



© CC BY Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.36-002.2 -003.826-07  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-4-31-42

Цветков В. В.<sup>1\*</sup>, Токин И. И.<sup>1</sup>, Никитина О. Е.<sup>1</sup>, Лиознов Д. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Поступила в редакцию 12.09.2022 г.; принята к печати 06.02.2023 г.

### Резюме

**Цель** – провести сравнительный анализ рутинных клинико-лабораторных показателей в 2 группах больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в зависимости от наличия или отсутствия стеатоза печени.

**Методы и материалы.** В обсервационное ретроспективное поперечное исследование было включено 411 больных ХГС, из них лиц со стеатозом печени – 43,80%. Изучаемыми показателями служили рутинные клинико-лабораторные параметры, генотип вируса, а также формализованные результаты биопсии печени и ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Для оценки различий между 2 группами рассчитывались критерий согласия Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера, W-критерий суммы рангов Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена, а также коэффициент частной корреляции.

**Результаты.** Установлено, что больные ХГС со стеатозом печени были старше и имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), чем больные без стеатоза печени ( $p < 0,01$ ). Среди пациентов со стеатозом печени чаще выявлялся генотип вируса ( $p < 0,001$ ), продвинутые стадии фиброза печени ( $p < 0,01$ ), наблюдались более высокая активность печеночных трансаминаз ( $p < 0,001$ ) и концентрация железа ( $p < 0,01$ ) в сыворотке крови, а также более высокие значения размеров печени ( $p < 0,001$ ) и поджелудочной железы ( $p < 0,001$ ) при УЗИ, чем среди пациентов без стеатоза печени.

**Заключение.** Возраст, ИМТ, генотип вируса, стадия фиброза печени, активность АЛТ, АСТ, ГГТ и концентрация железа, а также размеры печени и поджелудочной железы являются потенциальными предикторами наличия стеатоза печени у больных ХГС.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, гепатоз

**Для цитирования:** Цветков В. В., Токин И. И., Никитина О. Е., Лиознов Д. А. Диагностические маркеры стеатоза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(4):31–42. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-4-31-42.

\* Автор для связи: Валерий Владимирович Цветков, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17. E-mail: suprcolor@gmail.com.

Valeriy V. Tsvetkov<sup>1</sup>, Ivan I. Tokin<sup>1</sup>, Olesya E. Nikitina<sup>1</sup>, Dmitry A. Lioznov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## DIAGNOSTIC MARKERS OF HEPATIC STEATOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Received 12.09.2022; accepted 06.02.2022

### Summary

**Objective** was to conduct a comparative analysis of routine clinical and laboratory parameters in two groups of patients with chronic viral hepatitis C (CHC) depending on the presence or absence of hepatic steatosis.

**Methods and materials.** The observational retrospective cross-sectional study included 411 patients with CHC, of which 43.80 % were those with hepatic steatosis. The studied parameters were routine clinical and laboratory parameters, the viral genotype, as well as formalized results of a liver biopsy and ultrasound examination of the abdominal organs. To assess the differences between the two groups, the following were calculated: Pearson's test, two-tailed Fisher's test, Wilcoxon rank sum test, Spearman's correlation coefficient, and partial correlation coefficient.

**Results.** It was found that CHC patients with hepatic steatosis were older and had a higher body mass index (BMI) than patients without hepatic steatosis ( $p < 0.01$ ). Among patients with hepatic steatosis, the 3a genotype of the virus ( $p < 0.001$ ) and advanced stages of liver fibrosis ( $p < 0.01$ ) were more often detected, higher concentrations of hepatic transaminase ( $p \leq 0.001$ ) and iron ( $p < 0.01$ ) in blood serum were observed, as well as higher liver ( $p < 0.001$ ) and pancreas ( $p < 0.001$ ) sizes on ultrasound than among patients without hepatic steatosis.

**Conclusion.** Age, BMI, viral genotype, stage of liver fibrosis, ALT, AST, GGT, and iron levels, as well as liver and pancreas size are potential predictors of the presence of hepatic steatosis in CHC patients.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, fatty liver disease, liver steatosis, steatohepatitis, hepatosis

**For citation:** Tsvetkov V. V., Tokin I. I., Nikitina O. E., Lioznov D. A. Diagnostic markers of hepatic steatosis in patients with chronic viral hepatitis C. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(4):31–42. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-4-31-42.

\* **Corresponding author:** Valeriy V. Tsvetkov, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, prof. Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: suppcolor@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, патогенетически связана с развитием системных метаболических нарушений и нарушений липидного обмена в печени [1], что сопровождается избыточным накоплением жиров в гепатоцитах, развитием стеатоза печени и стеатогепатита [2]. Независимо от этиологии, стеатоз печени определяется по наличию липидных капель в цитоплазме более 5 % гепатоцитов при биопсии печени или по внутрипеченочному содержанию триглицеридов не менее 5,6 % при магнитно-резонансной спектроскопии или магнитно-резонансной томографии [3]. Для гистологической диагностики стеатогепатита необходимо подтвердить наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно. В этой связи именно стеатоз печени является наиболее ранним и информативным предиктором формирования нарушений липидного обмена в печени. Распространенность стеатоза печени среди больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) достигает 50 %, а среди пациентов с генотипом вируса 3a — 75 % [4]. В свою очередь, развитие нарушений метаболизма липидов в печени у данной категории пациентов ассоциировано с более быстрым и агрессивным течением заболевания [5], развитием фиброза печени [6] и гепатоцеллюлярной карциномы [7]. Кроме того, сохранение стеатоза печени у пациентов, прошедших курс противовирусной терапии и достигших устойчивого вирусологического ответа, может препятствовать их дальнейшему полному выздоровлению [8].

Факторы риска развития липидных метаболических нарушений в печени, а также демографические и клинико-лабораторные предикторы их наличия, в том числе у больных ХГС, детально изучены. К факторам риска относятся: негроидная раса и возраст старше 60 лет [9], а также повышенный индекс массы тела, наличие инсулинорезистентности или сахарного диабета [10], злоупотребление алкоголем, наличие артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и висцерального ожире-

