
Клиническая медицина

УДК 616.36-002:616-008.9

DOI 10.52246/1606-8157_2025_30_2_12

ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А. А. Коклюшкина*, nasya.koklyushkina.93@mail.ru,
М. С. Бохонов, кандидат медицинских наук, MSBohanov@mail.ru,
И. Г. Ситников, доктор медицинских наук, sitnikov@ysmu.ru,
В. Л. Розина, кандидат медицинских наук, rvi090791@gmail.com

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

РЕЗЮМЕ *Цель* – выявить клинико-лабораторные и генетические особенности у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с метаболическими нарушениями.

Материал и методы. На базе ГБУЗ ЯО «Областная инфекционная клиническая больница» был обследован 201 пациент в возрасте от 18 до 60 лет. Выполнен сбор анамнестических данных, проведены антропометрические измерения. Диагноз гепатита С верифицирован на основании выявления спектра антител (a-corr, a-NS3, a-NS4, a-NS-5) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе клинико-диагностической лаборатории Института фармации ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ Минздрава России. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе iCycler iQ5 (BioRad) с комплектом реагентов SNP-экспресс-PB. Были изучены полиморфизмы генов: APOE Leu28Pro, LPL S447X и FTO A23525T. Всем больным проведено ультразвуковое исследование печени, определялось наличие фиброза печени (ФП) с помощью аппарата FibroScan 502.

Результаты и обсуждение. Согласно критериям включения в исследование больные были разделены на группы: первая (основная) – 161 пациент с ХГС и метаболическим синдромом (МС) и вторая (группа сравнения) – 40 обследованных с ХГС без МС. Установлены прямые корреляционные связи между наличием у пациентов мутаций генов LPL S447X и FTO A23525T и высокой степенью активности гепатита, стадиями ФП F3-F4, дислипидемией и выраженностью компонентов МС.

Заключение. Метаболические нарушения значительно утяжеляют течение HCV-инфекции и достоверно чаще ассоциируются с прогрессированием ФП.

Ключевые слова: хронический гепатит С, метаболический синдром, липидный обмен, фиброз печени, ген LPL, ген FTO.

THE IMPORTANCE OF GENE MUTATIONS IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

A. A. Koklyushkina, M. S. Bohonov, I. G. Sitnikov, V. L. Rozina

ABSTRACT *Objective* – to identify clinical, laboratory and genetic features of chronic hepatitis C (CHC) patients with metabolic disorders.

Material and Methods. 201 patients aged from 18 to 60 years old were examined in the State Budgetary Institution 'Regional Infectious Clinical Hospital' of Yaroslavl region. Anamnestic data were collected, anthropometric measurements being performed. The diagnosis of hepatitis C was verified through the detection of antibody spectrum (a-cor, a-NS3, a-NS4, a-NS-5) in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and HCV RNA by polymerase chain reaction (PCR). The clinical diagnostic laboratory of the Institute of Pharmacy of FSBI HE Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia carried out the molecular genetic study. Gene polymorphisms were tested by real-time PCR on iCycler iQ5 (BioRad) with SNP-express-RV reagent kit, polymorphisms of the genes APOE Leu-28Pro, LPL S447X and FTO A23525T were studied. All patients underwent ultrasound examination of the liver, FibroScan 502 device helping to reveal the hepatic fibrosis (HF).

Results and Discussion. The patients were divided into groups according to the inclusion criteria: the first (main) group involved 161 patients with CHC with metabolic syndrome (MS), 40 patients with CHC without MS being in the second, comparison group. The availability of LPL S447X and FTO A23525T gene mutations in patients resulted in high degree of hepatitis activity, stages of FP F3-F4, dyslipidaemia and severity of MS components, direct correlations between them being revealed.

Conclusion. Metabolic disorders significantly worsen the course of HCV infection and are significantly more often associated with the progression of FP.

Keywords: chronic hepatitis C, metabolic syndrome, lipid metabolism, liver fibrosis, LPL gene, FTO gene.

Хронический гепатит С представляет собой значимую медицинскую и социальную проблему. По данным Всемирной организации здравоохранения, вирус гепатита С является одной из основных причин развития хронических заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1–4].

НСV-инфекция рассматривается как системное заболевание. Внепеченочные проявления включают: нарушение метаболизма глюкозы и липидов, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), лимфопролиферативные нарушения. Резистентность к инсулину – центральное звено патогенеза МС при ХГС [5].

