

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>  
УДК 616.36-003.826+616.36.004+616.36.006.6]:575.174.015.3



# Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком

В.В. Петкау<sup>1,2</sup>, Г.А. Цаур<sup>2,3</sup>, Е.Н. Бессонова<sup>2,4,\*</sup>, А.А. Каримова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

**Цель исследования:** определение частоты полиморфизма rs738409 C>G в гене *PNPLA3*, приводящего к аминокислотной замене p.I148M, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и выявление ассоциации данного полиморфизма с вероятными исходами НАЖБП — циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦР).

**Материалы и методы.** Исследование проведено по дизайну «случай-контроль». Были сформированы три основные группы: группа с НАЖБП ( $n = 46$ ), группа с ЦП в исходе НАЖБП ( $n = 61$ ), группа с ГЦР на фоне НАЖБП ( $n = 50$ ), а также контрольная группа ( $n = 70$ ), для которой выполнялось генотипирование полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3*. Оценивалась связь между частотой различных вариантов генотипа rs738409 C>G и диагнозом пациентов, рассчитано отношение шансов прогрессирования НАЖБП до ЦП и ГЦР, достоверность межгрупповых различий.

**Результаты.** Пациенты с НАЖБП с полиморфизмом *PNPLA3* I148M имеют статистически значимо больший шанс развития ЦП и ГЦР. Отношение шансов (ОШ) при генотипе GG составило 7,94 (95 % ДИ: 2,19–28,84;  $p = 0,030$ ) для ЦП и 6,51 (95 % ДИ: 1,15–4,08;  $p = 0,039$ ) для ГЦР на фоне ЦП. Наличие минорного аллеля G также увеличивает вероятность перехода НАЖБП в ЦП (ОШ = 2,38; 95 % ДИ: 1,41–4,02;  $p = 0,010$ ) и ГЦР на фоне ЦП (ОШ = 2,17; 95 % ДИ: 1,15–4,08;  $p = 0,039$ ). Отличия частоты полиморфизма *PNPLA3* между группами НАЖБП и ГЦР были недостоверны. Дополнительными факторами риска ГЦР на фоне НАЖБП являются избыточная масса тела (ОШ = 5,14; 95 % ДИ: 1,94–13,67;  $p < 0,001$ ), артериальная гипертензия (ОШ = 8,49; 95 % ДИ: 3,05–23,62;  $p < 0,001$ ) и сахарный диабет (ОШ = 8,57; 95 % ДИ: 1,03–71,48;  $p = 0,032$ ).

**Выводы.** Частота однонуклеотидного полиморфизма *PNPLA3* значимо различается у пациентов с НАЖБП, ЦП и ГЦР по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Полиморфизм *PNPLA3* I148M повышает частоту прогрессирования НАЖБП до ЦП и ГЦР, но только на фоне ЦП.

**Ключевые слова:** ген *PNPLA3*, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз, гепатоцеллюлярный рак

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Петкау В.В., Цаур Г.А., Бессонова Е.Н., Каримова А.А. Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>

## Research of *PNPLA3* I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma

Vladislav V. Petkau<sup>1,2</sup>, Grigory A. Tsaur<sup>2,3</sup>, Elena N. Bessonova<sup>2,4,\*</sup>, Alisa A. Karimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

**Aim:** to determine the frequency of *PNPLA3* rs738409 C>G gene polymorphism, leading to p.I148M substitution, in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to reveal the association between polymorphism and probable NAFLD outcomes: liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC).

**Materials and methods.** The study was conducted according to the “case-control” design, three main groups were formed: a group with NAFLD ( $n = 46$ ), a group with LC ( $n = 61$ ), a group with HCC ( $n = 50$ ), as well as a control group ( $n = 70$ ), for all groups we performed genotyping of the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene. The relationship between the occurrence of different genotype variants and the diagnosis of patients was evaluated, the odds ratio (OR) of progression of NAFLD and the reliability of intergroup differences were determined.

