

Мочевая кислота как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с артериальной гипертензией

М.Е. Стаценко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

А.М. Стрельцова, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>, nastyc03@mail.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Введение. В настоящее время повышение уровня мочевой кислоты (МК) рассматривается как независимый фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, инсулино-резистентность, характерные для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), могут представлять собой возможные механизмы связи между развитием гиперурикемии и НАЖБП.

Цель. Уточнить значение и характер связи между увеличением уровня концентрации мочевой кислоты и развитием НАЖБП, а также оценить связь МК и риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и НАЖБП.

Материалы и методы. Проведено поперечное сравнительное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов, в возрасте от 45 до 65 лет с АГ 1–2-й ст., 1–2-й стадии (с НАЖБП (FLI > 60) и без нее). При осмотре осуществляли клиническое обследование: анализ данных анамнеза, антропометрия. Также анализировали липиды, мочевую кислоту в плазме крови.

Результаты. В группе коморбидных пациентов было значимо больше больных с превышением референсных значений уровня МК в плазме крови (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,08–4,71). ROC-анализ показал, что при МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП. Индекс МК/Кр у пациентов с АГ и НАЖБП был статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы. Увеличение индекса МК/Кр на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза (95% ДИ: 1,11–2,13). Также рост концентрации уровня МК на 1 мкмоль/л повышают шансы увеличения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6%.

Выводы. При МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП в изучаемой группе. Рост индекса МК/креатинин на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза. Кроме того, увеличение концентрации МК в плазме крови на 1 мкмоль/л повышают шансы роста 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6% у пациентов с АГ и НАЖБП.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, FLI, индекс МК/креатинин, метаболический синдром

Благодарности. Работа была поддержана грантом молодых ученых ВолГМУ, приказ 29-КО от 02.06.2020.

Для цитирования: Стаценко МЕ, Стрельцова АМ. Мочевая кислота как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2023;17(16):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Uric acid as a predictor of the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension

Mikhail E. Statsenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

Anastasia M. Streltsova, <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>, nastyc03@mail.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. Currently, increased uric acid (UA) levels are considered an independent risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease. Oxidative stress, chronic systemic inflammation, and insulin resistance characteristic of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) may represent possible mechanisms for the association between the development of hyperuricemia and NAFLD.

Aim. To clarify the meaning and nature of the relationship between an increase in the level of UA concentration and the development of NAFLD, as well as to evaluate the relationship between uric acid and the risk of cardiovascular complications in patients with hypertension and NAFLD.

Materials and methods. A cross-sectional comparative study was conducted, which involved 120 patients aged from 45 to 65 with hypertension of 1–2 degrees, 1–2 stages (with and without NAFLD (FLI > 60)). During the examination, a clinical examination was carried out: analysis of anamnesis data, anthropometry. Lipids and uric acid in blood plasma were also analyzed.

Results. In the group of comorbid patients, there were significantly more patients with excess of the reference values of UA levels in the blood plasma (OR = 2.25; 95% CI 1.08–4.71). ROC analysis showed that with an uric acid level of 369.5 $\mu\text{mol/L}$, a high risk of developing NAFLD is predicted. The UA/Cr index in patients with hypertension and NAFLD was statistically significantly higher than in patients in the control group. Increase in the MK/Kr index by 1 USD increases the chances of developing NAFLD by 1.54 times (95% CI: 1.11–2.13). Also, an increase in the concentration of sUA level by 1 $\mu\text{mol/L}$ increases the chances of an increase in the 10-year risk of cardiovascular events to 5.0% or more by 0.6%.

Conclusions. With an uric acid level of 369.5 $\mu\text{mol/L}$, a high risk of developing NAFLD in the study group is predicted. Increase in UA/creatinine index by 1 USD increases the chances of developing NAFLD by 1.54 times. In addition, an increase in the concentration of sUA in the blood plasma by 1 $\mu\text{mol/L}$ increases the chances of an increase in the 10-year risk of cardiovascular events to 5.0% or more by 0.6% in patients with hypertension and NAFLD.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular risk, FLI, UA/creatinine index, metabolic syndrome

Acknowledgements: The work was supported by the VolSMU Young Scientist Grant, Order 29-KO of June 02, 2020

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM. Uric acid as a predictor of the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(16):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире среди всех возрастных групп [1, 2]. Согласно данным литературы, 25–30% взрослого населения планеты имеют НАЖБП, и ожидается дальнейшее увеличение количества пациентов с данной патологией, что может привести к росту развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы в данной популяции больных [3].