ния [11]. Важную роль в развитии нарушений липидного обмена в печени у больных ХГС играют однонуклеотидные полиморфизмы белка 3, содержащего пататин-подобный домен фосфолипазы, (rs738409) и микросомального белка-переносчика триглицеридов (rs1800591) [12, 13]. За последние 10 лет большой интерес к изучению биомедицинских предикторов наличия стеатоза печени был обусловлен возникшей необходимостью в новых неинвазивных методах диагностики данной патологии, в первую очередь у больных сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у пациентов с висцеральным ожирением. На сегодняшний день в арсенале практикующего врача имеется целый набор простых неинвазивных тестов для выявления стеатоза печени и стеатогепатита. Среди них наиболее известными и хорошо изученными являются индекс жировой дистрофии печени FLI («fatty liver index») [14], показатель избыточного накопления липидов в печени (LAP) [15], индекс стеатоза печени (HSI) [16], индекс Чжэцзянского университета (ZJU) [17], индекс неалкогольного стеатогепатита (ION) [18], триглицерид-глюкозный индекс и связанные с ним параметры (TyG-WC, TyG-BMI и TyG-WHtR) [19], а также SteatoTest [20] и показатель жировой ткани печени при неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD-LFS) [21]. В свою очередь, наиболее значимыми биомедицинскими предикторами стеатоза печени и стеатогепатита, используемыми в данных тестах в различных комбинациях, являются индекс массы тела, охват талии, пол пациента, наличие сахарного диабета 2 типа, а также концентрации в сыворотке крови глюкозы, триглицеридов, холестерина, ферритина и активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Между тем, стоит отметить, что в абсолютном большинстве исследований, направленных на разработку новых неинвазивных биомаркеров стеатоза печени и стеатогепатита, в качестве эталонного метода использовались различные модификации ультразвукового исследования в В-режиме, а наличие у па-

циента хронического вирусного гепатита являлось критерием невключения. В этой связи нам представляется актуальным дальнейшее проведение подобных исследований в группе больных ХГС с использованием гистологического исследования ткани печени в качестве эталонного метода диагностики. Патогенез развития нарушений липидного обмена в печени у больных ХГС может быть реализован как за счет действия известных факторов риска, характерных для общей популяции, так и за счет особенностей течения хронической инфекции и действия молекулярно-генетических факторов вируса гепатита С [22]. Такие особенности патогенеза обуславливают изменение у больных ХГС клинической картины, характерной для пациентов с жировой болезнью печени в общей популяции. Так, например, среди пациентов с ХГС, в том числе имеющих стеатоз печени, более низкие сывороточные уровни триглицеридов, холестерина и липопротеинов в сравнении с неинфицированными лицами без стеатоза печени могут быть обусловлены вирусопосредованным ингибированием секреции липидов и, вероятно, их чрезмерным накоплением внутри гепатоцитов [23].

**Целью** исследования стало проведение сравнительного анализа рутинных демографических и клинико-лабораторных показателей в 2 группах больных ХГС в зависимости от наличия или отсутствия стеатоза печени.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для достижения поставленной цели в 2021 – 2022 гг. было проведено наблюдательное (наблюдательное) ретроспективное поперечное исследование. Первичной медицинской документацией исследования служили медицинские карты стационарных больных, госпитализированных в ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России за период с 2005 по 2016 г. Все пациенты, чьи данные использовались в исследовании, при первом обращении добровольно предоставили информированное согласие на обработку персональных данных и проведение медицинских процедур в клиническом центре. Диагноз ХГС был установлен всем субъектам исследования не менее чем за 6 месяцев до даты госпитализации на основании положительных результатов анализов на суммарные антитела к белкам вируса гепатита С и РНК вируса гепатита С. На момент обследования пациенты не имели тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы и медицинских состояний, связанных с развитием заболевания печени иной этиологии, таких как цитомегаловирусная инфекция и Эпштейн – Барр вирусная инфекция, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени и токсический гепатит. Все пациенты отрицали употребление алкоголя и употребление наркотических веществ

в течение последних 6 месяцев до даты госпитализации.

Демографические, анамнестические и клинические сведения о пациентах были получены из соответствующих текстовых форм медицинской карты стационарного больного, лабораторные данные — из заключений лабораторных исследований, которые проводились в лицензированных лабораториях ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. У всех пациентов стадия фиброза печени по шкале METAVIR, степень активности хронического гепатита по шкале Knodell и степень стеатоза печени были определены квалифицированным патоморфологом по результатам патоморфологических исследований биоптата печени. Образцы окрашивали гематоксилином-эозином после заливки в парафин для гистологической оценки. Стеатоз печени 0 степени определялся как наличие липидных капель в цитоплазме менее 5 % гепатоцитов, 1 степени — 5–33 % гепатоцитов, 2 степени — 34–66 % гепатоцитов и 3 степени — более 66 % гепатоцитов. Все медицинские и лабораторно-инструментальные процедуры исследования проводились в течение 12 часов после поступления пациента в клинический центр.

Очистка, формализация и статистический анализ собранных данных проводились с использованием программной среды «R». В качестве мер центральной тенденции для описания показателей, измеряемых в номинальной и порядковой шкалах, использовались мода или медиана, для показателей в интервальной шкале — медиана, а для показателей в шкале отношений — медиана и среднее геометрическое. В качестве мер изменчивости данных рассчитывались значения первого/нижнего (LQ) и третьего/верхнего (HQ) квартилей, а также медианное абсолютное отклонение (MAD). В тексте статьи групповые номинальные и порядковые показатели представлены в виде частот встречаемости признака в абсолютных величинах и процентах, а групповые количественные показатели — в виде медианы или среднего геометрического с указанием интерквартильного размаха или MAD. Нормальность распределения показателей, измеряемых в интервальной шкале и шкале отношений, оценивалась с помощью критерия Шапиро — Уилка, а гомогенность их дисперсий — с помощью критерия Бартлетта. Для оценки различий между двумя выборками по номинальным признакам формировались таблицы сопряженности и применялись критерий согласия Пирсона (хи-квадрат) при необходимости с поправкой Йейтса, или двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки различий между двумя выборками по показателям, измеряемым в порядковой и интервальной шкалах, а также в шкале отношений использовались непараметрический W критерий суммы рангов Уилкоксона (U-тест Манна — Уитни) для независимых переменных и коэффициент корреляции

Таблица 1

## Распределения номинальных и порядковых показателей в исследуемой выборке пациентов

Table 1

## Distributions of nominal and ordinal parameters in the study sample of patients

Показатель	Абс.	%
Пол пациента:		
мужской	241	58,64
женский	170	41,36
Генотип вируса гепатита С:		
1 генотип	216	52,55
2 генотип	24	5,84
3 генотип	125	30,41
NA	46	11,19
Стадия фиброза печени по шкале METAVIR:		
F0	51	12,41
F1	249	60,58
F2	57	13,87
F3	27	6,57
F4	27	6,57
Степень стеатоза печени:		
S0	231	56,20
S1	150	36,50
S2	24	5,84
S3	6	1,46
Степень гистологической активности хронического гепатита (по шкале Knodell):		
ИГА 1–3 балла (минимальная активность)	16	3,89
ИГА 4–8 баллов (слабо выраженная активность)	158	38,44
ИГА 9–12 баллов (умеренная активность)	207	50,37
ИГА 13–18 баллов (тяжелый хронический гепатит)	30	7,30

Примечание: ИГА – индекс гистологической активности, УЗИ – ультразвуковое исследование, NA – отсутствующие значения.

Спирмена. Для исключения влияния других признаков на взаимосвязь между 2 переменными дополнительно рассчитывался коэффициент частной корреляции. Вменение отсутствующих значений не проводилось. Значения, идентифицируемые как выбросы по методу Хэмпеля, не исключались из анализа и не подвергались никаким изменениям. Уровень значимости был принят  $\alpha \leq 0,05$  (5%), мощность критерия – 0,95 (95%).