В последние годы наблюдается растущая взаимосвязь между НCV-инфекцией и МС. Распространенность гепатита С среди пациентов с диабетом выше, чем в общей популяции [6]. Исследования показывают, что метаболические нарушения могут усугублять течение ХГС, увеличивая риск прогрессирования заболевания и развития ФП [7].

Патогенез МС включает в себя множество генетических и приобретенных факторов. В литературе имеется информация о генах, влияющих на метаболизм липидов и липопротеинов, которые служат предикторами развития МС [8, 9]. Роль генетического полиморфизма изучена недостаточно. Важно отметить, что мутации в генах

оказывают воздействие на метаболический профиль пациентов [10].

Таким образом, изучение взаимосвязи ХГС и МС является актуальным, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов.

Цель настоящего исследования – выявить клинико-лабораторные и генетические особенности у больных ХГС с метаболическими нарушениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ ЯО «Областная инфекционная клиническая больница» был обследован 201 пациент в возрасте от 18 до 60 лет. Выполнен сбор анамнестических данных, проведены антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии, индекс массы тела). Диагноз ХГС выставлен на основании выявления спектра антител (a-cor, a-NS3, a-NS4, a-NS-5) в сыворотке крови методом ИФА, а также РНК НCV с помощью ПЦР. Наличие антител к НCV устанавливали с помощью тест-систем ИФА производства НПО «Диагностические системы» (Россия) на комплексе оборудования фирмы Тесап (Австрия). РНК НCV в плазме крови определяли при помощи амплификатора DT-322 фирмы «ДНК-Технология» (Россия) в режиме real time. Всем пациентам выполнено генотипирование с помощью тест-системы

«АмплиСенс HCV-генотип-FL» (Россия). Анализ биохимического состава крови включал в себя измерение уровня билирубина и его фракций, тимоловой пробы и сулемового титра, определение активности ферментов: аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), концентрации общего белка, а также липидограмму/липидный профиль (уровень общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)) и содержание глюкозы.

Для диагностики МС использовались следующие признаки: наличие абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) у женщин – более 80 см и у мужчин – более 94 см); уровень АД – выше 130/85 мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии 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 глюкозы – $\geq 5,55$ ммоль/л, наличие сахароснижающей терапии, СД 2-го типа).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе клинико-диагностической лаборатории Института фармации ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из венозной крови. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе iCycler iQ5 (BioRad) с комплектом реагентов SNP-экспресс-РВ. Были изучены полиморфизмы генов: APOE Leu28Pro, LPL S447X и FTO A23525T.

Ультразвуковое исследование по стандартным методикам проводилось на аппарате Mindray (Китай), ФП диагностировался с помощью аппарата FibroScan 502 (Echosens) с оценкой стадии по шкале METAVIR: F0 (фиброз отсутствует) – $< 5,8$ кПа, F1 (минимальный фиброз) – $5,9$ – $7,2$ кПа, F2 (умеренный фиброз) – $7,3$ – $9,5$ кПа, F3 (выраженный фиброз) – $9,6$ – $12,0$ кПа, F4 (цирроз) – $> 12,0$ кПа.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics (version 21) и Statistica (version 64). Оценка влияния генов на клинические и лабораторные показатели проводилась с помощью

U-критерия Манна – Уитни, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Сила связи интерпретировалась по шкале Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 120 (59,7 %) мужчин и 81 (40,3 %) женщина. Наиболее уязвимыми оказались пациенты в возрасте от 41 до 50 лет (47,2 %; $p < 0,05$). Самыми молодыми были лица от 18 до 30 лет (3,4 %; $p < 0,05$). Согласно критериям включения в исследование больные разделены на группы: первая (основная) – 161 больной ХГС с МС, вторая (группа сравнения) – 40 пациентов с ХГС без МС.

При поступлении в стационар основные жалобы представлены астеновегетативным (87,5 %) и диспепсическим (80,8 %) синдромами, изменениями в деятельности сердца (30,4 %) и эндокринной системы (29,8 %). Желтуха кожных покровов и склер отмечалась у 22,2 % пациентов. При пальпации гепатомегалия фиксировалась у 81,6 %, печень была умеренно плотной консистенции.

У лиц с МС средние значения индекса массы тела (ИМТ) были выше – $30,7 \pm 6,75$ кг/м², чем у пациентов без МС – $25,2 \pm 2,8$ кг/м². ОТ больных соответствовала критериям включения с преобладанием в первой группе 100 ± 17 против 84 ± 19 см. Пациенты первой группы также чаще предъявляли жалобы на состояние своего здоровья (табл. 1).