**Results.** NAFLD patients with *PNPLA3* I148M polymorphism have a significantly higher chance of developing LC and HCC. The odds ratio for the GG genotype was 7.94 (95 % CI: 2.19–28.84;  $p = 0.030$ ) for LC and 6.51 (95 % CI: 1.15–4.08;  $p = 0.039$ ) — for HCC with concomitant LC. The presence of the minor G allele also increases the likelihood of transition from NAFLD to LC (OR = 2.38; 95 % CI: 1.41–4.02;  $p = 0.010$ ) and HCC in the presence of cirrhosis (OR = 2.17; 95 % CI: 1.15–4.08;  $p = 0.039$ ). Differences in the frequency of *PNPLA3* polymorphism between the NAFLD and HCC groups were not significant. Additional risk factors for HCC associated with NAFLD are overweight (OR = 5.14; 95 % CI: 1.94–13.67;  $p < 0.001$ ), arterial hypertension (OR = 8.49; 95 % CI: 3.05–23.62;  $p < 0.001$ ) and diabetes mellitus (OR = 8.57; 95 % CI: 1.03–71.48;  $p = 0.032$ ).

**Conclusion.** The frequency of single nucleotide polymorphism *PNPLA3* significantly differs in patients with NAFLD, cirrhosis and HCC compared with the control group of healthy volunteers. The *PNPLA3* I148M polymorphism increases the incidence of NAFLD progression to cirrhosis and HCC, but only with concomitant cirrhosis.

**Keywords:** *PNPLA3*, NAFLD, liver cirrhosis, hepatocellular cancer

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Petkau V.V., Tsaur G.A., Bessonova E.N., Karimova A.A. Research of *PNPLA3* I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — лидирующее хроническое заболевание печени в мире, которое можно определить как печеночную манифестацию метаболического синдрома, характеризующуюся стеатозом, который у ряда пациентов может прогрессировать и приводить к развитию стеатогепатита, фиброза, а затем и цирроза печени (ЦП) или гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [1, 2]. На сегодня надежные предикторы прогрессирования течения НАЖБП отсутствуют, поэтому необходимо обратить внимание на поиск новых потенциальных молекулярно-генетических маркеров [3].

Развитие НАЖБП исследователи связывают с рядом однонуклеотидных полиморфизмов, в частности выявлена связь полиморфизма гена *PNPLA3* (patatin like phospholipase domain containing 3) p.I148M (rs738409 C>G) с развитием стеатоза [4]. Более частое развитие ГЦР также может указывать на вероятную связь полиморфизма гена *PNPLA3* и ГЦР на фоне НАЖБП [5]. Особое внимание обращается на носительство минорного аллеля G как на фактор риска развития агрессивных форм течения НАЖБП [6].

По данным российских исследователей, наличие минорного аллеля гена *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП ассоциировано с выраженностью стеатоза и цитолитического синдрома [7, 8]. Полиморфизм rs738409 C>G в гене *PNPLA3* может рассматриваться в качестве маркера формирования и прогрессирования фиброза у пациентов с НАЖБП, являющихся носителями аллеля G [9], а также повышенного риска развития цирроза печени [10].

В настоящее время изучается вопрос целесообразности скрининга в группе пациентов с НАЖБП и GG вариантом rs738409 гена *PNPLA3*. Эксперты считают, что для включения активного наблюдения за такими пациентами в клинические рекомендации необходимы дополнительные данные [11].

**Цель исследования:** определение частоты полиморфизма гена *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП и выявление ассоциации данного полиморфизма с вероятными исходами НАЖБП — циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦР).

## Материалы и методы

Отбор пациентов с НАЖБП и ЦП (группы 1 и 2 соответственно) осуществлялся в Областном гепатологическом центре на базе ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Диагноз «гепатоцеллюлярный рак» устанавливался и морфологически подтверждался у пациентов ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (группа 3). У всех пациентов, включенных в наблюдение, была исключена этиологическая связь развития патологии печени с такими факторами, как вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксических лекарственных препаратов или других токсических соединений, холангит, наследственные болезни обмена веществ; при этом стеатоз мог выступать в качестве фонового или самостоятельного заболевания. При сборе анамнеза учитывались данные по сопутствующей сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, а также индекс массы тела (ИМТ) пациентов.

Для оценки межгрупповых различий был выбран дизайн исследования «случай-контроль». Наблюдение за пациентами с выполнением лабораторных исследований осуществлялось с января по август 2022 г. В состав контрольной группы вошли 70 здоровых добровольцев — 43 (61 %) женщины и 27 (39 %) мужчин, без патологии печени и без установленных вышеупомянутых факторов риска развития поражений печени, в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст — 40 лет).