Всего в исследование было включено 411 больных ХГС, из них лиц мужского пола – 58,64% ( $n = 241$ ), женского – 41,36% ( $n = 170$ ). Средний возраст пациентов составил по медиане 34,32 года (29,02–43,97 лет), средний индекс массы тела – 24,89 кг/м<sup>2</sup> (22,72–28,36 кг/м<sup>2</sup>). В табл. 1 представлены сводные данные о распределениях биомедицинских показателей, измеряемых в номинальной и порядковой шкалах.

Степень стеатоза печени, стадия фиброза печени и степень гистологической активности хронического гепатита были определены у всех обследованных пациентов. Более чем у половины больных (56,20%,  $n = 231$ ) наблюдалось отсутствие стеатоза печени, у остальных пациентов чаще всего регистрировали минимально выраженный стеатоз печени 1 степени (36,50%,  $n = 150$ ). У большинства обследованных больных наблюдались минимальные патоморфологические изменения в печени, соответствующие 1 стадии фиброза печени по шкале METAVIR (60,58%,

$n = 249$ ), а также умеренная (ИГА 9–12 баллов) или слабовыраженная (ИГА 4–8 баллов) активность хронического гепатита по шкале Knodell (50,37%,  $n = 207$  и 38,44%,  $n = 158$  соответственно). Генотип вируса гепатита С был определен у 88,8% ( $n = 365$ ) обследованных пациентов, преобладал 1 генотип (52,55%,  $n = 216$ ) и 1b субтип (46,72%,  $n = 192$ ). В 30,41% ( $n = 125$ ) случаев встречался 3 генотип вируса гепатита С, 3a субтип – в 27,01% ( $n = 111$ ) случаев. Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости отсутствовали у 34,06% ( $n = 140$ ) обследованных больных по причине утраты заключения или отсутствия полного описания результатов исследования. В табл. 2 представлены значения мер центральной тенденции и изменчивости данных, а также количество отсутствующих значений по всем изучаемым количественным признакам.

Большинство распределений изучаемых количественных показателей не соответствовало критериям нормального распределения и характеризовалось наличием единичных выбросов, что стало основанием для использования в данном исследовании преимущественно непараметрических ранговых статистических тестов. Для проведения сравнительного статистического анализа все пациенты были разделены на 2 группы: больные ХГС без стеатоза печени (S0,  $n = 231$ ) и больные ХГС со стеатозом печени 1–3 степени (S1–3,  $n = 180$ ).

Таблица 2

## Описание количественных показателей в исследуемой выборке пациентов

Table 2

## Description of quantitative parameters in the study sample of patients

Показатель	NA	Me	GM	LQ	HQ	MAD
Возраст, лет	0	34,32	35,66	29,02	43,97	6,68
Рост, см	144	172,00	171,63	165,00	178,00	7,00
Вес, кг	91	73,25	73,79	63,00	85,00	11,25
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	145	24,89	25,35	22,72	28,36	2,90
<i>Клинический анализ крови</i>						
Гемоглобин, г/л	134	148,00	145,47	136,00	159,00	12,00
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	134	4,80	4,73	4,40	5,10	0,30
Цветовой показатель	141	0,92	0,93	0,89	0,97	0,04
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2	200,00	197,23	168,00	230,00	31,00
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	134	5,60	5,66	4,70	6,90	1,00
Нейтрофилы, %	136	58,00	55,63	49,00	64,00	7,00
Лимфоциты, %	136	33,00	31,87	27,00	40,00	6,00
Моноциты, %	137	8,00	6,94	5,00	11,00	3,00
Эозинофилы, %	137	2,00	2,26	1,00	4,00	1,00
СОЭ, мм/час	135	5,00	5,93	3,00	10,00	3,00
<i>Биохимический анализ крови</i>						
АЛТ, Ед./л	2	68,60	70,77	43,00	117,00	31,32
АСТ, Ед./л	2	44,00	45,56	30,47	65,67	15,00
ГГТ, Ед./л	105	42,15	43,02	24,31	65,75	18,95
Общий билирубин, мкмоль/л	5	15,00	15,60	11,21	21,08	4,73
Щелочная фосфатаза, Ед./л	265	79,97	77,36	60,40	95,31	17,09
Общий белок, г/л	275	74,00	73,89	69,95	78,00	4,00
Альбумин, г/л	293	43,10	42,80	41,00	45,45	2,20
Креатинин, мкмоль/л	248	74,00	72,70	65,61	81,20	7,82
Глюкоза, ммоль/л	4	5,40	5,34	4,90	5,71	0,40
Протромбиновый индекс, %	29	97,00	95,97	91,00	100,00	5,00
Железо, мкмоль/л	147	22,15	21,99	17,77	29,22	5,70
Холестерин, ммоль/л	242	4,10	4,16	3,40	5,00	0,79
Триглицериды, ммоль/л	297	0,72	0,91	0,57	1,16	0,23
<i>Ультразвуковое исследование органов брюшной полости</i>						
Косовертикальный размер печени, мм	141	140,00	139,69	134,00	146,00	6,00
Толщина левой доли печени, мм	144	87,00	85,80	75,00	98,00	12,00
Диаметр портальной вены, мм	149	10,80	10,81	10,40	11,30	0,50
Длина желчного пузыря, мм	153	65,00	64,21	58,00	69,00	5,00
Толщина желчного пузыря, мм	152	27,00	26,09	22,00	30,00	4,00
Диаметр общего желчного протока, мм	146	4,00	3,96	3,70	4,20	0,30
Толщина головки поджелудочной железы, мм	148	19,00	18,84	17,00	20,00	2,00
Толщина тела поджелудочной железы, мм	148	16,00	15,81	13,00	17,00	2,00
Толщина хвоста поджелудочной железы, мм	148	20,00	19,71	18,00	22,00	2,00
Длина селезенки, мм	146	105,00	105,85	98,00	115,00	9,00
Толщина селезенки, мм	147	40,00	41,01	36,00	46,00	5,00

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; NA – отсутствующие значения; GM – среднее геометрическое; Me – медиана; LQ – первый квартиль; HQ – третий квартиль; MAD – медианное абсолютное отклонение.

