

КРИТЕРИИ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А. А. Коклюшкина*, nastya.koklyushkina.93@mail.ru,
И. Г. Ситников, доктор медицинских наук, sitnikov@ysmu.ru,
М. С. Бохонов, кандидат медицинских наук, MSBohanov@mail.ru

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

РЕЗЮМЕ *Цель* – разработка упрощенного способа прогнозирования развития метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С на основе клинико-лабораторных показателей и генетического профиля.

Материал и методы. Обследовано 240 пациентов с хроническим гепатитом С (18–60 лет) в период 2022–2025 гг. Диагноз верифицирован обнаружением РНК HCV. Метаболический синдром диагностировали по наличию и выраженности абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и гипергликемии. Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *LPL (S447X)* и *PON1 (Q192R)*. Статистическая обработка включала логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором, ROC-анализ.

Результаты и обсуждение. Метаболический синдром выявлен у 124 пациентов, отсутствовал у 116. В группе пациентов с метаболическим синдромом преобладали мужчины, были старше, у них чаще регистрировались артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и ожирение ($p < 0,05$). Многофакторная модель включала значимые предикторы: индекс массы тела (ОШ = 1,86), наличие артериальной гипертензии (ОШ = 39,29), уровень липопротеинов очень низкой плотности (ОШ = 4,48), глюкозы в крови (ОШ = 2,27), генотип CC гена LPL S447X (ОШ = 17,19) и генотип QR гена PON1 Q192R (ОШ = 0,20). Модель показала высокую прогностическую способность: чувствительность – 0,944, специфичность – 0,940, площадь под ROC-кривой – 0,942. Разработана формула для количественного расчета вероятности развития метаболического синдрома с пороговым значением $p \geq 0,388$.

Заключение. Предложенный метод позволяет с высокой точностью прогнозировать риск развития метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С с учетом индивидуального генетического профиля, что обеспечивает персонализированный подход к диагностике и лечению данной категории пациентов. Разработанный способ защищен патентом РФ № 2862798.

Ключевые слова: гепатит С, хронический гепатит С, метаболический синдром, коморбидная патология, ген PON1, ген LPL.

RISK CRITERIA FOR THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

A. A. Koklyushkina, I. G. Sitnikov, M. S. Bokhonov

ABSTRACT *Objective* – to develop a simplified method for predicting the development of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C based on clinical, laboratory, and genetic profile parameters.

Materials and Methods. 240 patients with chronic hepatitis C (aged 18–60 years) were examined between 2022 and 2025. The diagnosis was verified by the detection of HCV RNA. Metabolic syndrome was diagnosed based on the presence and severity of abdominal obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, and hyperglycemia. A molecular genetic study of LPL (S447X) and PON1 (Q192R) gene polymorphisms was

conducted. Statistical processing included logistic regression analysis with stepwise selection and ROC analysis.

Results and Discussion. Metabolic syndrome was identified in 124 patients and was absent in 116. In the group of patients with metabolic syndrome, men predominated, they were older, and arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity were more frequently registered ($p < 0.05$). The multifactorial model included significant predictors: body mass index ($OR = 1.86$), presence of arterial hypertension ($OR = 39.29$), very low-density lipoprotein level ($OR = 4.48$), blood glucose ($OR = 2.27$), CC genotype of the LPL S447X gene ($OR = 17.19$), and QR genotype of the PON1 Q192R gene ($OR = 0.20$). The model demonstrated high predictive ability: sensitivity – 0.944, specificity – 0.940, area under the ROC curve – 0.942. A formula was developed for the quantitative calculation of the probability of developing metabolic syndrome with a threshold value of $p \geq 0.388$.

Conclusion. The proposed method allows for highly accurate prediction of the risk of developing metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C, taking into account the individual genetic profile, which ensures a personalized approach to the diagnosis and treatment of this category of patients. The developed method is protected by RF Patent No. 2862798.

Keywords: hepatitis C, chronic hepatitis C, metabolic syndrome, comorbid pathology, PON1 gene, LPL gene.

Хронический гепатит С (ХГС) вызывается гепатотропным вирусом, нарушающим печеночный метаболизм [15]. Хроническая HCV-инфекция остаётся одной из ведущих причин терминальных стадий поражения печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, что обуславливает значительные показатели инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения [1]. По современным данным Всемирной организации здравоохранения, от осложнений гепатита С умирает ежегодно порядка 242 тысячи человек, а сам вирус рассматривается как этиологический фактор, требующий трансплантации печени в структуре терминальной печёночной недостаточности [2].