Генотипирование полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3*, приводящего к аминокислотной замене p.I148M, осуществлялось на базе Лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга. Для генотипирования использовалась геномная ДНК, выделенная из 300 мкл периферической крови, забранной в пробирку с ЭДТА с использованием набора ДНК-Экстран (ЗАО «Синтол», Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию выделенной ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4 («Thermo Fisher Scientific», США) с использованием набора Qubit dsDNA BR Assay Kit («Thermo Fisher Scientific», США). ДНК разводили до концентрации 20 нг/мкл и вносили в ПЦР-реакцию 5 мкл раствора, что соответствовало 100 нг ДНК. Генотипирование методом аллельной дискриминации выполняли на приборе Rotor Gene Q 5 plex («Qiagen», Германия) с использованием флуоресцентных зондов и праймеров, синтезированных ЗАО «ДНК-Синтез» (Россия), последовательности зондов и праймеров были опубликованы ранее [12]. В реакционную смесь для ПЦР вносили 100 нг исследуемой ДНК, 900 нмоль каждого из праймеров, 300 нмоль флуоресцентно меченых гидролизующихся зондов, 2,5 мкл 10 мМ смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 2,5 Ед ДНК-полимеразы SynTaq (ЗАО «Синтол», Россия). Условия амплификации были следующими: 95 °С в течение 5 мин., затем 40 циклов: 95 °С в течение 10 с, 55 °С в течение 30 с и 72 °С в течение 30 с. Результаты ПЦР с детекцией в режиме реального времени оценивали следующим образом: при наличии флуоресцентного сигнала только по каналу FAM — обнаружена гомозигота дикого типа (генотип CC), при наличии флуоресцентного сигнала только по каналу HEX — гомозигота по патогенному варианту (генотип GG), при одновременном выявлении флуоресцентных сигналов по двум каналам FAM и HEX — гетерозигота (генотип CG). Во всех постановках использовали отрицательный контроль (ТЕ-буфер, использовавшийся для растворения ДНК). Флуоресцентных сигналов в негативном контроле не зафиксировано.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в программных продуктах Statistica 10 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) с расчетом среднестатистических показателей (средние и медианные

значения, стандартная ошибка выборки, стандартное отклонение и др.). Оценка связи между частотой различных вариантов генотипа гена *PNPLA3* (в частности, частотой минорного аллеля G) и диагнозом (НАЖБП, ЦП, ГЦР) осуществлялась по результатам построения таблиц сопряженности и последующего определения отношения шансов (ОШ) в пределах 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Оценка статистической значимости межгрупповых различий осуществлялась по результатам расчета непараметрического критерия Манна — Уитни для несвязанных выборок.

## Результаты

В группу 1 с НАЖБП вошли 46 пациентов — 17 (37 %) мужчин и 29 (63 %) женщин, средний возраст —  $43,0 \pm 9,3$  года. Установлены избыточная масса тела у 7 пациентов (15,2 %), артериальная гипертензия (АГ) — у 6 (13,0 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 6 (13,0 %), сахарный диабет (СД) — у 1 (2,2 %). В группу 2 с ЦП был включен 61 пациент — 19 (31 %) мужчин и 42 (69 %) женщины, средний возраст —  $52,0 \pm 9,0$  года. В данной группе наблюдалось больше пациентов с избыточной массой тела ( $n = 30$ ; 49,2 %) и сопутствующими заболеваниями в виде АГ ( $n = 29$ ; 47,5 %), ИБС ( $n = 13$ ; 21,3 %) и СД ( $n = 15$ ; 24,6 %). Группа 3 с ГЦР была представлена 50 пациентами — 33 (66 %) мужчины и 17 (34 %) женщины, с несколько большим средним возрастом ( $61,0 \pm 6,3$  года) и аналогичными сопутствующими заболеваниями: избыточная масса тела — 24 пациента (48,0 %), АГ — 28 пациентов (56,0 %), ИБС — 13 пациентов (26,0 %), СД — 8 пациентов (16,0 %). Различия по частоте избыточной массы тела, артериальной гипертензии, сахарного диабета были статистически значимы между пациентами с ЦП и НАЖБП, между больными с ГЦР и НАЖБП, и незначимы — между больными ГЦР и ЦП (табл. 1).

К сожалению, оценить влияние полиморфизма *PNPLA3* на прогрессирование НАЖБП до ЦП и ГЦР изолированно у пациентов с дополнительными факторами риска не представилось возможным по причине недостаточного количества таких пациентов. При основном анализе были установлены значимые различия частоты однонуклеотидного полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3* между исследуемыми группами и группой контроля (рис. 1).

