Доказательная гастроэнтерология
2024, Т. 13, №2, с. 36-42
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302136

Russian Journal of evidence-based Gastroenterology
2024, Vol. 13, No. 2, pp. 36-42
https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302136

# Мочевая кислота сыворотки крови — метаболический маркер неалкогольной жировой болезни печени

© А.С. КУЗНЕЦОВА, А.И. ДОЛГУШИНА, А.Ю. САВОЧКИНА, В.А. СУМЕРКИНА, Л.Р. ПЫХОВА, С.В. КУПРИЯНОВ, С.Б. МИХАЙЛОВА, В.В. ГЕНКЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования.** Оценить параметры углеводного, липидного, пуринового обмена у пациентов со стеатозом печени, а также установить предиктивную ценность уровня мочевой кислоты в отношении стеатоза печени.

**Материал и методы.** Лабораторными методами исследования у всех пациентов определяли стандартные параметры липидограммы, уровень гликированного гемоглобина, мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ MedCalc, а также IBM SPSS Statistics v.22. Наличие стеатоза печени оценивали по качественным ультразвуковым параметрам, а также с использованием полуколичественной ультразвуковой шкалы M. Hamaguchi и соавт. (2007).

**Результаты.** Участниками исследования стали 175 пациентов, медиана возраста 50 лет. У 56,0% участников выявлены абдоминальное ожирение и атеросклероз периферических артерий, сонных артерий — у 69,1% и артерий нижних конечностей — у 54,9%, артериальная гипертензия — у 35,4%. По данным логистического регрессионного анализа с поправкой на уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, гликированного гемоглобина, высокочувствительного С-реактивного белка, увеличение концентрации мочевой кислоты на 1 мкмоль/л ассоциировалось с увеличением отношения шансов наличия стеатоза печени в 1,049 (95% ДИ 1,002—1,099) раза ($p$=0,040), при этом данная ассоциация сохраняла значимость также с поправкой на пол и возраст пациентов (ОШ 1,068; 95% ДИ 1,000—1,140) ($p$=0,049). По результатам ROC-анализа, увеличение концентрации мочевой кислоты >292,5 мкмоль/л позволяет диагностировать наличие стеатоза печени с чувствительностью 54,3% и специфичностью 87,1%.

**Заключение.** В выборке пациентов в возрасте от 40 до 60 лет уровень мочевой кислоты может служить методом скрининга стеатоза печени. Концентрация мочевой кислоты >292,5 мкмоль/л позволяет диагностировать стеатоз печени с чувствительностью 54,3% и специфичностью 87,1%. Вероятность отсутствия стеатоза печени при концентрации мочевой кислоты <292,5 мкмоль/л составляет 99,5%.

***Ключевые слова:*** *мочевая кислота, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, ожирение, чувствительность, специфичность.*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**
Кузнецова А.С. — https://orcid.org/0000-0002-1136-7284
Долгушина А.И. — https://orcid.org/0000-0003-2569-1699
Савочкина А.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-0536-0924
Сумеркина В.А. — https://orcid.org/0000-0003-4842-0875
Пыхова Л.Р. — https://orcid.org/0000-0003-0658-7626
Куприянов С.В. — https://orcid.org/0000-0001-8141-5547
Михайлова С.Б. — https://orcid.org/0000-0002-1136-7284
Генкель В.В. — https://orcid.org/0000-0001-5902-3803
**Автор, ответственный за переписку:** Кузнецова А.С. — e-mail: kuzja321@mail.ru

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**
Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Савочкина А.Ю., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р., Куприянов С.В., Михайлова С.Б., Генкель В.В. Мочевая кислота сыворотки крови — метаболический маркер неалкогольной жировой болезни печени. *Доказательная гастроэнтерология.* 2024;13(2):36-42. https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302136

# Serum uric acid — a metabolic marker of non-alcoholic fatty liver disease

© A.S. KUZNETSOVA, A.I. DOLGUSHINA, A.YU. SAVOCHKINA, V.A. SUMERKINA, L.R. PYKHOVA, S.V. KUPRIYANOV, S.B. MIKHAILOVA, V.V. GENKEL

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**ABSTRACT**

**Objective.** To evaluate carbohydrate, lipid, and purine metabolism in liver steatosis patients and determine the predictive value of serum uric acid for this condition.

**Material and methods.** Laboratory tests for lipid profiles, glycated hemoglobin, uric acid, and high-sensitivity C-reactive protein were conducted for all patients. Data analysis utilized MedCalc and IBM SPSS Statistics v. 22, and liver steatosis was evaluated using qualitative and semi-quantitative ultrasound methods based on M. Hamaguchi et al. (2007).