По последним оценкам, почти треть населения мира имеет метаболический синдром (МС), что создаёт предпосылки для частого сочетания двух патологий [3, 4]. Патогенетические механизмы HCV-инфекции непосредственно вовлекают сигнальные пути, регулирующие липидный и углеводный обмен: вирусные белки индуцируют стеатоз гепатоцитов, подавляют секрецию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП), способствуют развитию инсулинорезистентности и системного воспаления. Вследствие этого у пациентов с ХГС достоверно повышается риск формирования абдоминального ожирения, сахарного диабета 2 типа и атерогенной дислипидемии [5–7]. Примечательно, что коморбидное течение ХГС и МС не только ускоряет прогрессирование фиброза печени, но и нивелирует поло-

жительные эффекты противовирусной терапии, что подтверждено исследованиями, демонстрирующими сохранение риска фиброобразования даже после эрадикации вируса [8]. Таким образом, своевременное прогнозирование МС у данной когорты больных становится клинически значимой задачей, решение которой требует интеграции традиционных антропометрических и биохимических маркеров с молекулярно-генетическими предикторами.

В существующей литературе описаны отдельные генетические локусы, ассоциированные с нарушениями липидного гомеостаза, однако большинство известных прогностических моделей ориентированы на общую терапевтическую популяцию или на другие нозологии (например, хроническую обструктивную болезнь легких) и не учитывают специфику HCV-инфекции [9–13]. Предложенные ранее способы стратификации риска обладают ограниченной точностью, не позволяют количественно оценить индивидуальную вероятность развития МС и не включают генетические маркеры, значимые именно при ХГС.

В связи с этим разработка упрощённого, но высокоинформативного алгоритма, базирующегося на комбинации клинических, лабораторных и генетических параметров, представляет собой актуальное направление персонализированной медицины.

Цель настоящего исследования – разработка упрощённого способа прогнозирования разви-

тия метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С на основе клинико-лабораторных показателей и генетического профиля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе дневного стационара ГБУЗ ЯО «Областная инфекционная клиническая больница» за период с 2022 по 2025 гг. было обследовано 240 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование, охватывающее сбор антропометрических данных: рост, вес, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), биохимических показателей (липидограмма, уровень глюкозы в крови). Выполнен анализ анамнестических сведений для выявления сопутствующей патологии (сахарный диабет 2 типа, АГ). Диагноз ХГС верифицирован на основании определения спектра антител (a-cor, a-NS3, a-NS4, a-NS-5) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). MC устанавливался на основании следующих признаков: наличие абдоминального ожирения (ОТ у женщин – более 80 см и у мужчин – более 94 см); уровень артериального давления (АД) – выше 130/85 мм рт. ст. или лечение АГ в анамнезе; уровень триглицеридов – $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерина ЛПВП – $< 1,0$ ммоль/л – у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л – у женщин, холестерина ЛПНП – $> 3,0$ ммоль/л, изменение углеводного обмена (содержание уровня глюкозы – $\geq 5,55$ ммоль/л, наличие сахароснижающей терапии при сахарный диабет 2-го типа).

На базе клинико-диагностической лаборатории Института фармации ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ Минздрава России выполнено молекулярно-генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из венозной крови с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе iCycler iQ5 (BioRad) с комплектом реагентов SNP-экспресс-PV. Были изучены полиморфизмы генов: PON1 (Q192R) и LPL (S447X).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics (version 26) и Statistica (version 64). Количественные показатели были протестированы на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Они подчиняются распределению, отличному от нормального ($p < 0,001$), поэтому представле-

ны расчетом медианы и квартилей. Сравнение количественных показателей выполнено с помощью t-критерия Стьюдента, Манна – Уитни. Для категориальных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона. Оценка влияния генов на клинические и лабораторные показатели проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Оценены коэффициенты и 95 % доверительный интервал. Проверка значимости выполнена с использованием критерия Вальда. При оценке качества модели логистической регрессии использовали показатели R-квадрат Кокса и Снелла, Нэйджелкерка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проспективного клинико-лабораторного обследования 240 пациентов с верифицированным ХГС MC был зафиксирован у 124 (основная группа), тогда как у оставшихся 116 участников признаки MC отсутствовали (группа сравнения). Сравнительный анализ продемонстрировал, что в основной группе доля мужчин была статистически значимо выше, чем женщин (61,3 против 44,8 %; $p < 0,05$), а средний возраст пациентов превышал аналогичный показатель в группе сравнения ($46,56 \pm 8,49$ против $41,51 \pm 7,94$ года, $p < 0,001$), что согласуется с известными данными о гендерных и возрастных особенностях метаболических нарушений при вирусных гепатитах (табл. 1).