В настоящее время часть случаев НАЖБП рассматривается как компонент метаболического синдрома (МС) – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), т. к. она развивается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [4], но в популяции также встречаются случаи НАЖБП у пациентов без сопутствующих метаболических нарушений и ожирения [2]. До сих пор не ясна до конца роль отдельных компонентов МС в развитии и прогрессировании НАЖБП. Гиперурикемия (ГУ) (мочевая кислота (МК) > 350 (у женщин), > 420 (у мужчин) мкмоль/л) признана многочисленными исследованиями независимым фактором развития ССЗ, СД 2-го типа и МС [5–8], а уровень МК ассоциирован с риском развития данных заболеваний [9, 10].

Ряд ученых сходятся во мнении, что повышение уровня МК действует как независимый фактор риска НАЖБП и может использоваться в качестве индикатора для оценки риска развития НАЖБП [11–13], а распространенность НАЖБП увеличивается с увеличением концентрации МК [14]. Метаанализ 2017 г., включающий 11 исследований и 92 725 участников, также подтвердил данную связь [15].

Характерные для патогенеза НАЖБП оксидативный стресс, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность рассматриваются как возможные механизмы связи между развитием ГУ и НАЖБП, в т. ч. у пациентов без признаков МС [16]. Точные механизмы подобной связи требуют дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования было уточнить характер связи между увеличением уровня концентрации мочевой кислоты и развитием НАЖБП, а также оценить связь МК и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное сравнительное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с АГ 1–2-й ст., 1–2-й стадии (с НАЖБП (FLI > 60) и без нее). Из исследования были исключены пациенты с ранее перенесенным инсультом, инфарктом, а также с хроническими формами ишемической болезни сердца, с СД и преддиабетом, ХБП 3б и выше стадией, больные со вторичными гипертензиями, ожирением 2–3-й ст., алкогольными и вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени.

Ограничения исследования. Данное исследование одноцентровое, включает в себя небольшой объем выборки, в него не были включены пациенты с НАЖБП без сопутствующей АГ.

В основную группу были включены 60 больных с АГ и НАЖБП, в контрольную группу – 60 пациентов с АГ без НАЖБП. НАЖБП была диагностирована в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [2].

При осмотре осуществляли клиническое обследование: анализ данных анамнеза, оценку общего состояния, измерение «офисного» АД, подсчет ЧСС, анализ антропометрических параметров – роста, веса, ИМТ.

Структурное состояние печени оценивали при помощи ультразвукового исследования печени (Siemens Sonoline G50, Германия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала.

Для анализа липидного метаболизма проводили оценку общего холестерина и его фракций, триглицеридов. Общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и уровень триглицеридов (ТГ)

определяли унифицированным энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реагентов в сыворотке и плазме, произведенных ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург). Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: ЛПНП = ОХС – ХС-ЛПВП – ХС-ЛПОНП (ммоль/л), где ХС-ЛПОНП определялся по формуле: ХС-ЛПОНП = ТГ (ммоль/л)/2,2.

Мочевая кислота рассчитывалась по конечной точке реактивом производства ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия, г. Санкт-Петербург), унифицированным энзиматическим методом, реакцией Триндера. Анализ состава тела осуществлялся методом биоимпедансометрии с оценкой процентного содержания висцерального и подкожного жира на мониторе состава тела Omron Kadara Scan Body Composition с весами Omron BF508 (HBF-508-E) (Japan).

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ SPSS (IBM, USA). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей для описательной статистики применяли среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медиану $Me [Q25; Q75]$, где $Q25$ и $Q75$ – верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни (для количественных значений), точный критерий Фишера (для качественных переменных). Значимость взаимосвязи между количественными данными определяли с помощью корреляции, ROC-анализа и логистического анализа.