**Results.** The study included 175 patients with a median age of 50 years. Of the participants, 56.0% had abdominal obesity and 35.4% had arterial hypertension. Peripheral atherosclerosis was detected in 69.1% of the carotid arteries and in 54.9% of the lower limb arteries. According to logistic regression analysis adjusted for levels of triglycerides, LDL-C, HDL-C, $Hb_{A1c}$, and CRP, an increase in uric acid by 1 μmol/L was associated with 1.049 (95% CI 1.002—1.099) times increase in the odds of having liver steatosis ($p$=0.040), with this association also remaining significant after adjusting for gender and age of the patients (OR 1.068; 95% CI 1.000—1.140) ($p$=0.049). ROC analysis showed that an increase of uric acid levels over 292.5 μmol/L diagnosed liver steatosis with 54.3% sensitivity and 87.1% specificity.

**Conclusion.** For patients aged 40 to 60 years, uric acid levels are a useful screening tool for liver steatosis. A level above 292.5 μmol/L diagnoses it with 54.3% sensitivity and 87.1% specificity, while a level below this threshold indicates a 99.5% probability of its absence.

***Keywords:*** *uric acid, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity, sensitivity and specificity.*

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
Kuznetsova A.S. — https://orcid.org/0000-0002-1136-7284
Dolgushina A.I. — https://orcid.org/0000-0003-2569-1699
Savochkina A.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-0536-0924
Sumerkina V.A. — https://orcid.org/0000-0003-4842-0875
Pykhova L.R. — https://orcid.org/0000-0003-0658-7626
Kupriyanov S.V. — https://orcid.org/0000-0001-8141-5547
Mikhailova S.B. — https://orcid.org/0000-0002-1136-7284
Genkel V.V. — https://orcid.org/0000-0001-5902-3803
**Corresponding author:** Kuznetsova A.S. — e-mail: kuzja321@mail.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Kuznetsova AS, Dolgushina AI, Savochkina AYu, Sumerkina VA, Pykhova LR, Kupriyanov SV, Mikhailova SB, Genkel VV. Serum uric acid — a metabolic marker of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(2):36-42. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302136

## Введение

Согласно последним эпидемиологическим данным, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее частых хронических заболеваний печени во всем мире. Распространенность НАЖБП составляет 31—46% в популяции [1, 2]. Традиционно НАЖБП принято рассматривать как компонент метаболического синдрома (МС) наряду с ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью. Считается, что у 90% пациентов с НАЖБП встречается один и более компонентов МС [3]. При этом одним из частых состояний, ассоциированных с НАЖБП, является гиперурикемия. Ряд авторов подчеркивают, что гиперурикемия может не только выступать в роли «ассоциированного состояния», но и быть самостоятельным фактором риска развития стеатоза печени. Так, в проспективном обсервационном исследовании C. Xu и соавт., проведенном с 2006 по 2009 г. в Китае ($n$=6890), развитие НАЖБП наблюдалось у 813 (11,8%) пациентов из числа участников с исходной гиперурикемией. Относительный риск (ОР) развития стеатоза печени у пациентов с гиперурикемией в данном исследовании составил от 1,18 (95% ДИ 0,91—1,54) до 1,50 (95% ДИ 1,18—1,92) в различных подгруппах с поправкой на пол и МС [4]. В метаанализе H. Yuan и соавт., посвященном оценке гиперурикемии как предиктора развития НАЖБП, результаты оценки 11 когортных исследований продемонстрировали линейную взаимосвязь между концентрацией мочевой кислоты и ОР развития НАЖБП, при этом повышение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл приводило к увеличению риска развития НАЖБП на 21% [5]. В то же время в кросс-секционном анализе A. Afzali и соавт., проведенном на когорте пациентов исследования NHANES I и охватывающем период наблюдения 12,9 года, пациенты с исходным уровнем мочевой кислоты >6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) имели более высокий риск госпитализации или смерти, связанной с циррозом печени (ОР 2,8; 95% ДИ 1,3—5,7), по сравнению с пациентами с исходным уровнем мочевой кислоты <4,8 мг/дл (286 мкмоль/л) и промежуточными значениями уровня мочевой кислоты 4,8—6,0 мг/дл (286—357 мкмоль/л) [6]. Ряд авторов подчеркивают связь мочевой кислоты с тяжестью стеатоза печени. Так, в работе R. Wang и соавт. показана положительная корреляция между отношением мочевой кислоты к креатинину и значениями контролируемого параметра затухания, оцененного на аппарате Fibroscan [7]. Увеличение отношения мочевой кислоты к креатинину на каждую 1 ассоциировалось с увеличением риска развития НАЖБП на 18,2% (ОР 1,182; 95% ДИ 1,066—1,311) ($p$=0,002) [8].