При оценке сопутствующей патологии установлено (табл. 2), что у пациентов с MC достоверно чаще регистрировались АГ (75,8 против 9,5 %, $p < 0,001$), сахарный диабет 2-го типа (82,3 против 0 %, $p < 0,001$) и ожирение различной степени: I степень – у 62,1 против 10,3 %, II – у 18,5 против 0 %, III – у 5,6 против 0 % ($p < 0,05$ для всех сравнений). Эти результаты подтверждают тесную патогенетическую связь между HCV-инфекцией и нарушениями кардиометаболического профиля, что ранее было отмечено в работах зарубежных авторов [5–7].

Для выявления независимых предикторов MC применён многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных. Финальная модель включала шесть значимых факторов (табл. 3): ИМТ (ОШ = 1,86; 95 % ДИ 1,45–2,29; $p < 0,001$), наличие АГ (ОШ = 39,29; 95 % ДИ 6,87–224,85; $p < 0,001$), концентрацию ЛПНП (ОШ = 4,48; 95 %

Таблица 1. Распределение пациентов с хроническим гепатитом С по полу и возрасту

Показатели	Основная группа (n = 124)	Группа сравнения (n = 116)
Пол, абс (%)		
женский	48 (38,7)	64 (55,2)
мужской	76 (61,3)*	52 (44,8)
Возраст, E (±SD)	46,56 (±8,49)	41,51 (±7,94)**

Примечание: различия статистически значимы при * – $p < 0,05$; ** – при $p < 0,001$.

Таблица 2. Сопутствующая патология у пациентов с хроническим гепатитом С

Показатели	Основная группа (n=124)		Группа сравнения (n=116)	
	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия	74	75,8*	11	9,5
Сахарный диабет 2-го типа	102	82,3*	0	0
Ожирение I степени	77	62,1*	12	10,3
Ожирение II степени	23	18,5*	0	0
Ожирение III степени	7	5,6*	0	0

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 3. Многофакторный логистический регрессионный анализ зависимости развития метаболического синдрома при хроническом гепатите С

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	p
ИМТ, кг/м ²	1,86 (1,45–2,29)	<0,001
АГ	39,29 (6,87–224,85)	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	4,48 (1,79–11,19)	0,001
Уровень глюкозы, ммоль/л	2,27 (1,39–3,70)	0,001
Ген LPL (S447X) генотип CC	17,19 (3,68–80,29)	<0,001
Ген PON1 (Q192R) генотип QR	0,20 (0,04–0,97)	0,046
Константа	0	<0,001
Характеристики модели		
χ^2	277,6	<0,001
R ² Кокса и Снелла	0,685	
R ² Нэйджелкерка	0,914	
Качество прогноза по модели		
Чувствительность	0,944	
Специфичность	0,94	
Площадь под ROC-кривой	0,942 (0,907–0,976) ($p < 0,001$)	

ДИ 1,79–11,19; $p = 0,001$), уровень глюкозы в крови (ОШ = 2,27; 95 % ДИ 1,39–3,70; $p = 0,001$), генотип CC гена LPL S447X (ОШ = 17,19; 95 % ДИ 3,68–80,29; $p < 0,001$) и генотип QR гена PON1 Gln192Arg (Q192R) (ОШ = 0,20; 95 % ДИ 0,04–0,97; $p = 0,046$). Обращает на себя внимание протективный эффект генотипа QR гена PON1, что может указывать на его роль в снижении окислитель-

ного стресса и улучшении функционального состояния ЛПВП.

На рисунке представлена ROC-кривая для данного анализа, также демонстрирующая высокую способность прогнозирования развития МС.