На всех этапах исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2008 г. и соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP). Все пациенты подписали информированное согласие на участие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 001/5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке основных клинко-демографических показателей группы сравнения были сопоставимы (табл. 1). Также группы не различались по частоте встречаемости, принятых на данный момент показателей метаболического синдрома – ОТ; увеличение уровня ХС ЛПНП, снижение уровня ХС ЛПВП (ОТ > 80 см (женщины) > 94 см (мужчины), $p = 0,057$; ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, $p = 0,581$; снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л – у мужчин; < 1,2 ммоль/л – у женщин, $p = 0,295$)) (табл. 2).

При оценке показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с АГ и НАЖБП статистически значимо выше ХС ЛПОНП ($p = 0,001$), ТГ ($p < 0,001$) и ниже ХС ЛПВП ($p = 0,006$), что говорит о неблагоприятном проатерогенном липидном профиле у данной категории пациентов (фенотипы IIb и III) [17].

По данным лабораторного скрининга у больных основной группы определено более высокое содержание МК,

● Таблица 1. Клинко-демографические показатели пациентов
● Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Переменная	1-я группа (АГ и НАЖБП) (n = 60)	2-я группа (АГ без НАЖБП) (n = 60)	p
Возраст			
• Средний возраст, лет $M \pm SD$	57,1 \pm 7,5	56,9 \pm 8,8	0,774
• 45–55 лет, n (%)	23 (38,3)	26 (43,3)	0,724
• 56–65 лет, n (%)	37 (61,7)	34 (56,7)	0,724
Пол			
• Женщины, n (%)	42 (70,0)	48 (80,0)	0,298
• Мужчины, n (%)	18 (30,0)	12 (20,0)	0,298
Курение, n (%)	15 (25,0)	17 (28,3)	0,841
ИМТ, кг/м ² , Me (IQR)	32,0 (30,1; 34,5)	26,8 (24,7; 29,4)	<0,001*
• 19,0–24,9 кг/м ² , n (%)	-	16 (26,7)	<0,001*
• 25,0–29,9 кг/м ² , n (%)	12 (20,0)	34 (56,7)	<0,001*
• 30,0–34,9 кг/м ² , n (%)	48 (80,0)	10 (16,6)	<0,001*
ОТ, см	106 (103; 112)	92,7 (80,8; 97,5)	0,006*
ОТ > 80 см (женщины) > 94 см (мужчины), n (%)	60 (100,0)	55 (91,6)	0,057
ОТ/ОБ \geq 0,9 у.е., n (%)	47 (78,3)	17 (28,3)	<0,001*
Подкожный жир, %, Me (IQR)	42,4 (33,4; 47,5)	30,4 (25,0; 38,6)	<0,001*
Висцеральный жир, %, Me (IQR)	12,5 (11,0; 15,0)	8,0 (6,0; 10,0)	<0,001*
Длительность АГ, лет, $M \pm SD$	9,1 \pm 3,5	8,7 \pm 3,2	0,276
• АГ 1-й стадии, n (%)	39 (65,0)	34 (56,7)	0,455
• АГ 2-й стадии, n (%)	21 (35,0)	26 (43,3)	0,455
• АГ 1-й ст., n (%)	25 (41,7)	21 (35,0)	0,574
• АГ 2-й ст., n (%)	35 (58,3)	39 (65,0)	0,574
«Офисное» САД, мм рт. ст.	155,6 (148,6; 164,4)	152,2 (144,1; 162,1)	0,582
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	93,0 (87,6; 95,0)	91,0 (89,5; 96,3)	0,914
ЧСС, мин ⁻¹	72,0 (66,4; 77,4)	74,0 (63,0; 78,4)	0,554
ПАД, мм рт. ст.	60,0 (54,0; 68,0)	61,0 (53,0; 68,0)	0,923

Примечание: *Статистически значимое различие ($p < 0,05$); ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД.