Таблица 3

Распределения номинальных и порядковых показателей в двух группах больных в зависимости от наличия (S1-3) или отсутствия (S0) стеатоза печени

Table 3

Distribution of nominal and ordinal parameters in two groups of patients depending on the presence (S1–3) or absence (S0) of hepatic steatosis

Показатель	S0 абс. (n = 231)	S1–3 абс. (n = 180)	p
Пол пациента: мужской женский	129 102	112 68	0,200 <sup>[1]</sup>
Генотип вируса гепатита С: 1 генотип 2 генотип 3 генотип NA	134 17 55 25	82 7 70 21	0,002 <sup>[2]</sup>
Стадия фиброза печени по шкале METAVIR: F0 F1 F2 F3 F4	39 152 18 15 7	12 97 39 12 20	<0,001 <sup>[2]</sup>
Степень гистологической активности хронического гепатита (по шкале Knodell): ИГА 1–3 балла (минимальная активность) ИГА 4–8 баллов (слабо выраженная активность) ИГА 9–12 баллов (умеренная активность) ИГА 13–18 баллов (тяжелый хронический гепатит)	11 99 108 13	5 59 99 17	0,008 <sup>[2]</sup>
Степень гепатоза по результатам УЗИ: 0 1 2 3 NA	67 32 35 40 57	21 27 20 29 83	0,030 <sup>[1]</sup>

Примечание: <sup>[1]</sup> – критерий согласия Пирсона (хи-квадрат), <sup>[2]</sup> – двусторонний точный критерий Фишера, ИГА – индекс гистологической активности, УЗИ – ультразвуковое исследование, NA – отсутствующие значения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе распределений частот встречаемости номинальных и порядковых признаков было установлено, что изучаемые группы не отличались друг от друга по полу пациентов. Среди больных, имеющих стеатоз печени, в сравнении с пациентами без стеатоза печени, реже встречались 1 и 2 генотипы вируса и чаще 3 генотип ( $p = 0,002$ ). Статистические различия между двумя группами по биномиальному распределению в зависимости от наличия или отсутствия 3а генотипа вируса гепатита С были еще более выраженными ( $X\text{-squared} = 11, p < 0,001$ ). Существенные различия между двумя группами также были установлены по таким признакам, как стадия фиброза печени ( $p < 0,001$ ) и степень гистологической активности хронического гепатита ( $p = 0,008$ ) (табл. 3). Между стадией фиброза печени и степенью стеатоза печени наблюдалась слабая положительная корреляционная связь ( $\rho = 0,26, p < 0,001$ ), которая сохранялась при исключении влияния пола ( $r = 0,26, p < 0,001$ ), возраста ( $r = 0,22, p < 0,001$ ) и индекса массы тела пациента ( $r = 0,18, p = 0,004$ ). Кроме того, статистически значимая слабая положительная корреляционная связь наблюдалась между сте-

пенью стеатоза печени и индексом гистологической активности хронического гепатита ( $\rho = 0,16, p < 0,001$ ), а также степенью гепатоза печени по результатам УЗИ ( $\rho = 0,16, p = 0,01$ ). Однако при исключении влияния пола, возраста и индекса массы тела статистическая значимость этих слабых положительных корреляционных связей исчезала.

При сравнительном анализе количественных показателей было установлено, что пациенты 2 групп отличаются по возрасту (табл. 4, рис. 1, а). Кроме того, больные 2 групп отличались по весу и индексу массы тела ( $W = 9916, p = 0,001$  и  $W = 6616, p = 0,001$ , соответственно) (рис. 1, б, в).

При исключении влияния пола, индекса массы тела или стадии фиброза печени между возрастом пациента и степенью стеатоза печени не наблюдалось статистически значимых корреляционных связей. В свою очередь, при исключении сочетанного влияния пола, возраста, наличия 3 генотипа вируса, стадии фиброза печени и индекса гистологической активности хронического гепатита между индексом массы тела и степенью стеатоза печени сохранялась слабая положительная корреляционная связь ( $r = 0,21, p < 0,001$ ).

Среди всех показателей клинического анализа крови различия между 2 группами пациентов были установлены только по относительному

Таблица 4

## Сравнительное описание количественных показателей в 2 группах больных в зависимости от наличия (S1–3) или отсутствия (S0) стеатоза печени

Table 4

## Comparative description of quantitative parameters in 2 groups of patients depending on the presence (S1–3) or absence (S0) of hepatic steatosis

Показатель	S0 Me (LQ-HQ) (n=231)	S1–3 Me (LQ-HQ) (n=180)	P
Возраст, лет	33,00 (27,53 – 43,31)	36,15 (30,72 – 44,52)	0,002
Рост, см	172,50 (165,75 – 180,00)	172,00 (164,00 – 178,00)	0,107
Вес, кг	70,00 (62,00 – 82,00)	79,00 (66,00 – 90,00)	0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,31 (21,78 – 27,66)	26,42 (23,52 – 29,35)	0,001
<i>Клинический анализ крови</i>			
Гемоглобин, г/л	145,00 (135,00 – 159,00)	152,00 (139,50 – 160,00)	0,104
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,70 (4,40 – 5,00)	4,80 (4,40 – 5,10)	0,377
Цветовой показатель	0,92 (0,89 – 0,96)	0,94 (0,90 – 0,98)	0,066
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	201,00 (175,00 – 229,00)	194,00 (163,25 – 232,25)	0,394
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,60 (4,60 – 6,90)	5,60 (4,70 – 6,93)	0,805
Нейтрофилы, %	58,00 (50,00 – 64,00)	56,00 (47,75 – 64,00)	0,237
Лимфоциты, %	32,00 (27,00 – 39,50)	34,50 (26,00 – 40,00)	0,448
Моноциты, %	7,00 (4,00 – 10,00)	9,00 (6,00 – 11,50)	0,021
Эозинофилы, %	3,00 (1,00 – 4,00)	2,00 (1,00 – 4,00)	0,551
СОЭ, мм/час	5,00 (3,00 – 10,00)	5,50 (3,00 – 11,25)	0,592
<i>Биохимический анализ крови</i>			
АЛТ, Ед./л	56,00 (37,21 – 93,00)	87,00 (57,58 – 138,15)	<0,001
АСТ, Ед./л	37,00 (28,00 – 54,00)	50,00 (36,35 – 74,50)	<0,001
ГГТ, Ед./л	34,80 (23,00 – 53,92)	50,00 (28,42 – 75,60)	0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	15,00 (11,00 – 21,00)	15,05 (11,97 – 21,20)	0,361
Щелочная фосфатаза, Ед./л	80,46 (66,72 – 95,90)	78,22 (59,15 – 93,82)	0,522
Общий белок, г/л	74,20 (69,90 – 78,30)	73,50 (70,17 – 78,00)	0,869
Альбумин, г/л	43,30 (41,32 – 45,65)	42,75 (39,66 – 45,20)	0,148
Креатинин, мкмоль/л	74,00 (68,97 – 82,40)	74,55 (63,97 – 80,85)	0,326
Глюкоза, ммоль/л	5,30 (4,90 – 5,70)	5,46 (5,00 – 5,90)	0,041
Протромбиновый индекс, %	97,00 (92,00 – 100,00)	97,00 (90,56 – 100,41)	0,969
Железо, мкмоль/л	21,00 (16,80 – 27,50)	25,00 (19,16 – 31,65)	0,007
Холестерин, ммоль/л	4,10 (3,60 – 4,85)	4,00 (3,30 – 5,09)	0,806
Триглицериды, ммоль/л	0,76 (0,56 – 1,12)	0,68 (0,57 – 1,25)	0,931
<i>Ультразвуковое исследование органов брюшной полости</i>			
Косовертикальный размер печени, мм	138,00 (132,00 – 144,50)	143,00 (138,00 – 148,50)	<0,001
Толщина левой доли печени, мм	84,00 (73,50 – 94,00)	95,00 (82,00 – 102,00)	<0,001
Диаметр портальной вены, мм	10,80 (10,20 – 11,20)	11,00 (10,40 – 11,45)	0,070
Длина желчного пузыря, мм	65,00 (57,00 – 68,00)	65,00 (61,50 – 70,00)	0,051
Толщина желчного пузыря, мм	27,00 (22,00 – 29,00)	27,00 (23,00 – 31,00)	0,170
Диаметр общего желчного протока, мм	4,00 (3,70 – 4,00)	4,00 (3,75 – 4,40)	0,059
Толщина головки поджелудочной железы, мм	18,00 (17,00 – 20,00)	20,00 (19,00 – 22,00)	<0,001
Толщина тела поджелудочной железы, мм	16,00 (13,00 – 17,00)	17,00 (16,00 – 19,25)	<0,001
Толщина хвоста поджелудочной железы, мм	19,00 (17,00 – 22,00)	22,00 (19,00 – 23,00)	<0,001
Длина селезенки, мм	104,00 (96,00 – 113,00)	108,00 (100,00 – 117,75)	0,008
Толщина селезенки, мм	40,00 (36,00 – 45,00)	42,00 (37,00 – 47,00)	0,012