При клиническом обследовании желтушность кожи чаще определялась у больных второй группы, чем у лиц первой (70 и 54 % соответственно), сопутствующие заболевания эндокринной системы также более часто регистрировались у пациентов второй группы (35 и 29,8 %), а гепатомегалия, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы чаще определялись у лиц первой группы.

Анализ лабораторных данных показал, что для больных ХГС с МС характерны существенные изменения содержания в крови: печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), тимоловой и сулемовой проб, глюкозы и ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП по сравнению с таковыми у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Стоит отметить, что значения ЩФ, общего белка, ГГТП достоверных различий в сравниваемых группах не имели ($p > 0,05$) (табл. 2).

Ключевой биохимический показатель активности гепатита – уровень АЛТ в крови. У больных основной группы отмечалось преобладание высокой – у 24 (12 %) пациентов и умеренной – у 42 (21 %) степени активности гепатита, при этом в группе сравнения существенно чаще регистрировались минимальная – у 30 (75 %) и низкая – у 6 (15 %) больных степени активности.

В результате исследования отмечено преобладание 1-го и 3-го генотипов вируса (рис. 1).

При проведении ультразвукового исследования печени и желчевыводящих путей выявлена диффузная неоднородность структуры печени за счет участков очагового повышения и понижения эхогенности у 188 (93,5 %) больных. Чаще определялся мелко- и среднезернистый тип эхогенности. Признаки дискинезии желчевыводящих путей наблюдались у 52 (25,8 %) обследованных.

Наибольший интерес представляют сведения о степени выраженности ФП у пациентов (рис. 2). У больных ХГС в сочетании с МС продвинутая стадия (>F2) ФП по METAVIR регистрировалась в 74,5 % случаев ($p < 0,001$).

Генотип вируса оказывает влияние на темпы развития ФП [11–13]. 3-й генотип ФП (>F2-F3) регистрировался в 80,2 % случаев, а 1-й генотип ФП – в 65,2 % (табл. 3).

На следующем этапе исследования проведена оценка частоты встречаемости генов (LPL S447X, FTO A23525T, APOE Leu28Pro) и их вариантов, по нашему мнению, оказывающих влияние на выраженность МС при ХГС (табл. 4).

У больных первой группы достоверно чаще встречалась нормотипия, а у лиц второй – гетерозигота по гену LPL S447X ($p < 0,001$). По гену APOE Leu 28Pro достоверных различий между сравниваемыми группами не получено. В свою

Таблица 1. Жалобы, предъявляемые пациентами с хроническим гепатитом С

Показатель	Первая группа n = 161	Вторая группа n = 40	p
	абс./%		
Эмоциональная неустойчивость	41 (25,5)*	19 (47,5)	0,006
Утомляемость	77 (47,8)*	11 (27,5)	0,020
Нарушение сна	31 (19,3)	10 (25)	0,420
Потливость	35 (21,7)	10 (25)	0,658
Боли в животе	61 (37,9)	20 (50)	0,162
Тяжесть в правом подреберье	125 (77,6)	34 (85)	0,305
Вздутие	13 (8,1)	7 (17,5)	0,083
Тошнота	21 (13)	2 (5)	0,264
Отрыжка	14 (8,7)*	9 (22,5)	0,024
Непереносимость жирной пищи	72 (44,7)	24 (60)	0,083

Примечание: * – статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

Таблица 2. Биохимические показатели крови у обследованных пациентов

Показатель	Первая группа n = 161	Вторая группа n = 40	p
АСТ, Ед/л	135,3 (56,85–241,3)	43,15 (27,55–97,7)	<0,001
АЛТ, Ед/л	138,7 (66,3–249,65)	61,85 (29,3–118,6)	<0,001
ЩФ, Ед/л	131,8 (119–171,2)	145,6 (125–218,7)	0,018
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (4,3–8,2)	4,25 (3,725–5,45)	<0,001
ОХ, ммоль/л	5,96 (5,3–6,7)	4,89 (4,87–5,8)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,83 (0,54–1,3)	1,25 (0,95–1,45)	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	4,2 (3,4–4,9)	3 (2,87–3,87)	<0,001
ЛОНП, ммоль/л	2,12 (1,8–2,64)	0,95 (0,94–1,98)	<0,001