Несмотря на многочисленные исследования, в настоящее время остается дискуссионным вопрос о точной роли мочевой кислоты в патогенезе НАЖБП. Известно, что ультразвуковая диагностика в отношении легкой степени стеатоза печени имеет ограничения ввиду низкой внутри- и межоператорской воспроизводимости [9]. В связи с этим актуальными остаются поиск оптимальных лабораторных маркеров НАЖБП для своевременной диагностики легкой

степени стеатоза печени и оценка их диагностической эффективности. В качестве одного из таких биомаркеров предлагается рассматривать уровень мочевой кислоты сыворотки крови.

Цель исследования — оценить параметры углеводного, липидного, пуринового обмена у пациентов со стеатозом печени, а также установить предиктивную ценность уровня мочевой кислоты в отношении стеатоза печени.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 175 пациентов в возрасте от 40 до 60 лет. Всеми больными подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом (протокол заседания №10 от 27.10.18). Критериями невключения служили: острый период сердечно-сосудистых событий, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м$^2$ по CKD-EPI, выявленные злокачественные новообразования, цирроз печени, вирусные гепатиты.

Наличие стеатоза печени оценивали по качественным ультразвуковым параметрам (увеличение эхогенности ткани печени, размытие внутрипеченочных сосудов и затухание эхосигнала), а также с использованием полуколичественной ультразвуковой шкалы M. Hamaguchi и соавт. (2007), согласно которой наличие стеатоза печени определялось при сумме баллов ⩾2 [10].

Всем пациентам проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (АНК). Протокол ультразвукового исследования периферических артерий представлен нами ранее [11]. Измерение степени стенозирования артерий проводили по методу ECST (European Carotid Surgery Trial).

Лабораторными методами у всех пациентов определяли стандартные параметры липидограммы (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды), уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, уровень гликированного гемоглобина ($Нв_{A1c}$) и мочевой кислоты, концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

У всех пациентов проводили сбор жалоб и анамнеза, измерение стандартных антропометрических параметров (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии).

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ MedCalc («MedCalc Software Ltd», Бельгия), а также IBM SPSS Statistics v. 22 («IBM Corporation», США). Номинальные данные представлены в виде абсолютных частот и процентов. Сравнение номинальный данных проводилось с использованием критерия $\chi^2$ для таблиц сопряженности. Количественные данные представлены медианой с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Сравнение количественных данных двух независимых групп проведено с использованием критерия Манна—Уитни. Для оценки предиктивной ценности исследуемых параметров в отношении стеатоза печени использовали логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ). Для расчета пороговых значений изучаемых переменных проводили ROC-анализ.

## Результаты

Участниками исследования стали 175 пациентов, среди них мужчин — 72, женщин — 103. Медиана возраста составила 50 лет. У большинства (56,0%) участников исследования выявлены абдоминальное ожирение, атеросклероз периферических артерий: сонных артерий — у 69,1% и АНК — у 54,9%. Из факторов риска у 35,4% пациентов выявлена артериальная гипертензия, у 21,7% — курение **(табл. 1)**.

Все участники исследования разделены на две группы в зависимости от суммы баллов по шкале M. Hamaguchi и соавт. (2007). При сравнительном анализе двух групп установлено, что среди пациентов с суммой баллов по шкале M. Hamaguchi ⩾2 ($n$=96) чаще встречались пациенты с абдоминальным ожирением ($p$=0,0001), артериальной гипертензией ($p$=0,0001), атеросклерозом АНК ($p$=0,004), а также сочетанным атеросклерозом сонных артерий и АНК ($p$=0,011). У больных данной группы выявлены более высокие показатели триглицеридов ($p$=0,0001), мочевой кислоты ($p$=0,0001), гликированного гемоглобина ($p$=0,021) и более низкие значения ХС ЛПВП ($p$=0,042).

С целью определения предиктивной ценности различных лабораторных параметров липидного, углеводного обмена, а также пуринового обмена в отношении наличия стеатоза печени проведен логистический регрессионный анализ **(табл. 2, 3)**.