Генотипы CG и GG достоверно чаще встречались в группах наблюдения пациентов с НАЖБП, ЦП и ГЦР (58,7, 62,3 и 64,0 % соответственно) по сравнению с контрольной группой (45,7 %). Особенно велика частота гомозигот GG в группе ЦП (26,2 % по сравнению с 4,3 % в контрольной группе).

Минорный аллель G определялся значимо чаще в группах НАЖБП, ЦП и ГЦР в сравнении с контролем (рис. 2).

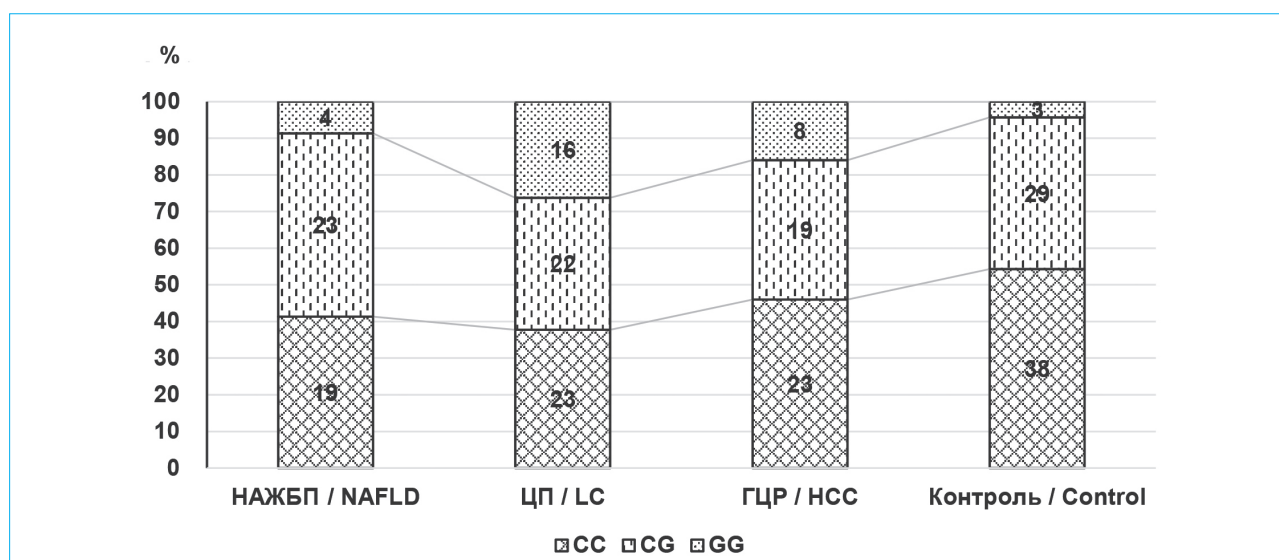
**Таблица 1.** Парное сравнение частоты избыточной массы тела, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета в исследуемых группах по показателям отношения шансов при 95%-ном доверительном интервале с учетом двухстороннего  $p$ -критерия значимости различий

**Table 1.** Pairwise comparison of the incidence of overweight, arterial hypertension, coronary heart disease and diabetes mellitus in the study groups according to odds ratios with a 95 % confidence interval, taking into account a two-sided  $p$ -test for the significance of differences

Параметр Parameter	ЦП – НАЖБП LC – NAFLD	ГЦР – НАЖБП HCC – NAFLD	ГЦР – ЦП HCC – LC
Избыточная масса тела Overweight	5,392 (2,089–13,918) $p < 0,001$	5,143 (1,935–13,666) $p < 0,001$	0,954 (0,451–2,016) $p = 1,000$
АГ / АН	6,042 (2,235–16,331) $p < 0,001$	8,485 (3,048–23,619) $p < 0,001$	1,404 (0,663–2,977) $p = 0,446$
ИБС / CHD	1,806 (0,629–5,183) $p = 0,315$	2,342 (0,807–6,799) $p = 0,131$	1,297 (0,538–3,128) $p = 0,654$
СД / DM	14,674 (1,860–115,774) $p = 0,001$	8,571 (1,028–71,481) $p = 0,032$	0,584 (0,225–1,517) $p = 0,348$

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП – цирроз печени; ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома.

**Note:** АН – arterial hypertension; CHD – coronary heart disease; DM – diabetes mellitus; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; LC – liver cirrhosis; HCC – hepatocellular carcinoma.