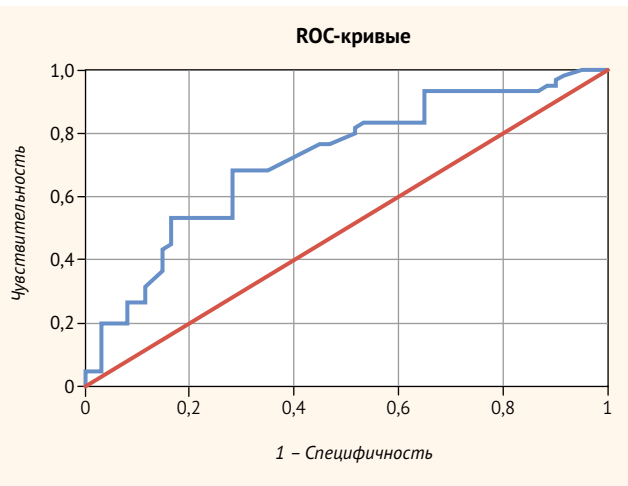
чем у пациентов контрольной группы (399,7 vs 333,3 мкмоль/л, $p < 0,001$). Также в группе коморбидных пациентов было значимо больше больных с превышением референсных значений уровня МК в плазме крови (ОШ = 2,25; 95% ДИ 1,08–4,71).

Проведенный ROC-анализ взаимосвязи прогноза развития НАЖБП и уровня МК представлен на рисунке. Площадь под ROC-кривой составила $0,716 \pm 0,047$ (95% ДИ: 0,623–0,808) (удовлетворительная информативность). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

При МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП в данных изучаемых группах. Чувствительность и специфичность метода составили 68,3% и 71,7% соответственно.

Определена достоверная прямая связь уровня МК с ХС ЛПОНП ($r_{xy} = 0,44$, $p < 0,001$) и ТГ ($r_{xy} = 0,59$, $p < 0,001$) и обратная значимая связь с уровнем ХС ЛПВП в плазме крови ($r_{xy} = -0,44$, $p < 0,001$).

- **Рисунок.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития НАЖБП от значения мочевого кислоты
- **Figure.** ROC curve of uric acid levels to predict the development of NAFLD



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

- **Таблица 2.** Показатели липидного, углеводного и пуринового обменов
- **Table 2.** Markers of lipid, carbohydrate and purine metabolism

Показатель	1-я группа (АГ + НАЖБП) (n = 60) Ме (IQR)	2-я группа (АГ) (n = 60) Ме (IQR)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 (4,8; 6,4)	5,6 (5,1; 6,7)	0,436
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,21; 1,61)	1,4 (1,21; 1,81)	0,006*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,1; 4,0)	3,0 (2,7; 3,9)	0,313
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,0 (0,82; 1,23)	0,9 (0,65; 1,06)	0,001*
ТГ, ммоль/л	2,27 (1,81; 2,63)	1,89 (1,43; 2,24)	<0,001*
ИА	3,1 (2,5; 4,1)	2,6 (1,9; 3,7)	0,047*
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,8; 6,0)	5,3 (4,8; 5,4)	0,092
МК, мкмоль/л	399,7 (357,3; 446,3)	333,3 (274,7; 389,8)	<0,001*
МК > 350 (у женщин), > 420 (у мужчин) мкмоль/л, n (%)	36 (60,0)	24 (40,0)	0,023*
Креатинин (мкмоль/л)	95,2 (79,3; 102,1)	88,5 (73,4; 103,1)	0,425

Примечание: *p < 0,05; ИА – индекс атерогенности; МК – мочевая кислота; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ТГ – триглицерид

В литературе активно обсуждается роль индекса МК/креатинин сыворотки крови (МК/Кр) – уровень мочевого кислоты зависит от функции почек, данный индекс рассматривается как маркер для прогнозирования развития НАЖБП [18]. Ожидаемо, что индекс МК/Кр в нашем исследовании у пациентов с АГ и НАЖБП был статистически значимо выше, чем у пациентов с АГ без сопутствующей НАЖБП (4,1 (3,71; 5,52) vs 3,7 (3,23; 4,34), p = 0,002).