Согласно данным логистического регрессионного анализа с поправкой на уровни триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, $Нв_{A1c}$, вчСРБ, увеличение концентрации мочевой кислоты на 1 мкмоль/л ассоциировалось с увеличением ОШ наличия стеатоза печени в 1,049 (95% ДИ 1,002—1,099) раза ($p$=0,040), при этом данная ассоциация сохраняла значимость также с поправкой на пол и возраст пациентов (ОШ 1,068; 95% ДИ 1,000—1,140) ($p$=0,049).

Медиана уровня мочевой кислоты в исследуемой выборке пациентов составила 261 [198; 327] мкмоль/л. С целью установления потенциальной диагностической ценности уровня мочевой кислоты в отношении выявления стеатоза печени был проведен ROC-анализ **(рисунок, табл. 4)**.

По результатам ROC-анализа, увеличение концентрации мочевой кислоты >292,5 мкмоль/л по-

***Таблица 1.*** **Характеристика участников исследования**
***Table 1.*** **Characteristics of study participants**

| Показатель | Пациенты (*n*=175) | Оценка по шкале M. Hamaguchi, баллы | | *p*** |
|---|---|---|---|---|
| | | ⩽2 (*n*=79) | ⩾2 (*n*=96) | |
| Возраст, годы | 50,0 [44,0; 56,0] | 50,0 [45,0; 56,0] | 50,0 [44,0; 55,0] | 0,228 |
| Мужчины/женщины, *n* | 72/103 | 23/56 | 49/47 | 0,003 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 26,8 [23,4; 30,5] | 23,4 [22,0; 26,0] | 29,6 [26,9; 32,1] | 0,0001 |
| Ожирение, *n* (%) | 48 (27,4) | 4 (5,06) | 44 (45,8) | 0,0001 |
| Окружность талии, см | 84,0 [77,0; 98,0] | 78,0 [74,0; 83,0] | 97,0 [84,0; 104] | 0,0001 |
| Абдоминальное ожирение, *n* (%) | 98 (56,0) | 19 (24,1) | 79 (82,3) | 0,0001 |
| Курение, *n* (%) | 38 (21,7) | 15 (18,9) | 23 (23,9) | 0,427 |
| Ишемическая болезнь сердца, *n* (%) | 4 (2,29) | 1 (1,27) | 3 (3,13) | 0,413 |
| Артериальная гипертензия, *n* (%) | 62 (35,4) | 16 (20,3) | 46 (47,9) | 0,0001 |
| Сахарный диабет 2-го типа, *n* (%) | 3 (1,71) | 1 (1,27) | 2 (2,08) | 0,678 |
| Атеросклероз сонных артерий, *n* (%) | 121 (69,1) | 51 (64,6) | 70 (72,9) | 0,233 |
| Максимальный стеноз сонных артерий, % | 24,0 [0,00; 30,0] | 25,0 [0,00; 30,0] | 22,0 [0,00; 27,0] | 0,109 |
| Стеноз сонных артерий ⩾50%, *n* (%) | 5 (2,86) | 3 (3,79) | 2 (2,08) | 0,498 |
| Атеросклероз артерий нижних конечностей, *n* (%) | 96 (54,9) | 34 (43,0) | 62 (64,6) | 0,004 |
| Стеноз артерий нижних конечностей ⩾50%, *n* (%) | 1 (0,57) | 0 | 1 (1,04) | 0,363 |
| Максимальный стеноз артерий нижних конечностей, % | 30,0 [23,0; 35,0] | 30,0 [23,0; 35,0] | 30,0 [23,0; 33,0] | 0,690 |
| Сочетание атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей, *n* (%) | 76 (43,4) | 26 (32,9) | 50 (52,1) | 0,011 |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,91 [5,03; 6,58] | 5,75 [5,02; 6,43] | 6,06 [5,03; 6,62] | 0,201 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,15 [0,80; 1,70] | 1,00 [0,70; 1,40] | 1,30 [0,90; 2,10] | 0,0001 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,40 [1,16; 1,63] | 1,47 [1,19; 1,70] | 1,35 [1,10; 1,57] | 0,042 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,71 [2,94; 3,55] | 3,60 [2,91; 4,41] | 3,76 [2,98; 4,58] | 0,539 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 261 [198; 327] | 224 [172; 275] | 301 [222; 355] | 0,0001 |
| $Hв_{A1c}$,% | 5,66 [5,20; 6,05] | 5,57 [5,02; 5,82] | 5,80 [5,35; 6,20] | 0,021 |
| вчСРБ, мг/л | 1,90 [0,99; 5,92] | 2,18 [1,09; 2,81] | 1,74 [0,92; 3,10] | 0,633 |

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала — Me [ИИ], а также в виде абсолютных и относительных частот — *n* (%); *p*** — различия между группами в оценке по шкале M. Hamaguchi; ИМТ — индекс массы тела. Здесь и в **табл. 2, 3**: ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; $Hв_{A1c}$ — гликированный гемоглобин; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.
*Note. p*** — differences between Hamaguchi Score groups; ИМТ — body mass index; ХС ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; ХС ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol, $Hb_{A1c}$ — glycated hemoglobin, вчСРБ — high-sensitivity C-reactive protein.