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, Me (LQ-HQ) – медиана (1–3 квартиль).

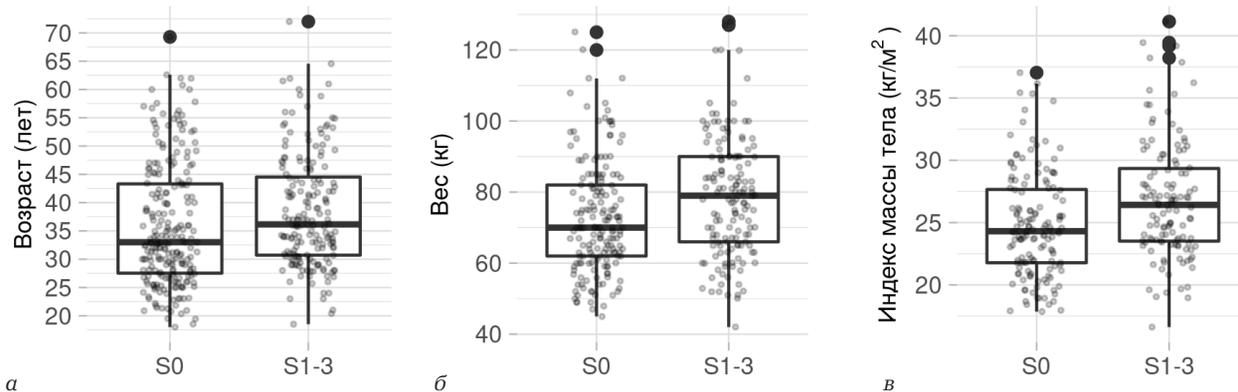


Рис. 1. Распределения демографических и антропометрических показателей в двух группах больных в зависимости от наличия (S1 – 3) или отсутствия (S0) стеатоза печени: а – возраст (лет); б – вес (кг); в – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>)  
 Fig. 1. Distribution of demographic and anthropometric parameters in two groups of patients depending on the presence (S1 – 3) or absence (S0) of hepatic steatosis: а – age (years); б – weight (kg); в – body mass index (kg/m<sup>2</sup>)

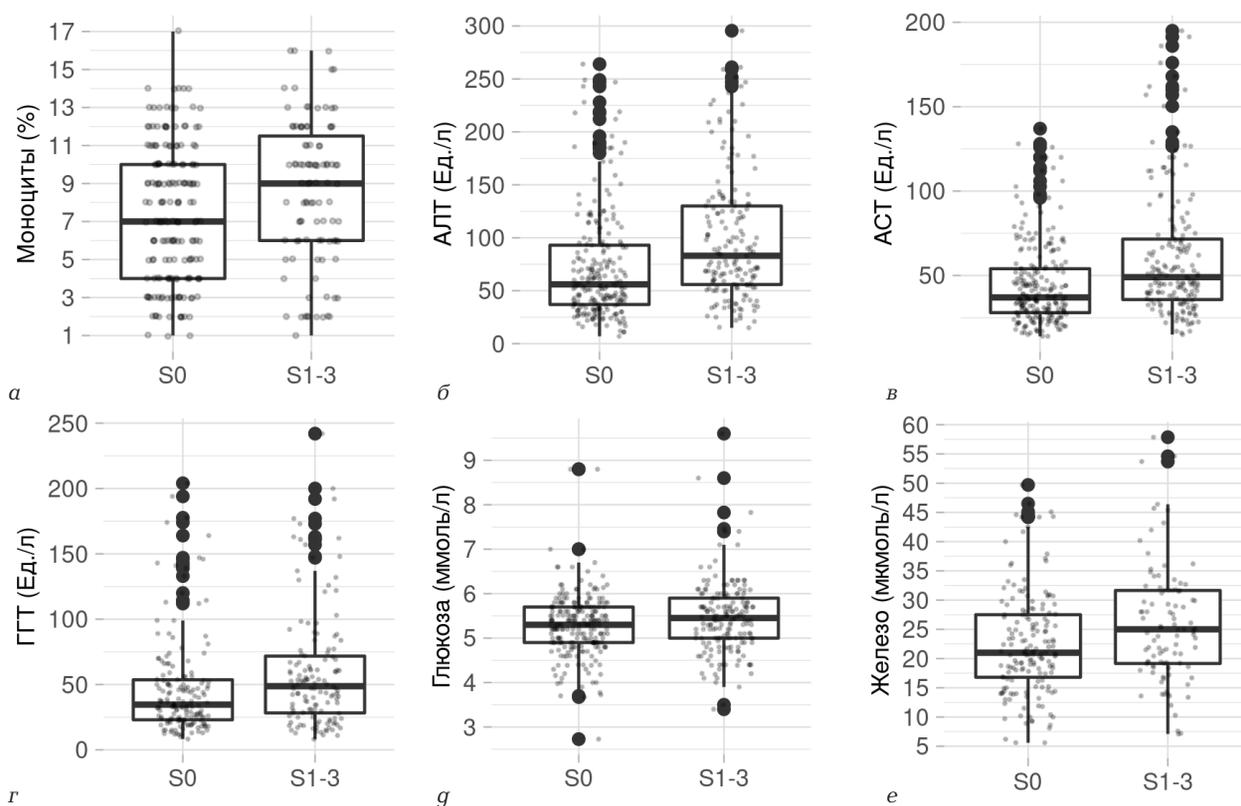


Рис. 2. Распределения показателей клинического и биохимического анализов крови в 2 группах больных в зависимости от наличия (S1-3) или отсутствия (S0) стеатоза печени: а – относительное содержание моноцитов (%); б – АЛТ (Ед./л); в – АСТ (Ед./л); г – ГГТ (Ед./л); g – глюкоза (ммоль/л); е – железо (мкмоль/л)  
 Fig. 2. Distribution of clinical and biochemical blood tests parameters in 2 groups of patients depending on the presence (S1 – 3) or absence (S0) of liver steatosis: а – relative content of monocytes (%); б – ALT (U/L); в – AST (U/L); г – GGT (U/L); g – glucose (mmol/L); е – iron (µmol/L)

содержанию моноцитов ( $W=7214$ ,  $p=0,021$ ) (рис. 2, а). При исключении влияния пола и возраста между 2 показателями наблюдалась слабая положительная корреляционная связь ( $r=0,13$ ,  $p=0,04$ ).