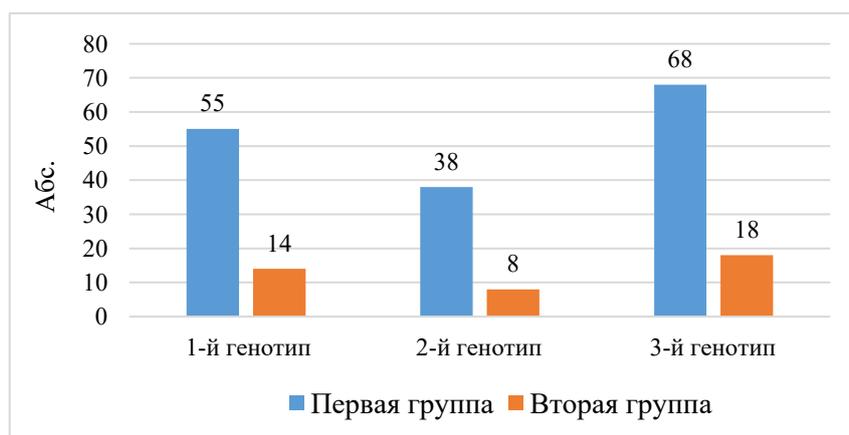


Рис. 1. Распределение генотипов вируса у больных хроническим гепатитом С по группам

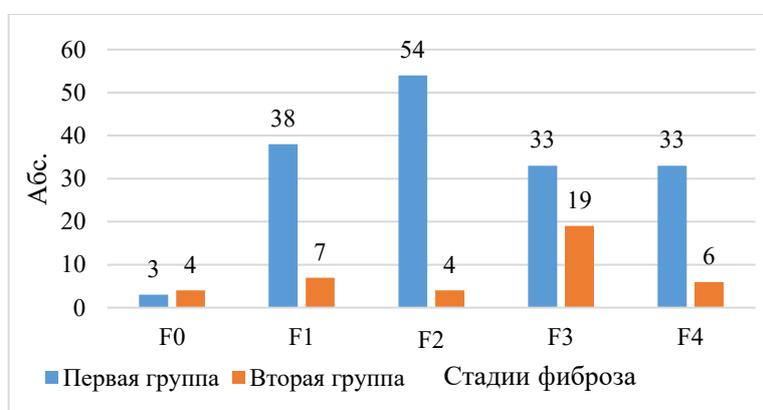


Рис. 2. Стадии фиброза печени у пациентов в сравниваемых группах

Таблица 3. Частота фиброза печени у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса

Генотип	Фиброз печени (по METAVIR)					
	F0-F1		F2		F3-F4	
	абс	%	абс	%	абс	%
1-й	24	34,7	19*	27,5	26	37,8
2-й	11	24	23*	50	12*	26
3-й	17	19,8	16*	18,6	53*	61,6

Примечание: * – статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

очередь мутация гена FTO A23525T регистрировалась у пациентов с ХГС и МС чаще, чем у больных без МС ($p < 0,05$).

Для оценки влияния вариантов генов на клинико-лабораторные и инструментальные показатели проведен дисперсионный анализ ANOVA. Выявлены достоверные различия в выделении вариантов генов LPL S447X и FTO A23525T как ключевых факторов.

В отличие от гетерозиготного состояния, наличие мутации гена LPL S447X или его нормотипии статистически значимо увеличивает риск развития составляющих МС: увеличение ОТ, наличие артериальной гипертензии и СД 2-го типа ($p < 0,05$). Отмечается достоверное воздействие мутации на прогрессирование ФП и развитие дислипидемии ($p < 0,05$).

В свою очередь ген FTO A23525T является фактором, влияющим на биохимическую степень

Таблица 4. Полиморфизм генов APOE, LPL и FTO у больных хроническим гепатитом С

Ген		Первая группа n = 161		Вторая группа n = 40	
		абс.	%	абс.	%
LPL S447X	норма	97	60,2**	10	25
	гетерозигота	36	22,4	29	72,5**
	мутация	28	17,4*	1	2,5
FTO A23525T	норма	38	23,6	13	32,5
	гетерозигота	73	45,3	23	57,5
	мутация	50	31,1*	4	10
APOE Leu28Pro	норма	145	90	38	95
	гетерозигота	9	5,6	6	15
	мутация	2	1,24	1	2,5

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

активности ХГС, стадию ФП и наличие компонентов МС. При мутации в данном гене достоверно значимо возрастают показатели трансаминаз и выраженность ФП (F3, F4), ИМТ и ОТ, наличие СД 2-го типа ($p < 0,05$).