**Рисунок 1.** Частота различных генотипов *PNPLA3* (НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП – цирроз печени; ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома)

**Figure 1.** Frequency of various *PNPLA3* genotypes occurrence (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; LC – liver cirrhosis; HCC – hepatocellular carcinoma)

Здесь также наблюдаются более выраженные отличия частоты минорного аллеля G в группе ЦП (44,3 % по сравнению с 25,0 % в контрольной группе).

Оценка достоверности отличий частоты того или иного варианта гена *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП и расчет ОШ позволяют оценить вероятность прогрессирования НАЖБП до ЦП и/или до ГЦР у пациентов с исследуемым полиморфизмом. Безусловно, для формирования обоснованных выводов о роли полиморфизма *PNPLA3* в развитии агрессивных форм НАЖБП необходимы более объемные и длительные исследования,

однако рассчитанные показатели ОШ могут быть в полной мере применены к рассматриваемой популяции (табл. 2).

В ходе исследования нами было установлено, что у пациентов с минорным аллелем G статистически значимо выше шанс развития ЦП (ОШ = 2,38; 95 % ДИ: 1,41–4,02;  $p = 0,010$ ), и незначимо – шанс развития ГЦР (ОШ = 1,62; 95 % ДИ: 0,92–2,83;  $p = 0,217$ ). Однако если отобрать пациентов с ГЦР на фоне ЦП, то отличия становятся достоверными (ОШ = 2,17; 95 % ДИ: 1,15–4,08;  $p = 0,039$ ). Также значимы отличия большей частоты генотипа



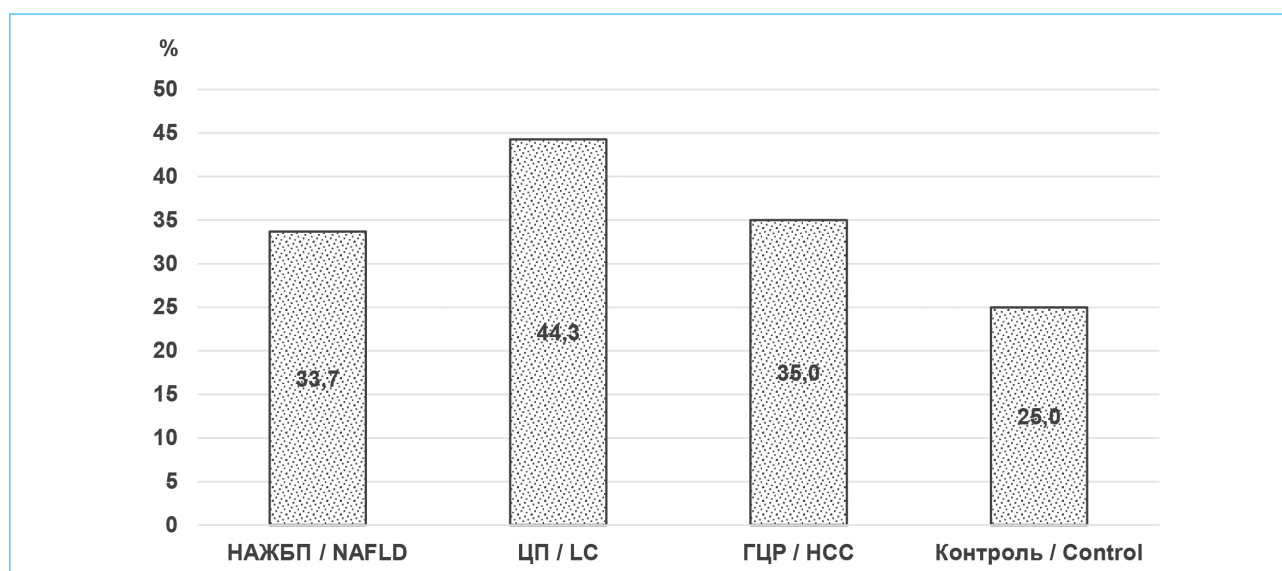


Рисунок 2. Частота минорного аллеля G (НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома)

Figure 2. Frequency of the minor G allele occurrence (NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma)

Таблица 2. Попарное сравнение основных групп с контрольной группой ( $n = 70$ ) по показателям отношения шансов при 95%-ном доверительном интервале с учетом двухстороннего  $p$ -критерия значимости различий