Сравнительный анализ результатов биохимического исследования крови позволил установить различия между 2 группами пациентов по следующим показателям: активности АЛТ ( $W=13347$ ,  $p<0,001$ ), АСТ ( $W=14256$ ,  $p<0,001$ ), ГГТ ( $W=9128$ ,  $p=0,001$ ), концентрации глюкозы ( $W=17952$ ,  $p=0,041$ ) и железа ( $W=6534$ ,  $p=0,007$ ) в сыворотке

крови (рис. 2, б–е). Кроме того, были обнаружены слабые положительные корреляционные связи между степенью стеатоза печени и активностью АЛТ ( $\rho=0,32$ ,  $p<0,001$ ), АСТ ( $\rho=0,29$ ,  $p<0,001$ ), ГГТ ( $\rho=0,19$ ,  $p<0,001$ ), а также концентрациями в сыворотке крови глюкозы ( $\rho=0,10$ ,  $p=0,04$ ) и железа ( $\rho=0,20$ ,  $p=0,001$ ). При исключении сочетанного влияния пола, возраста, индекса массы тела, наличия 3 генотипа вируса, стадии фиброза печени и индекса гистологической активности хронического гепатита корреляционная связь

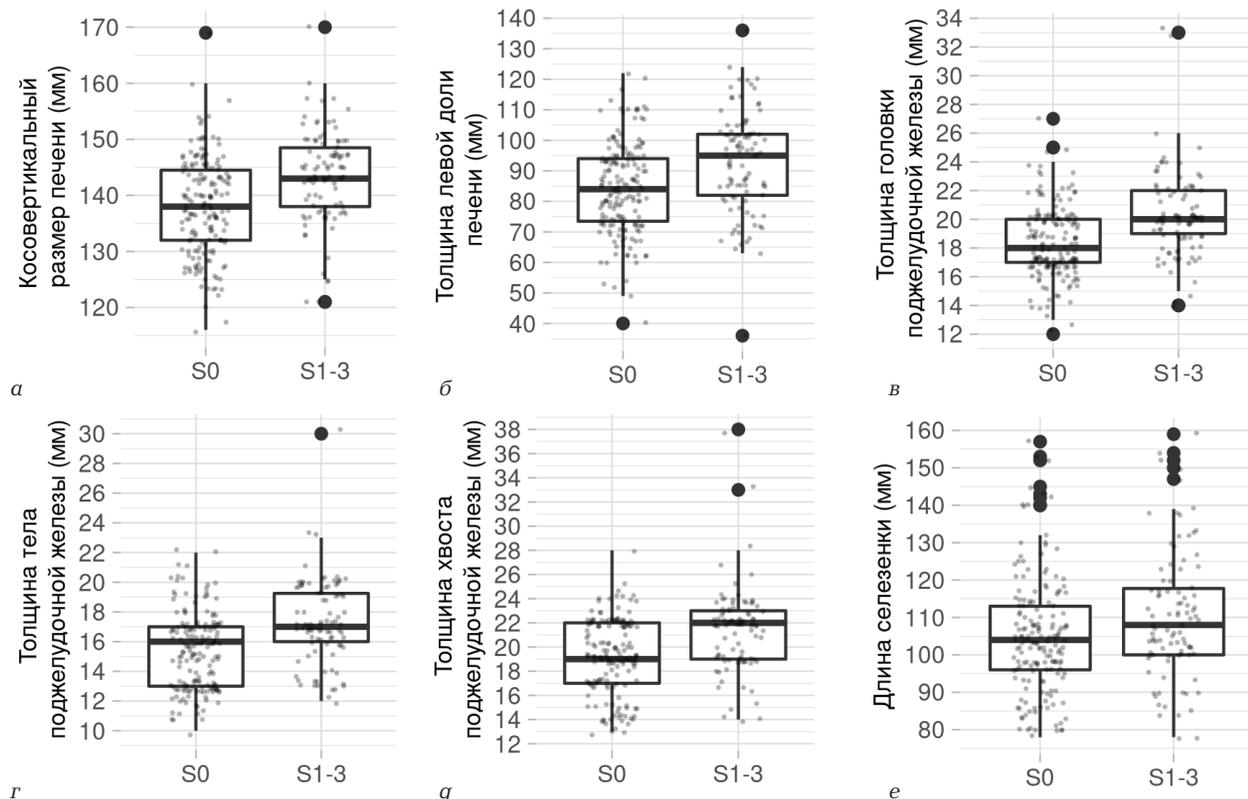


Рис. 3. Распределения показателей УЗИ в 2 группах больных в зависимости от наличия (S1–3) или отсутствия (S0) стеатоза печени: а – косовертикальный размер печени (мм); б – толщина левой доли печени (мм); в – толщина головки поджелудочной железы (мм); г – толщина тела поджелудочной железы (мм); г – толщина хвоста поджелудочной железы (мм); е – длина селезенки (мм)

Fig. 3. Distribution of ultrasound parameters in 2 groups of patients depending on the presence (S1–3) or absence (S0) of liver steatosis: а – oblique-vertical size of the liver (mm); б – the thickness of the left lobe of the liver (mm); в – the thickness of the pancreatic head (mm); г – the thickness of the body of the pancreas (mm); г – the thickness of the tail of the pancreas (mm); е – the length of the spleen (mm)

сохранялась между степенью стеатоза печени и активностью АЛТ ( $r=0,31, p<0,001$ ), АСТ ( $r=0,15, p=0,01$ ), ГГТ ( $r=0,15, p=0,03$ ) и концентрацией железа ( $r=0,17, p=0,04$ ). В свою очередь, все эти 4 биохимических показателя были коррелированы друг с другом и при исключении влияния активности АЛТ корреляционные связи между степенью стеатоза печени и значениями АСТ, ГГТ и железа отсутствовали.

