Поскольку распределение полученных результатов отличалось от нормального, были использованы методы непараметрической статистики. Для описания данных были использованы медиана

(Me) и интерквартильный (ИКР) размах (Q1-Q3). При сравнении номинальных величин были использованы таблицы сопряженности, с последующим вычислением критериев корреляции Фишера,  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Дополнительно рассчитывался относительный риск (ОР) и его границы в виде 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми результаты признавались при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Среди участников с НАЖБП на нецирротической стадии и циррозом печени наблюдалось одинаковое процентное соотношение мужчин и женщин, 27% и 73% соответственно. В группе здоровых добровольцев было 12 женщин и 13 мужчин. Медиана возраста участников группы I составила 64,0 (ИКР 55; 68) года, участников группы II 58,5 лет (ИКР 54; 65) лет, участников группы III — 21 (ИКР 20; 24) год. У 26 пациентов группы I была проведена эластометрия печени. В данной группе исследование не проводилось у 2 пациентов из-за выраженного асцита, у 2 из-за высокой степени ожирения. Медиана эластичности печени составила 18,95 (ИКР 15,4; 25,4) кПа. По данным эластометрии печени у 10 участников группы II фиброз печени отсутствовал, у 8 участников был выявлен фиброз печени на стадии F1, у 17 участников — на стадии F2, у 11 участников — на стадии F3. Медиана эластичности печени составила 7,8 кПа (ИКР 5,8; 9,4). На рисунке 1 показано



**Рисунок 1.** Результаты ПДРФ-анализа. Ген *PNPLA3*  
**Figure 1.** Results of the RFLP-analysis. The *PNPLA3* gene

распределение вариантов гена *PNPLA3* у пациентов, включенных в исследование.

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, у пациентов с циррозом печени наиболее часто наблюдался генотип *GG*, у пациентов с НАЖБП и здоровых добровольцев на нецирротической стадии генотип *CC*. Эти результаты согласуются с литературными данными [12].

В последующем был произведен анализ связи между НАЖБП и наличием мутации (аллель *G*). Для этого пациенты групп I и II были условно объединены и сравнивались с группой здоровых добровольцев. В результате анализа была получена статистически достоверная связь между НАЖБП и мутацией (ОР-2,171; 95% ДИ: 1,131-4,170;  $\chi^2=6,730769$ ;  $p=0,00948$ ).

Кроме того, в результате дальнейшего анализа, была получена статистически достоверная связь между циррозом печени и наличием мутации в гене *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП (ОР-4,011; 95% ДИ: 1,558-10,324;  $p=0,0003$ ).

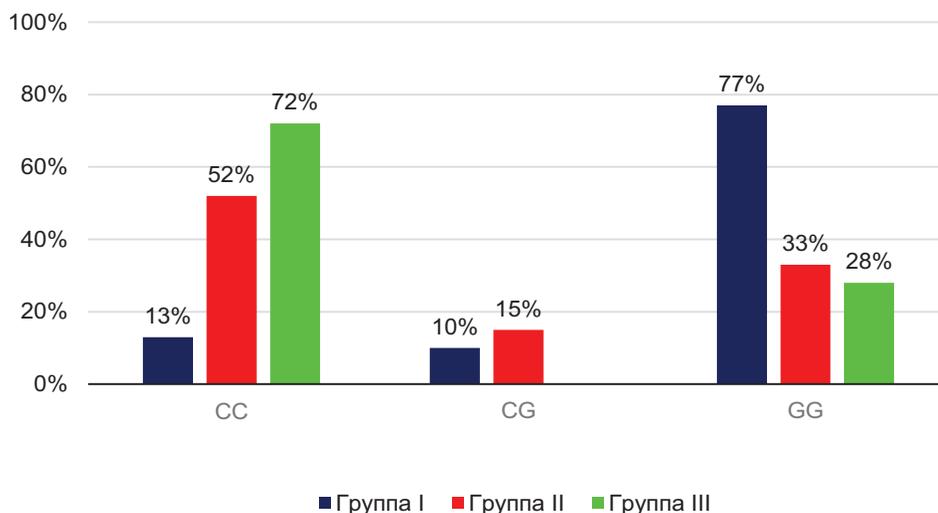
На следующем этапе мы провели анализ распространенности генотипов гена *PNPLA3* у пациентов с различными стадиями фиброза при НАЖБП. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов с НАЖБП по мере увеличения стадии фиброза печени возрастает частота встречаемости генотипа *GG*, и напротив, уменьшается частота встречаемости генотипа *CC*. Эти результаты были статистически значимыми.

Для иллюстрирования полученных результатов ниже приведен клинический случай пациента с ЦП в исходе НАЖБП и положительным результатом выявления полиморфизма гена *PNPLA3 rs738409* (генотип *GG*).