Table 2. Pairwise comparison of the main groups with the control group ( $n = 70$ ) according to odds ratios with a 95 % confidence interval, taking into account a two-sided  $p$ -test for the significance of differences

Генотип Genotype	НАЖБП / NAFLD, $n = 46$	ЦП / LC, $n = 61$	ГЦР / HCC, $n = 50$	ГЦР и ЦП / HCC and LC, $n = 31$
CC	0,59 (0,28–1,26) $p = 0,240$	0,51 (0,253–1,03) $p = 0,102$	0,72 (0,35–1,49) $p = 0,443$	0,53 (0,23–1,26) $p = 0,216$
CG	1,41 (0,67–2,99) $p = 0,439$	0,80 (0,39–1,62) $p = 0,598$	0,87 (0,41–1,82) $p = 0,752$	0,89 (0,38–2,12) $p = 0,829$
GG	2,13 (0,45–9,98) $p = 0,691$	7,94 (2,19–28,84) $p = 0,030$	4,25 (1,07–16,94) $p = 0,029$	6,51 (1,56–27,24) $p = 0,005$
Аллель G G allele	1,53 (0,86–2,72) $p = 0,190$	2,38 (1,41–4,02) $p = 0,010$	1,62 (0,92–2,83) $p = 0,217$	2,17 (1,15–4,08) $p = 0,039$

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома.

Note: NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma

GG в сравнении с контрольной группой у больных с ЦП ( $p = 0,030$ ), ГЦР ( $p = 0,029$ ) и ГЦР с ЦП ( $p = 0,005$ ).

## Обсуждение

Полиморфизм *PNPLA3*  $p.1148M$  повышает частоту развития ЦП и ГЦР на фоне НАЖБП, причем отличия наблюдаются как при сравнении с контрольной группой, так и при сравнении основных групп между собой. Частота минорного

аллеля в группе ГЦР была меньше, чем у пациентов из группы ЦП (35,0 и 44,3 % соответственно), однако при анализе подгруппы пациентов, у которых ГЦР протекает на фоне ЦП, мы видим идентичные показатели частоты в этой подгруппе (41,9 %) и в основной группе ЦП (44,3 %). При этом в подгруппе ГЦР без ЦП минорный аллель G наблюдается лишь у 23,7 % пациентов, что сопоставимо с контрольной группой (25,0 %). Данный факт может быть объяснен тем, что ГЦР развивается у пациентов с НАЖБП через стадию ЦП.

Таблица 3. Полиморфизм *PNPLA3*Table 3. *PNPLA3* polymorphism

Группа пациентов Group of patients	Локация Location	Авторы / Authors	Количество наблюдений Number of observations	Полиморфизм <i>PNPLA3</i> (ОШ; 95 % ДИ) <i>PNPLA3</i> polymorphism (OR; 95% CI)	Частота выявления генотипа, % Frequency of genotype occurrence, %		
					CC	CG	GG
Фиброз / ЦП в результате НАЖБП Fibrosis / LC as a result of NAFLD	Европа Europe	Burlone M.E. et al. [13]	60	3,21 (1,56–8,65)	46	32	22
		Krawczyk M. et al. [12]	899	1,47 (1,00–2,15)	54	39	7
	США USA	Guichelaar M.M.J. et al. [14]	72	2,00 (0,71–5,80)	50	39	11
		Rotman Y. et al. [15]	894	1,20 (0,97–1,48)	26	45	29
	Япония Japan	Hotta K. et al. [16]	253	1,31 (0,95–1,79)	18	42	40
ГЦР / НСС	Европа Europe	Авторское исследование The author's research	61	2,38 (1,41–4,02)	38	36	26
		Falleti E. et al. [17]	91	1,22 (0,90–1,65)	35	45	20
		Guyot E. et al. [18]	159	1,06 (0,82–1,38)	47	39	14
	Япония Japan	Liu Y.-L. et al. [19]	33	2,25 (1,05–4,82)	42	44	14
		Takeuchi Y. et al. [20]	50	1,27 (0,51–3,17)	7	39	53
	Россия Russia	Авторское исследование The author's research	50	1,62 (0,92–2,83)	46	38	16

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома.

Note: NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma.

Полученные нами результаты оценки частоты однонуклеотидного полиморфизма *PNPLA3* и минорного аллеля G у пациентов с патологией печени по сравнению со здоровыми добровольцами сопоставимы с литературными данными (табл. 3).