Анализ результатов УЗИ позволил выявить различия между 2 группами пациентов по таким показателям, как косовертикальный размер печени ( $W=5298, p<0,001$ ), толщина левой доли печени ( $W=5610, p<0,001$ ), толщина головки ( $W=4872, p<0,001$ ), тела ( $W=4783, p<0,001$ ) и хвоста ( $W=5004, p<0,001$ ) поджелудочной железы, а также длина ( $W=6448, p=0,008$ ) и толщина ( $W=6504, p=0,012$ ) селезенки (рис. 3). Кроме того, были установлены слабые положительные корреляционные связи между степенью стеатоза печени и косовертикальным размером печени ( $\rho=0,32, p<0,001$ ), толщиной левой доли печени ( $\rho=0,27, p<0,001$ ), толщиной головки ( $\rho=0,31, p<0,001$ ), тела ( $\rho=0,33, p<0,001$ ) и хвоста ( $\rho=0,30, p<0,001$ ) поджелудочной железы, а также длиной ( $\rho=0,15, p=0,016$ ) и толщиной ( $\rho=0,14, p=0,027$ ) селезенки.

Исключение сочетанного влияния пола, возраста и роста приводило, с одной стороны, к незначительному снижению силы корреляционной связи между степенью стеатоза печени и толщиной левой доли печени ( $r=0,26, p=0,002$ ), толщиной головки ( $r=0,23, p=0,009$ ) и тела ( $r=0,30, p<0,001$ ) поджелудочной железы, а с другой – к увеличению силы корреляционной связи между степенью стеатоза печени и косовертикальным размером печени ( $r=0,36, p<0,001$ ) и толщиной хвоста поджелудочной железы ( $r=0,31, p<0,001$ ). При исключении влияния индекса массы тела пациента наблюдалось наибольшее снижение силы и достоверности корреляционной связи между степенью стеатоза печени и косовертикальным размером печени ( $r=0,24, p=0,004$ ), толщиной левой доли печени ( $r=0,27, p<0,001$ ), толщиной головки ( $r=0,16, p=0,07$ ), тела ( $r=0,24, p<0,005$ ) и хвоста ( $r=0,24, p<0,005$ ) поджелудочной железы. Исключение сочетанного взаимного влияния таких показателей УЗИ, как косовертикальный размер печени, толщина левой доли печени, толщина головки, тела и хвоста поджелудочной железы, не позволило установить наличие значимых корреляционных связей между ними и степенью стеатоза печени.

Настоящее исследование является одним из этапов научного проекта, направленного на разработку нового метода диагностики стеатоза печени у больных ХГС с применением алгоритмов машинного обучения. Выполнение данного этапа работы позволило изучить структуру и характеристики собранных данных, а также определить перечень потенциальных предикторов наличия стеатоза печени у больных ХГС. Ключевым отличием нашего исследования от большинства аналогичных работ стало использование «золотого стандарта» (патоморфологическое исследование биоптата печени) в качестве эталонного метода диагностики степени стеатоза печени.

Полученные нами результаты подтверждают высокую информативность для диагностики стеатоза печени таких показателей, как генотип вируса гепатита С, возраст пациента, индекс массы тела, стадия фиброза печени и активность АЛТ, АСТ, ГГТ в сыворотке крови. Однако в нашей работе не было установлено значимых различий между 2 группами больных ХГС по концентрации глюкозы, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что является еще одним подтверждением гипотезы о наличии характерных особенностей патогенеза метаболических нарушений у больных ХГС и изменении у данной категории пациентов клинической картины, характерной для лиц с жировой болезнью печени в общей популяции. Кроме того, мы получили новые сведения о потенциальной диагностической ценности для определения стеатоза печени таких показателей, как концентрация железа в сыворотке крови, степень активности хронического гепатита по шкале Knodell и размеры печени и поджелудочной железы по результатам УЗИ. Интересно, что субъективные заключения специалиста УЗИ о степени гепатоза очень слабо коррелировали с эталонными значениями степени стеатоза печени, в то время как значения косовертимального размера печени, толщины левой доли печени, толщины головки, тела и хвоста поджелудочной железы продемонстрировали значительно большую диагностическую ценность.

В заключение также стоит отметить, что данная работа является обсервационным ретроспективным поперечным исследованием, проведенным в одном клиническом центре. В этой связи полученные результаты не могут быть обобщены на всю генеральную совокупность больных ХГС и требуют проведения внешней валидации.

#### Благодарности

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема рег. № НИОКТР в ЕГИСУ НИОКТР 121052400143-9 «Разработка метода диагностики жировой дистрофии и фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и / или неалкогольной жировой болезнью печени на основе технологий машинного обучения»).

#### Acknowledgements

The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation (subject reg. No. NIOKTR in EGISU NIOKTR 121052400143-9 «Development of a method for diagnosing fatty liver dystrophy and fibrosis in patients with chronic viral hepatitis and / or non-alcoholic fatty liver disease based on machine learning technologies»).

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kuo Y. H., Kee K. M., Wang J. H. et al. Association between chronic viral hepatitis and metabolic syndrome in southern Taiwan: a large populationbased study // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 48, № 9. – P. 993–1002. Doi: 10.1111/apt.14960.
2. Kawano Y., Cohen D.E. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease // *J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, № 4. – P. 434–441. Doi: 10.1007/s00535-013-0758-5.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Adinolfi L. E., Gambardella M., Andreana A. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // *Hepatol.* – 2001. – Vol. 33, № 6. – P. 1358–1364. Doi: 10.1053/jhep.2001.24432.
5. Yoon H., Lee J.G., Yoo J. H. et al. Effects of metabolic syndrome on fibrosis in chronic viral hepatitis // *Gut Liver.* – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 469–474. Doi: 10.5009/gnl.2013.7.4.469.
6. Leandro G., Mangia A., Hui J. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, – № 6. – P. 1636–1642. Doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.014.
7. Westbrook R. H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 58–68. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
8. Stevenson H. L., Utay N. S. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era // *Trop Dis Travel Med Vaccines.* – 2016. – Vol. 2. – P. 21. Doi: 10.1186/s40794-016-0038-5.

9. Banks D. E., Bogler Y., Bhuket T. et al. Significant disparities in risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome among chronic hepatitis C virus patients in the US // *Diabetes Metab Syndr.* – 2017. – Vol. 11. – P. 153–158. Doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.025.

10. Ciardullo S., Monti T., Grassi G., Mancina G., Perseghin G. Blood pressure, glycemic status and advanced liver fibrosis assessed by transient elastography in the general United States population // *J Hypertens.* – 2021. – Vol. 39, № 8. – P. 1621–1627. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002835.

11. Adinolfi L. E., Restivo L., Zampino R. et al. Metabolic alterations and chronic hepatitis C: treatment strategies // *Expert Opin Pharmacother.* – 2011. – Vol. 12, № 14. – P. 2215–2234. Doi: 10.1517/14656566.2011.597742.

12. Huang C. M., Chang K. C., Hung C. H. et al. Impact of PNPLA3 and IFNL3 polymorphisms on hepatic steatosis in Asian patients with chronic hepatitis C // *PloS One.* – 2017. – Vol. 12, – № 8. – P. e0182204. Doi: 10.1371/journal.pone.0182204.