В соответствии с данными литературы нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития НАЖБП в зависимости от значения индекса МК/Кр методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -1,81 + 0,43 * X_{\text{МК/Кр}} \quad (1),$$

где P – вероятность развития НАЖБП (%), МК/Кр – индекс МК/креатинин.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p = 0,006). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 8,3% факторов, определяющих дисперсию вероятности выявления НАЖБП. Увеличение индекса МК/Кр на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза (95% ДИ: 1,11–2,13).

Изменения пуринового обмена у пациентов с АГ и НАЖБП могли негативно сказаться на риске ССО. Зависимость высокого 10-летнего риска ССО от уровня МК описана в табл. 3.

Определена значимая зависимость высокого риска ССО от уровня мочевого кислоты. Вероятность высокого 5-летнего и 10-летнего риска ССО могут быть описаны уравнениями: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -3,64 + 1,38 * X_{\text{МК}}$, где p – вероятность повышения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более (%), $X_{\text{МК}}$ – уровень мочевого кислоты (мкмоль/л). Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель для 10-летнего риска ССО – 43,4% дисперсии вероятности повышения риска ССО до 5,0% и более. Рост концентрации уровня мочевого кислоты на 1 мкмоль/л повышает шансы увеличения 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование согласуется с данными литературы о более высоких значениях уровня МК у пациентов АГ с сопутствующей НАЖБП. Два крупных

- **Таблица 3.** Прогностическая модель зависимости 5-летнего и 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений от уровня мочевого кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и НАЖБП
- **Table 3.** Prognostic prediction model for the 5- and 10-year risk of cardiovascular events that accounts for the dependence between events and uric acid levels in patients with arterial hypertension and NAFLD

Риск ССО	Переменные в уравнении						
	Модель	B	SD	Вальд	p	Exp (B)	95% ДИ
10-летний риск ССО	Константа	-6,058	1,208	25,116	<0,001	0,003	
	Мочевая кислота	0,006	0,002	6,394	0,011	1,006	1,001–+1,010
	Константа	-3,740	0,971	14,828	<0,001	0,024	

метаанализа с включением 28 446 пациентов продемонстрировали повышенный риск развития НАЖБП как у мужчин (OR = 1,26, 95% ДИ 1,15–1,37, $p < 0,001$), так и у женщин (OR = 2,01, 95% ДИ 1,58–2,56, $p < 0,001$) с ГУ [19, 20]. Согласно данным литературы, повышение уровня МК может различными путями приводить к развитию резистентности к инсулину [21], сопровождаться увеличением цитотоксических веществ и продуктов перекисного окисления липидов в клетках печени [22]. Митохондриальный окислительный стресс путем ингибирования активности аконитазы в цикле трикарбоновых кислот приводит к снижению метаболизма лимонной кислоты, что способствует увеличению отложения и синтеза жира в клетках печени и может индуцировать экспрессию воспалительного комплекса NLRP3, что связано с накоплением липидов в гепатоцитах [23]. Кроме того, проведенный нами ROC-анализ показал высокий риск развития НАЖБП, по данным индекса FLI у пациентов с АГ и МК, равной 369,5 мкмоль/л и более независимо от пола. Положительная корреляция между индексом жировой дистрофии печени (FLI) и ГУ у взрослых также была показана в недавнем крупном исследовании 2023 г. (14 234 пациента), мужчины: ОШ 1,70; 95% ДИ: 1,58–1,83; женщины: 1,85; 95% ДИ: 1,73–1,98 [24].

Учитывая высокую распространенность НАЖБП во всем мире, растет потребность в неинвазивном, недорогом и эффективном скрининговом инструменте для прогнозирования развития у пациентов НАЖБП. Одним из таких инструментов может быть индекс МК/Кр сыворотки крови. МК является конечным продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов, и ее уровень поддерживается за счет баланса между продукцией и экскрецией МК – избыточная продукция МК или снижение ее экскреции могут привести к повышению уровня МК [25]. Поскольку на выведение МК в основном влияет функция почек, ожидаемо, что при нормальном почечном клиренсе значение МК в крови может точно отражать уровень именно эндогенной МК, что делает соотношение МК/Кр хорошим маркером ее оценки. Кроме того, некоторые исследователи указали, что индекс МК/Кр был более чувствителен, чем МК, в отношении развития МС у пациентов с диабетом и женщин в постменопаузе [26, 27]. D. Zhong et al. в 2022 г. в своей работе показали, что повышенные значения МК/Кр были тесно связаны с повышенным риском развития МС, и эта положительная связь сохранялась у людей с нормальным уровнем МК [28]. Также в недавнем исследовании значение индекса МК/Кр использовали в качестве биомаркера развития НАЖБП, и было продемонстрировано, что существует сильная связь между повышенным содержанием МК/Кр и наличием НАЖБП у взрослых по данным компьютерной томографии.