## Клинический случай

Пациент Р., 61 года, проходил лечение в гастроэнтерологическом отделении ГКБ им В.М. Буянова ДЗМ с 20 по 30 ноября 2018г. Предъявлял жалобы на боли в эпигастральной области, ощущение дискомфорта в области правого подреберья, слабость. По данным предоставленной медицинской документации впервые ЦП выявлен в 2011 году. В последующем ежегодно по данному поводу проходил стационарное лечение в плановом порядке. Вышеперечисленные жалобы пациента беспокоили



**Рисунок 2.** Распределение вариантов гена *PNPLA3* среди участников исследования  
**Figure 2.** Distribution of *PNPLA3* gene variants among study participants

**Таблица 1.** Распространенность генотипов гена *PNPLA3* у пациентов с различными стадиями фиброза при НАЖБП

**Table 1.** Prevalence of *PNPLA3* genotypes in patients with various stages of fibrosis in NAFLD

Стадия фиброза / Stage of fibrosis	F0 (n=10)	F1 (n=8)	F2 (n=17)	F3 (n=11)	F4 (n=26)	$\chi^2$	$p$ (для тенденции / for the trend)
CC	8	5	8	3	3	22,623	<0,01
GG	1	2	6	6	21		
CG	1	1	3	2	2		

в течение месяца, что и явилось поводом для госпитализации. По данным осмотра и лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз «Цирроз печени в исходе НАЖБП класс В по Чайлд-Пью (7 баллов). MELD 10 баллов. Портальная гипертензия: Варикозно-расширенные вены пищевода 1 степени по N. Soehendra, K. Vinmoeller; спленомегалия; асцит. Печеночно-клеточная недостаточность: коагулопатия; печеночная энцефалопатия, персистирующая, стадия I; гипоальбуминемия. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный эзофагит. Нарушение толерантности к глюкозе. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы». В отделении проводилась медикаментозная терапия: омепразол 20 мг 2 раза в день; лактулоза по 10 мл 3 раза в день; анаприлин 5 мг 3 р/д; верошпирон 25 мг утром; L-орнитин-L-аспарат по 3 г 3 раза в день. 30.11.2018 г. пациент был выписан с улучшением, рекомендовано продолжить прием следующих препаратов: омепразол 20 мг 2 раза в день; лактулоза по 10 мл 3 раза в день, анаприлин 5 мг 3 р/д, верошпирон 25 мг утром.

На момент визита предъявляет жалобы на общую слабость, периодически бессонницу. По данным физикального осмотра отмечается незначительное увеличение объема живота за счет чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки. Печень не выступает из-под края реберной дуги, при пальпации край плотный, закруглен, гладкий, селезенка не пальпируется. Рост 172 см, вес 86 кг, ИМТ 29 кг/м<sup>2</sup>. Признаки печеночной энцефалопатии I стадии. Тест связи чисел выполнен за 68 секунд. Злоупотребление алкоголем отрицает. Результаты опросники AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) 2 балла, CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) 0 баллов, алкогольный/неалкогольный индекс — 4,24.

Предоставлены результаты лабораторного и инструментального обследования (выписка из ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ от 30.11.2018):

1) биохимическое исследование крови: АСТ — 34 МЕ/л, АЛТ — 37 МЕ/л,  $\gamma$ -ГТП — 38 МЕ/л, ЩФ — 170 МЕ/л, общий холестерин — 5,04 ммоль/л, альбумин — 33 г/л, общий билирубин — 26,5 мкмоль/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, креатинин — 83 мкмоль/л, расчет СКФ по СКД-ЕРІ — 92 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, натрий — 142 ммоль/л, железо — 13 мкмоль/л;

2) серологическое исследование: HBsAg — отрицательно, antiHCV — отрицательно; 3) клиническое исследование крови: тромбоциты — 212 × 10<sup>3</sup>/мкл, лейкоциты — 4,2 × 10<sup>9</sup>/л, эритроциты — 4,44 × 10<sup>6</sup>/мкл, средний объем эритроцита — 92 фл., гемоглобин — 153 г/л;

4) коагулограмма: протромбин по Квику — 98%, МНО — 1,24;

5) УЗИ органов брюшной полости: Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Признаки портальной гипертензии: небольшая спленомега-

лия (размеры селезенки 124 × 58мм), воротная вена расширена до 16 мм

6) Эзофагогастродуоденоскопия: Заключение: Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный эзофагит. Варикозно-расширенные вены пищевода I ст. (в средней и нижней трети пищевода извитые венозные стволы с варикозно-расширенными узлами размером до 5 мм).

Дополнительно нами было проведено дообследование:

1) результаты лабораторного исследования крови: АМА — <1:40, ANA — <1:40, ANCA — <1:40, SMA — <1:40, церулоплазмин — 42 мг/дл, ферритин — 40 мкг/л, железо — 18 мкмоль/л;

2) эластометрия печени — 22,5 кПа (F4 METAVIR);

3) ПЦР-диагностика: *PNPLA3* генотип GG.