Стоит отметить малый объем выборок пациентов с ГЦР и в особенности пациентов с ГЦР не вирусной и неалкогольной этиологии в сравнении с выборками пациентов с ЦП в результате НАЖБП. Достоверные отличия частоты полиморфизма *PNPLA3* у больных ЦП на фоне НАЖБП отмечены как в нашем, так и в европейских исследованиях. Однако статистической значимости при ГЦР получено не было, что и обусловило выделение нами отдельной группы ГЦР на фоне ЦП и НАЖБП.

Избыточный вес также рассматривается в качестве предиктора прогрессирования НАЖБП и развития ЦП и ГЦР у пациентов, являющихся носителями аллелей *PNPLA3* 148M. В исследовании M.A. Burza et al. [21] ОШ составило 5,9 (95 % ДИ: 1,5–23,8;  $p = 0,013$ ). В нашем исследовании у больных с избыточной массой тела шанс ЦП в результате НАЖБП был в 5,4 раза выше, а шанс ГЦР — в 5,1 раза. Полученные нами данные также указывают на повышение частоты

развития ЦП и ГЦР на фоне НАЖБП у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Отвечая на вопрос, следует ли проводить скрининг среди пациентов с НАЖБП, M. Reig et al. в своем обзоре данных исследований по всему миру делают следующие выводы [22]: вероятность развития ГЦР в течение 10 лет у пациентов с ЦП на фоне НАЖБП составляет от 6,7 до 15 %, в то время как без цирроза — 23 случая на 100 тыс. пациентов в год. Скрининг наиболее целесообразен у пациентов с НАЖБП и ЦП либо без цирроза, но у больных старше 55 лет, с повышением аланинаминотрансферазы и/или с сахарным диабетом.

Вышеуказанные наблюдения приводят нас к гипотезе о нецелесообразности рассмотрения полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3* как значимого фактора риска развития ГЦР. Вероятно, что пациентов с наличием хотя бы одного минорного аллеля G rs738409 следует включать в программы скрининга на предмет выявления ГЦР уже после развития цирроза или при наличии дополнительных факторов риска. Однако для подтверждения выдвигаемых гипотез необходимо включение пациентов с полиморфизмом в длительные проспективные исследования.

## Заключение

Частота однонуклеотидного полиморфизма значительно различается у пациентов с НАЖБП, ЦП и ГЦР по сравнению с контрольной группой с существенным преобладанием гомозигот GG в группе ЦП (26,2 % по сравнению с 4,3 % в контрольной группе).

Результаты исследования частоты различных генотипов rs738409 в гене *PNPLA3* у пациентов

с НАЖБП, ЦП и ГЦР указывают на более высокий шанс прогрессирования НАЖБП до ЦП с последующим развитием ГЦР у носителей минорных аллелей G. Дополнительными факторами риска являются избыточная масса тела, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