Как уровни МК, так и индекса МК/Кр были значительно выше у пациентов с НАЖБП, а риск развития НАЖБП был связан с увеличением МК/Кр сыворотки крови [18]. Также Y. Xing et al. в 2022 г. изучали связь между МК/Кр в сыворотке крови и риском развития НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и пришли к выводу, что данный индекс является независимым фактором риска развития НАЖБП. Более сильные корреляции были обнаружены у участников с индексом массы тела от 23 до 28 кг/м², HbA1C > 7% или женского пола [29].

Нами была предложена прогностическая модель для определения вероятности развития НАЖБП у пациентов с АГ, согласно которой рост МК/Кр на 1 у.е. увеличивает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза у данной категории больных.

Также нами была предложена прогностическая модель зависимости риска ССО от уровня МК у пациентов с АГ и НАЖБП. В литературе представлено несколько исследований, в которых доказана роль уровня МК в сыворотке крови в развитии ССО у пациентов с АГ [30]. Так, в исследовании RIUMA 1 720 пациентов с эссенциальной гипертензией наблюдались в среднем в течение 4 лет и были разделены на 4 группы в соответствии с кватертилями мочевой кислоты в сыворотке крови [31]. В этом исследовании фатальные сердечно-сосудистые события наблюдались в 0,41; 0,33; 0,38 и 1,23 на 100 человеко-лет в 4 группах, что свидетельствует о том, что повышенный уровень мочевой кислоты был маркером риска последующих сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертензией [31].

ВЫВОДЫ

Данное исследование показало, что у больных с АГ и НАЖБП статистически значимо чаще встречается ГУ по сравнению с пациентами с АГ без НАЖБП при равной частоте встречаемости метаболического синдрома. Также найдена достоверная зависимость между риском развития НАЖБП и уровнем МК сыворотки крови – при значении МК, равной 369,5 мкмоль/л, прогнозируется высокий риск развития НАЖБП в данной изучаемой группе. Увеличение индекса МК/креатинин на 1 у.е. повышает шансы развития НАЖБП в 1,54 раза, что подтверждает данные ряда исследований о возможном использовании этого индекса с целью прогноза развития НАЖБП. Кроме того, увеличение концентрации МК в плазме крови на 1 мкмоль/л повышают шансы роста 10-летнего риска ССО до 5,0% и более на 0,6% у пациентов с АГ и НАЖБП.



Поступила / Received 18.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.09.2023

Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

1. Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, Vesca CM, Toma MM, Bustea C et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
2. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российского общества

по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.

- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
3. Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis*. 2017;35(4):304–309. <https://doi.org/10.1159/000456580>.
4. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;213:4–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.110>.
5. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210–216. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d951e>.
6. Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2014;6(1):42–47. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12079>.
7. Choi H, Kim HC, Song BM, Park JH, Lee JM, Yoon DL et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: the Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:51–58. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.01.005>.
8. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C et al. Serum uric acid levels and risk of Metabolic Syndrome: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198–4207. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2527>.
9. Liu Y, Liu C, Shi X, Lin M, Yan B, Zeng X et al. Correlations of non-alcoholic fatty liver disease and serum uric acid with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults. *J Diabetes*. 2017;9(6):586–595. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12441>.
10. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Устинова МН, Тумаренко АВ, Свириденко ОЮ, Свириденко АО. Гиперурикемия как предиктор неалкогольной жировой болезни печени. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):19–24. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24>.
11. Statsenko ME, Turkina SV, Ustinova MN, Tumarenko AV, Sviridenko OYu, Sviridenko AO. Hyperuricemia as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24>.
12. Cai W, Wu X, Zhang B, Miao L, Sun YP, Zou Y, Yao H. Serum uric acid levels and nonalcoholic fatty liver disease in Uyghur and Han ethnic groups in northwestern China. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(8):617–622. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000800006>.
13. Hu Y, Li Q, Min R, Deng Y, Xu Y, Gao L. The association between serum uric acid and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus by gender: a cross-sectional study. *PeerJ*. 2021;9:e10691. <https://doi.org/10.7717/peerj.10691>.
14. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Устинова МН, Тумаренко АВ, Свириденко ОЮ, Свириденко АО. Роль гиперурикемии в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):33–42. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42>.
15. Statsenko ME, Turkina SV, Ustinova MN, Tumarenko AV, Sviridenko OYu, Sviridenko AO. The role of hyperuricemia in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):33–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42>.
16. Bao T, Ying ZY, Gong L, Du J, Ji G, Li Z et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in nonobese postmenopausal women: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020;10(1):10072. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66931-9>.
17. Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):136–147.
18. Sun Q, Zhang T, Manji L, Liu Y, Chang Q, Zhao Y et al. Association Between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2023;15:683–693. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S403314>.
19. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонova ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7–42. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
20. Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;38(1):7–42. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
21. Seo YB, Han AL. Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(2):70–75. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0086>.
22. Gong SL, Song JQ, Wang L, Zhang SQ, Wang YG. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(2):132–138. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000507>.
23. Wijarnpreecha K, Panjawanatanan P, Lekuthai N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Ungprasert P. Hyperuricaemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2017;37(6):906–918. <https://doi.org/10.1111/liv.13329>.
24. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447(4):707–714. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.080>.
25. Vacca M, Allison M, Griffin JL, Vidal-Puig A. Fatty acid and glucose sensors in hepatic lipid metabolism: implications in NAFLD. *Semin Liver Dis*. 2015;35(3):250–261. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562945>.
26. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol*. 2016;64(4):925–932. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.022>.
27. Yu C, Zhou X, Wang T, Zhu L, Zhou W, Bao H, Cheng X. Positive correlation between fatty liver index and hyperuricemia in hypertensive Chinese adults: a H-type hypertension registry study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1183666. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1183666>.
28. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:125–133. <https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2004>.
29. Moriyama K. The Association Between the Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Metabolic Syndrome, Liver Function, and Alcohol Intake in Healthy Japanese Subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(7):380–387. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0024>.
30. Kawamoto R, Ninomiya D, Akase T, Kikuchi A, Kasai Y, Kusonoki T et al. Serum Uric Acid to Creatinine Ratio Independently Predicts Incident Metabolic Syndrome Among Community-Dwelling Persons. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(2):81–89. <https://doi.org/10.1089/met.2018.0055>.
31. Zhong D, Liu D, Guo Y, Huang H, Li L, Wu F, Huang S. Association of the serum uric acid to creatinine ratio with metabolic syndrome in the middle age and older population in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1060442. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1060442>.
32. Xing Y, Chen J, Liu J, Song G, Ma H. Relationship Between Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio and the Risk of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:257–267. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S350468>.
33. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.12.013>.
34. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072–1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова
 Концепция и дизайн исследования – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова
 Написание текста – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова
 Сбор и обработка материала – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова
 Обзор литературы – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова
 Перевод на английский язык – А.М. Стрельцова
 Анализ материала – М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова
 Статистическая обработка – А.М. Стрельцова
 Редактирование – М.Е. Стаценко
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.Е. Стаценко

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova
Study concept and design – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova
Text development – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova
Collection and processing of material – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova
Literature review – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova
Translation into English – Anastasia M. Streltsova
Material analysis – Mikhail E. Statsenko, Anastasia M. Streltsova
Statistical processing – Anastasia M. Streltsova
Editing – Mikhail E. Statsenko
Approval of the final version of the article – Mikhail E. Statsenko

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru
Стрельцова Анастасия Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; nastyc03@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Head of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru
Anastasia M. Streltsova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; nastyc03@mail.ru