Подставляя параметры в модель, можно получать вероятность развития МС при ХГС. Рассчи-

тывали прогностический коэффициент (Z) как классификационное значение уравнения регрессии по формуле:

$$Z = -29,797 + K_1 \times \text{ИМТ} + K_2 \times \text{АГ} + K_3 \times \text{ЛПНП} + K_4 \times \text{Гл} + K_5 \times \text{LPL S447X} + K_6 \times \text{PON1 Gln192Arg},$$

где -29,797 – константа для данной совокупности;

ИМТ – индекс массы тела, кг/м²;

АГ – наличие АГ у пациента (1 – есть АГ, 0 – АГ отсутствует);

ЛПНП – уровень липопротеинов низкой плотности, ммоль/л;

Гл – уровень глюкозы, ммоль/л;

LPL S447X – наличие гена LPL S447X (генотип CC);

PON1 Q192R – наличие гена PON1 (Q192R) (генотип QR);

коэффициенты при переменных: $K_1 = 0,620$; $K_2 = 3,671$; $K_3 = 1,499$;

$K_4 = 0,821$; $K_5 = 2,844$; $K_6 = -1,637$.

После этого рассчитывали вероятность развития МС (p) по формуле:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z},$$

где z – значение регрессионного уравнения, $e = 2,718$.

Если значение вероятности (p) **больше или равно 0,388**, то прогнозируют высокий риск развития МС; если **меньше 0,388** – низкий риск.

Полученные показатели превосходят эффективность ранее опубликованных прогностических алгоритмов [12, 13], что обусловлено учётом генетических маркеров, специфичных для HCV-ассоциированных метаболических нарушений. Предлагаемый способ прогнозирования целесообразно показать на следующем клиническом примере.

Клинический пример

У пациента И. с ХГС, 42 лет, для выявления риска развития МС определены следующие

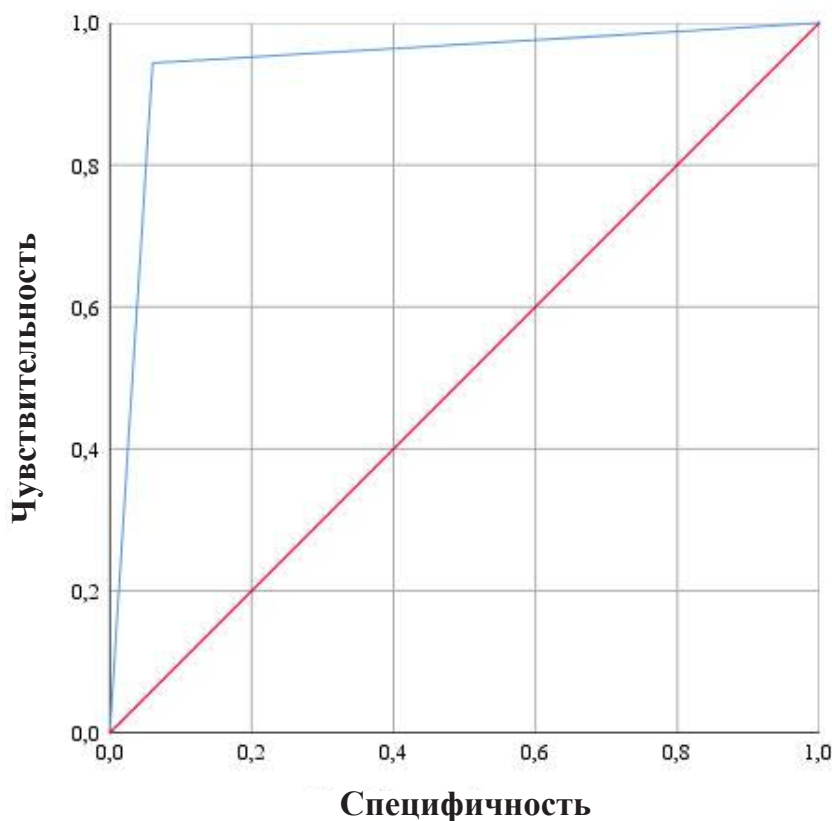


Рис. ROC-кривая для многофакторной модели зависимости развития метаболического синдрома при хроническом гепатите С

щие показатели: ИМТ – 30,4 кг/м²; наличие АГ (АД – 145/90 мм рт. ст.) – присвоено значение «1»; уровень ЛПНП – 3,9 ммоль/л; концентрация глюкозы в крови – 8 ммоль/л; определен генотип СС гена LPL S447X – присвоено значение «1»; определен генотип QR гена PON1 Q192R – присвоено значение «1».