Необходимо подчеркнуть взаимосвязь мутации исследуемых генов и генотипа гепатита С: ген FTO A23525T определяется как фактор для 3-го генотипа ($p < 0,05$), а у LPL S447X как фактор для 2-го генотипа ($p < 0,001$), что требует дальнейшего изучения.

С целью определения взаимосвязи изучаемых клинико-лабораторных данных был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), сила связи между значениями интерпретировалась по шкале Чеддока.

Установлены сильные прямые корреляции между высокой степенью активности гепатита, стадиями ФП F3-F4 и выраженностью компонентов МС. При анализе корреляции генов с признаками МС у мутации в LPL S447X и FTO A23525T отмечена прямая положительная сильная связь с ИМТ ($r = -0,25$), артериальной гипертензией ($r = -0,32$), СД 2-го типа ($r = -0,25$) и дислипидемией ($r = -0,38$).

Наличие мутации в гене FTO (A23525T) демонстрирует выраженную, прямо пропорциональную и значимую корреляцию с повышенной активностью гепатита и продвинутыми стадиями ФП, а именно, F3 и F4 ($r = -0,23$ и $0,37$ соответственно).

ВЫВОДЫ

1. При обследовании 201 пациента с ХГС выявлена высокая частота МС (в 80,1 % случаев). В генезе МС в наших наблюдениях может обсуждаться взаимодействие факторов вируса, а также вариантов генов.
2. У больных ХГС с МС имеется ряд особенностей. В клинической картине выражены астеновегетативный (в 87,5 % случаев) и диспепсический (в 80,8 %) синдромы, фиксируются высокие показатели ИМТ и ОТ, чаще встречаются артериальная гипертензия и СД 2-го типа. Преобладает высокая (в 12 % случаев) и умеренная (в 21 %) степени активности гепатита, прогрессирующий ФП (>F2).
3. Установлены прямые корреляционные связи между наличием у пациентов мутаций генов LPL S447X и FTO A23525T и высокой степенью активности гепатита, стадиями ФП F3-F4 и выраженностью компонентов МС.
4. Исходя из результатов исследования можно утверждать, что метаболические нарушения значительно утяжеляют течение HCV-инфекции и достоверно чаще ассоциируются с прогрессированием ФП. Это требует персонализированного подхода к данной категории больных для определения тактики их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Ré VE, Preciado MV, Valva P. Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):4018-4044. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4018>.
2. Krekulova L, Honzák R, Riley LW. Viral hepatitis C pandemic: Challenges and threats to its elimination. *J Viral Hepat.* 2021;28(5):694-698. <https://doi.org/10.1111/jvh.13480>.
3. Чуланов В.П., Городин В.Н., Сагалова О.И., Иванова М.Р., Кравченко И.Э., Симакова А.И., Трагира И.Н., Хабудаев В.А., Эсауленко Е.В., Шестакова И.В. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии. *Инфекционные болезни.* 2021;19(4):52-63. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-4-52-63>.
4. Дудник О.В., Орлова С.Н., Киселева Д.В., Чикин А.Н., Филиппов Е.Н. Современные возможности противовирусной терапии хронического гепатита С. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2025;30(1):59-61. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2025_30_1_59.
5. Chaudhari R, Fouda S, Sainu A, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2021;27(13):1267-1282. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i13.1267>.
6. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, Szklo M, Thomas DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(1):50-56. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50291>.
7. Tsai PS, Cheng YM, Wang CC, Kao JH. The impact of concomitant hepatitis C virus infection on liver and cardiovascular risks in patients with metabolic-associated fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023;35(11):1278-1283. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002558>.
8. 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>.
9. Fahed G, Aoun L, Zerdan BM, Allam S, Bouferaa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
10. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Govaere MM, Tiniakos O, Burt D, Bedossa AD, Palmer P, Liu J, Aithal YL, Allison GP, Yki-Järvinen M, Vacca H, Dufour M, Invernizzi JF, Prati P, Ekstedt D, Kechagias M, Francque S. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol.* 2020;73(3), 505-515. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.028>.
11. Probst A, Dang T, Bochud M. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepatol.* 2011;18(11):745-759. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x>.
12. Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А. Клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вируса гепатита С в зависимости от выраженности фиброза печени. *Доктор.Ру.* 2023;22(2):32-38. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-32-38>.
13. Патлусов Е.П., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С. *РМЖ.* 2019;10:7-11.