## Литература / References

- Ahmed A., Wong R.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease review: Diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2062–70. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.029
- Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
- Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. Роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе и диагностике неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы и собственные данные). *Медицинский алфавит*. 2020;5:13–9. [Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L. Role of molecular genetic factors in pathogenesis and diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (literature review and own data). *Medical alphabet*. 2020;5:13–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-13-19
- Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
- Roe J.D., Garcia L.A., Klimentidis Y.C., Coletta D.K. Association of *PNPLA3* I148M with liver disease biomarkers in Latinos. *Hum Hered*. 2021;86(1–4):21–7. DOI: 10.1159/000520734
- Dai G., Liu P., Li X., Zhou X., He S. Association between *PNPLA3* rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14324. DOI: 10.1097/MD.00000000000014324
- Ковязина В.П., Назаров В.Д., Лапин С.В., Марченко Н.В., Сидоренко Д.В. Роль полиморфизма гена *PNPLA3* в развитии неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, проживающих в Санкт-Петербурге: пилотное исследование. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019;2:22–3. [Koviazina V.P., Nazarov V.D., Lapin S.V., Marchenko N.V., Sidorenko D.V. Role of *PNPLA3* gene polymorphism in the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients living in St. Petersburg: A pilot study. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2019;2:22–3. (In Russ.)].
- Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. и др. Влияние полиморфизма гена *PNPLA3* на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ*. 2019;27(12):85–8. [Raikhelson K.L., Koviazina V.P., Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L., et al. *PNPLA3* gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ*. 2019;27(12):85–8. (In Russ.)].
- 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;11:24–32. [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;11:24–32. (In Russ.)].
- Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кисляков В.А. и др. Связь цирроза печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):148–54. [Nikitin I.G., Tikhomirova A.S., Zhinzilo T.A., Vinitskaya E.V., Sandler Y.G., Kislyakov V.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):148–54. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
- Krawczyk M., Grnhage F., Zimmer V., Lammert F. Variant adiponutrin (*PNPLA3*) represents a common fibrosis risk gene: Non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(2):299–306. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.042
- Burlone M.E., Rossini A., Momo E., Colletta C., Leutner M., Minisini R., et al. A composite score including BMI liver stiffness and rs738409 *PNPLA3* genotype might spare liver biopsies to most NAFLD patients maintaining 95 % diagnostic accuracy. *Hepatology*. NJ, USA: Wiley-Blackwell, 2012;56:885–98.
- Guichelaar M.M.J., Gawrieh S., Olivier M., Viker K., Krishnan A., Sanderson S., et al. Interactions of allelic variance of *PNPLA3* with nongenetic factors in predicting NASH and nonhepatic complications of severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):1935–41. DOI: 10.1002/oby.20327
- Rotman Y., Koh C., Zmuda J.M., Kleiner D.E., Liang T.J. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (*PNPLA3*) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):894–903. DOI: 10.1002/hep.23759
- Hotta K., Yoneda M., Hyogo H., Ochi H., Mizusawa S., Ueno T., et al. Association of the rs738409 polymorphism in *PNPLA3* with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet*. 2010;11(1):172. DOI: 10.1186/1471-2350-11-172
- Falletti E., Fabris C., Cmet S., Cussigh A., Bitetto D., Fontanini E., et al. *PNPLA3* rs738409C/G polymorphism in cirrhosis: Relationship with the aetiology of liver disease and hepatocellular carcinoma occurrence. *Liver Int*. 2011;31(8):1137–43. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02534.x
- Guyot E., Sutton A., Rufat P., Laguillier C., Mansouri A., Moreau R., et al. *PNPLA3* rs738409, hepatocellular carcinoma occurrence and risk model prediction in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(2):312–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.036
- Liu Y-L., Patman G.L., Leathart J.B.S., Piguet A-C., Burt A.D., Dufour J-F., et al. Carriage of the *PNPLA3* rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.030

20. Takeuchi Y., Ikeda F., Moritou Y., Hagihara H., Yasunaka T., Kuwaki K., et al. The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):405–12. DOI: 10.1007/s00535-012-0647-3
21. Burza M.A., Pirazzi C., Maglio C., Sjöholm K., Mancina R.M., Svensson P.-A., et al. PNPLA3 148M (rs738409) genetic variant is associated with hepatocellular carcinoma in obese individuals. *Dig Liver Dis.* 2012;44(12):1037–41. DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.006
22. Reig M., Gambato M., Man N.K., Robert J.P., Victor D., Orsi L.A., et al. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for HCC? *Transplantation.* 2019;103(1):39–44. DOI: 10.1097/TP.0000000000002361

### Сведения об авторах

**Петкау Владислав Владимирович** — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vpetkau@yandex.ru;  
620039, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 29;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

**Цаур Григорий Анатольевич** — доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница». Контактная информация: tsaurga@mis66.ru;  
620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

**Бессонова Елена Николаевна\*** — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Контактная информация: benbessonova@yandex.ru;  
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

**Каримова Алиса Алексеевна** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: otd.mspo@gmail.com;  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

### Information about the authors

**Vladislav V. Petkau** — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; Associate Professor at the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University. Contact information: vpetkau@yandex.ru;  
620039, Ekaterinburg, Soboleva str., 29;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

**Grigory A. Tsaur** — Dr. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Laboratory Medicine and Bacteriology, Ural State Medical University; Director of Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathology, Regional Children's Clinical Hospital. Contact information: tsaurga@mis66.ru;  
620149, Ekaterinburg, Serafimiy Derybinoy str., 32.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

**Elena N. Bessonova\*** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Therapy, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Ural State Medical University; Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. Contact information: benbessonova@yandex.ru;  
620102, Ekaterinburg, Volgogradskaya str., 185.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

**Alisa A. Karimova** — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Ural State Medical University. Contact information: otd.mspo@gmail.com;  
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

Поступила: 01.12.2022 Принята: 05.06.2023 Опубликовано: 30.08.2023  
Submitted: 01.12.2022 Accepted: 05.06.2023 Published: 30.08.2023

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author