Затем рассчитали Z как классификационное значение уравнения регрессии по формуле:

$$Z = -29,797 + 0,620 \times 30,4 + 3,671 \times 1 + 1,499 \times 3,9 + 0,821 \times 8 + 2,844 \times 1 + (-1,637) \times 1 = 6,3431.$$

После этого рассчитали вероятность развития МС (p) по формуле:

$$p = \frac{e^Z}{1+e^Z}, \text{ где } e = 2,718 \quad p = \frac{2,718^{6,3431}}{1+2,718^{6,3431}} 0,99$$

$p = 0,99$ соответствует высокому риску развития МС у пациента И. с ХГС.

Таким образом, на основании клинических критериев у данного пациента был диагностирован МС.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и валидирован новый многофакторный прогностический алгоритм, позволяющий с высокой точностью ($AUC = 0,942$) оценивать вероятность развития метаболи-

ческого синдрома у пациентов с хроническим гепатитом С на основе сочетания антропометрических (индекс массы тела), клинических (наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа), биохимических (уровни ЛПНП и глюкозы в крови) и молекулярно-генетических параметров (генотипы СС гена LPL (S447X) и QR гена PON1 (Q192R)). Предложенная модель превосходит существующие аналоги по прогностической способности, чувствительности и специфичности, а также обеспечивает индивидуальный количественный расчёт риска, что принципиально отличает её от ранее зарегистрированных способов, дающих лишь ранговую или бинарную оценку. По нашему мнению, применение данного алгоритма в формате программного продукта позволит существенно уменьшить и сэкономить время врача дневного стационара и на амбулаторном приеме диспансерных больных.

2. Полученные результаты защищены патентом РФ на изобретение № 2862798, что подтверждает их новизну и практическую значимость. Дальнейшие исследования предполагают расширение выборки и оценку эффективности алгоритма в проспективном наблюдении с учётом динамики метаболических показателей после эрадикации вируса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore G. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:553-562. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>.
2. World Health Organization (WHO) Hepatitis C. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (доступ 29.07.2026).
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;Apr1;77(4):1335-1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Москва, 2023. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/met_sindrom/ (дата обращения: 29.07.2026).
5. Pandya PK, Shah P, Callahan P et al. Metabolic syndrome in veterans with chronic HCV-infection correlates with NAFLD activity score. *Gastroenterology*. 2006;130(2):A-284.
6. Grigorescu M, Radu C, Crişan D et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and adiponectin level in patients with chronic hepatitis C. *J. Gastrointest Liver Dis*. 2008;17(2):147-154.
7. Salem ABS. Prevalence of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C (CHC), Aden. *Middle East J of Family Med*. 2010;8(1):12-15.
8. Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Басина В.В. и др. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С. *Медицинский алфавит*. 2021;1:66-70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-66-70>.
9. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(5):783-789. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.009>.

10. Fahed G, Aoun L, Zerdan BM et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
11. Пат. 2684524. Способ прогнозирования развития метаболического синдрома у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, Российская Федерация, № 2018118760. Новикова А.Ф., Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Попова Л.Л., Суздальцев А.А., Константинова Е.А., заявл. 21.05.2018; опубл. 09.04.2019. Бюл. 10.
12. Пат. 2633931. Способ прогнозирования метаболического синдрома у больных хронической обструктивной болезнью легких, Российская Федерация. № 2016150343. Танченко О.А., Нарышкина С.В.; заявл. 20.12.2016; опубл. 19.17.2017. Бюл. 29.
13. Пат. 2530770. Способ прогнозирования риска метаболического синдрома, Российская Федерация, № 2013141675/14. Гвозденко Т.А., Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.В.; заявл. 10.09.2013; опубл. 10.10.2014. Бюл. 28
14. Пат. 2862798. Способ прогнозирования развития метаболического синдрома при хроническом гепатите С, Российская Федерация, № 2025115783. Коклюшкина А.А., Ситников И.Г., Бохонов М.С.; заявл. 09.06.2025; опубл. 26.05.2026. Бюл. 15.
15. Коклюшкина А.А., Бохонов М.С., Ситников И.Г., Розина В.Л. Значение мутаций генов в развитии метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2025;30(2):12-18. https://doi:10.52246/1606-8157_2025_30_2_12.