13. Magri M. C., Manchiero C., Prata T. V. G. et al. The influence of gene chronic hepatitis C virus infection on hepatic fibrosis and steatosis // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2020. – Vol. 97, № 2. – P. 115025. Doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115025.

14. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 33. Doi: 10.1186/1471-230X-6-33.

15. Kahn H. S. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2005. – Vol. 5. – P. 26. Doi: 10.1186/1471-2261-5-26.

16. Lee J. H., Kim D., Kim H. J. et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 42. – P. 503–508. Doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.

17. Wang J., Xu C., Xun Y. et al. ZJU index: A novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 16494. Doi: 10.1038/srep16494.

18. Otgonsuren M., Estep M. J., Hossain N. et al. Single non-invasive model to diagnose non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 2006–2013. Doi: 10.1111/jgh.12665.

19. Malek M., Khamseh M. E., Chehrehgosha H. et al. Triglyceride glucose-waist to height ratio: a novel and effective marker for identifying hepatic steatosis in individuals with type 2 diabetes mellitus // *Endocrine* – 2021. – Vol. 74. – P. 538–545. Doi: 10.1007/s12020-021-02815-w.

20. Poynard T., Ratziu V., Naveau S. et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis // *Comp Hepatol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 10. Doi: 10.1186/1476-5926-4-10.

21. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors // *Gastroenterology* – 2009. – Vol. 137. – P. 865–872. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005.

22. Цветков В. В., Токин И. И., Никитина О. Е., Лиознов Д. А. Нарушения липидного обмена в печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 27–38. Doi: 10.17816/mechnikov71418.

23. Arain S. Q., Talpur F. N., Channa N. A. A comparative study of serum lipid contents in pre and post IFN-alpha treated acute hepatitis C patients // *Lipids Health Dis.* – 2015. – Vol. 14. – P. 117. Doi: 10.1186/s12944-015-0119-x.

## REFERENCES

1. Kuo Y. H., Kee K. M., Wang J. H. et al. Association between chronic viral hepatitis and metabolic syndrome in southern Taiwan: a large populationbased study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(9):993–1002. Doi: 10.1111/apt.14960.

2. Kawano Y., Cohen D. E. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease // *J Gastroenterol.* 2013;48(4):434–441. Doi: 10.1007/s00535-013-0758-5.

3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* 2016;64:1388–1402. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

4. Adinolfi L. E., Gambardella M., Andreana A. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // *Hepatol.* 2001;33(6):1358–1364. Doi: 10.1053/jhep.2001.24432.

5. Yoon H., Lee J. G., Yoo J. H. et al. Effects of metabolic syndrome on fibrosis in chronic viral hepatitis // *Gut Liver.* 2013;7(4):469–474. Doi: 10.5009/gnl.2013.7.4.469.

6. Leandro G., Mangia A., Hui J. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // *Gastroenterology.* 2006;130(6):1636–1642. Doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.014.

7. Westbrook R. H., Dusheiko G. Natural history of hepatitis C // *J Hepatol.* 2014;61:S58–S68. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.

8. Stevenson H. L., Utay N. S. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era // *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2016;2:21. Doi: 10.1186/s40794-016-0038-5.

9. Banks D. E., Bogler Y., Bhuket T. et al. Significant disparities in risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome among chronic hepatitis C virus patients in the US // *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11:S153–S158. Doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.025.

10. Ciardullo S., Monti T., Grassi G., Mancina G., Perseghin G. Blood pressure, glycemic status and advanced liver fibrosis assessed by transient elastography in the general United States population // *J Hypertens.* 2021;39(8):1621–1627. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002835.

11. Adinolfi L. E., Restivo L., Zampino R. et al. Metabolic alterations and chronic hepatitis C: treatment strategies // *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(14):2215–2234. Doi: 10.1517/14656566.2011.597742.

12. Huang C. M., Chang K. C., Hung C. H. et al. Impact of PNPLA3 and IFNL3 polymorphisms on hepatic steatosis in Asian patients with chronic hepatitis C // *PloS One.* 2017; 12(8):e0182204. Doi: 10.1371/journal.pone.0182204.

13. Magri M. C., Manchiero C., Prata T. V. G. et al. The influence of gene chronic hepatitis C virus infection on hepatic fibrosis and steatosis // *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;97(2):115025. Doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115025.

14. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33. Doi: 10.1186/1471-230X-6-33.

15. Kahn H. S. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison // *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:26. Doi: 10.1186/1471-2261-5-26.

16. Lee J. H., Kim D., Kim H. J. et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver Dis.* 2010;42:503–508. Doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
17. Wang J., Xu C., Xun Y. et al. ZJU index: A novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population // *Sci. Rep.* 2015;5:16494. Doi: 10.1038/srep16494.
18. Otgonsuren M., Estep M. J., Hossain N. et al. Single non-invasive model to diagnose non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;29:2006–2013. Doi: 10.1111/jgh.12665.
19. Malek M., Khamsch M. E., Chehrehgosha H. et al. Triglyceride glucose-waist to height ratio: a novel and effective marker for identifying hepatic steatosis in individuals with type 2 diabetes mellitus // *Endocrine* 2021;74:538–545. Doi: 10.1007/s12020-021-02815-w.
20. Poynard T., Ratzu V., Naveau S. et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis // *Comp Hepatol.* 2005;4:10. Doi: 10.1186/1476-5926-4-10.
21. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors // *Gastroenterology* 2009; 137:865–872. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005.
22. Tsvetkov V. V., Tokin I. I., Nikitina O. E., Lioznov D. A. Disorders of lipid metabolism in the liver in patients with chronic viral hepatitis // *HERALD of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2021;13(2):27–38. (In Russ.). Doi: 10.17816/mechnikov71418.
23. Arain S. Q., Talpur F. N., Channa N. A. A comparative study of serum lipid contents in pre and post IFN-alpha treated acute hepatitis C patients // *Lipids Health Dis.* 2015;14:117. Doi: 10.1186/s12944-015-0119-x.

### Информация об авторах

**Цветков Валерий Владимирович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5195-9316; **Токин Иван Иванович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, зав. отделением экспериментально-клинических исследований, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9824-3945; **Лioznov Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, директор, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3643-7354; **Никитина Олеся Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5506-9919.

### Information about authors

**Tsvetkov Valeriy V.**, Cand. of Sci. (Med), Senior Research Fellow of the Department of Experimental Clinical Researches, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5195-9316; **Tokin Ivan I.**, Cand. of Sci. (Med), Leading Research Fellow, Head of the Department of Experimental Clinical Researches, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9824-3945; **Lioznov Dmitry A.**, Dr. of Sci. (Med), Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3643-7354; **Nikitina Olesya E.**, Cand. of Sci. (Med), Senior Research Fellow of the Department of Experimental Clinical Researches, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5506-9919.