В данном клиническом примере представлены результаты обследования пациента с развернутой клинической картиной ЦП. Нами была исключена алкогольная, вирусная, аутоиммунная этиология поражения печени, а также болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова), что дает нам основания полагать, что причиной развития ЦП у данного пациента является НАЖБП. При анализе клинико-лабораторной картины обращает на себя внимание незначительная выраженность признаков МС: у пациента имеется нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ соответствует избыточной массе тела. В тоже время по данным ПЦР-диагностики пациент является гомозиготом по аллелю G гена *PNPLA3*. Этот клинический пример, на наш взгляд, демонстрирует циррозогенный потенциал полиморфизма гена *PNPLA3* и подчеркивает важность его определения у пациентов с НАЖБП с целью прогнозирования риска агрессивного течения заболевания.

## Заключение

Существует множество зарубежных исследований, доказывающих связь полиморфизма гена *PNPLA3 I48M* с развитием и прогрессированием НАЖБП [11-15, 18]. Однако сведения о данной ассоциации в Российской Федерации ограничены [19]. В нашем исследовании впервые оценивалась распространённость различных генотипов гена *PNPLA3* у пациентов с циррозом печени в исходе НАЖБП и продемонстрировано более частое прогрессирование заболевания у гомозигот по G аллелю на примере российской популяции. В целом результаты нашей работы подтверждают результаты зарубежных исследований. Выявление полиморфизма гена *PNPLA3 I48M* у пациентов с НАЖБП российской популяции может быть полезно для выделения групп высокого риска прогрессирования заболевания.

**Участие авторов**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**И.Г. Никитин:** дизайн исследования, поиск литературных источников, утверждение финального варианта статьи

**А.С. Тихомирова:** написание текста, создание рисунков

**Т.А. Жинжило (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>):** проведение генетического анализа, описание методов генетического анализа, интерпретация результатов генетического анализа

**Ю.Г. Сандлер (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>):** анализ клинических данных

**Е.В. Винницкая (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>):** анализ клинических данных

**В.А. Кисляков:** перевод текста на английский язык, редактирование статьи

**И.Г. Федоров:** анализ клинических данных

**Contribution of Authors**

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**I.G. Nikitin:** research design, search for literary sources, approval of the final version of the article

**A.S. Tikhomirova:** writing, creating drawings

**T.A. Zhinzilo (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>):** genetic analysis, description of methods of genetic analysis, interpretation of results of genetic analysis

**Y.G. Sandler (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4291-812X>):** analysis of clinical data

**E.V. Vinnitskaya (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>):** analysis of clinical data

**V.A. Kislyakov:** translation of the text into English, editing of the article

**I.G. Fedorov:** analysis of clinical data

**Список литературы/ References**

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования — наблюдения DIREGL01903). Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014; 4 (24):32–38.  
Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (the results of an open, multicentre prospective study observation DIREGL 01903 trial). The Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii 2014; 24 (4):32–8. [in Russian].
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно — поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 6:31–41.  
Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maiev I.V., et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 trial. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii 2015; 6:31–41. [in Russian].
3. 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 T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Investigation of the 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. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32
4. Streba L.A., Vere C.C., Rogoveanu I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. World J Gastroenterol. 2015; 21(14):4103–10. DOI:10.3748/wjg.v21.i14.4103
5. Masarone M., Federico A., Abenavoli L. et al. Nonalcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(3):126–33. DOI: 10.2174/1574887109666141216111143
6. Mc Pherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015; 62(5):1148–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034
7. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D. et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol. 2005; 42(1):132–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.012
8. Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M. et al. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2009; 51(2):371–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.019
9. Luukkonen P.K., Zhou Y., Hyötyläinen T. et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. J Hepatol. 2016; 65(6):1263–5. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.045
10. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nature genetics. 2008; 40(12):1461–5. DOI: 10.1038/ng.257
11. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010; 51(4):1209–17. DOI: 10.1002/hep.23622
12. Lee S.S., Byoun Y.S., Jeong S.H. et al. Role of the PNPLA3 I148M polymorphism in nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis in Korea. Dig Dis Sci. 2014; 59(12):2967–74. DOI: 10.1007/s10620-014-3279-z
13. Shen J.H., Li Y.L., Li D. et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis. Journal of Lipid Research. 2015;56(1):167–75. DOI: 10.1194/jlr.M048777
14. Sookoian S1, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53(6):1883–94. DOI: 10.1002/hep.24283
15. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina R.M. et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. BiochimBiophysActa. 2014; 1841(4):574–80. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.12.006
16. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. Human Molecular Genetics. 2014; 23(15):4077–85. DOI: 10.1093/hmg/ddu121
17. Singal A.G., Manjunath H., Yopp A.C. et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Review. Am J Gastroenterol. 2014; 109(3):325–34. DOI: 10.1038/ajg.2013.476