***Таблица 2.*** **Данные логистического регрессионного анализа**
***Table 2.*** **Data from the logistic regression analysis**

| Параметр | B | Среднеквадратичная ошибка | Тест Вальда | *p* | Exp (B) | 95% ДИ для Exp (B) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | нижняя | верхняя |
| Триглицериды | –0,493 | 0,985 | 0,250 | 0,617 | 0,611 | 0,089 | 4,215 |
| ХС ЛПНП | –0,363 | 0,535 | 0,458 | 0,498 | 0,696 | 0,244 | 1,988 |
| ХС ЛПВП | –4,811 | 2,979 | 2,609 | 0,106 | 0,008 | 0,000 | 2,793 |
| $Hв_{A1c}$ | 0,200 | 1,093 | 0,034 | 0,855 | 1,222 | 0,143 | 10,414 |
| вчСРБ | –0,487 | 0,743 | 0,431 | 0,512 | 0,614 | 0,143 | 2,634 |
| Мочевая кислота | 0,048 | 0,023 | 4,212 | 0,040 | 1,049 | 1,002 | 1,099 |
| Константа | –4,322 | 7,523 | 0,330 | 0,566 | 0,013 | — | — |

*Примечание.* Exp (B) — экспонента B.
*Note.* Exp (B) — exponent B.

зволяет диагностировать наличие стеатоза печени с чувствительностью 54,3% и специфичностью 87,1%. Предсказательная ценность положительного результата, т.е. вероятность выявления стеатоза печени при концентрации мочевой кислоты >292,5 мкмоль/л, составила 4,1%. Предсказательная ценность отрицательного результата — 99,5%. Таким образом, вероятность отсутствия стеатоза печени при уровне мочевой кислоты <292,5 мкмоль/л составила 99,5%. Значения отношений правдоподобий для положительных (LR+) и отрицательных (LR–) результатов теста составили 4,21 и 0,52 соответственно.

## Обсуждение

В настоящее время доказана взаимосвязь между гиперурикемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и МС. Эпидемиологические данные указывают

***Таблица 3.*** **Данные логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст пациентов**
***Table 3.*** **Gender and age-adjusted logistic regression analysis data**

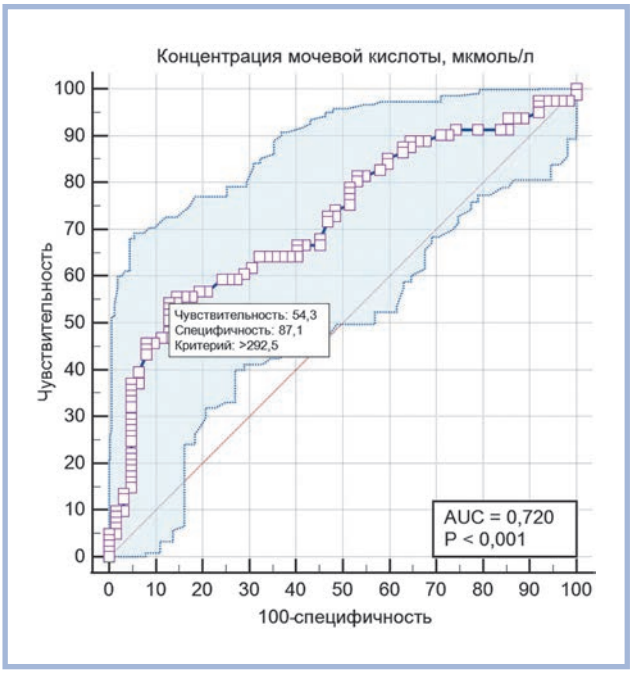
| Параметр | B | Среднеквадратичная ошибка | Тест Вальда | *p* | Exp (B) | 95% ДИ для Exp (B) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | нижняя | верхняя |
| Триглицериды | –0,137 | 1,026 | 0,018 | 0,894 | 0,872 | 0,117 | 6,520 |
| ХС ЛПНП | –0,187 | 0,590 | 0,101 | 0,751 | 0,829 | 0,261 | 2,635 |
| ХС ЛПВП | –6,492 | 3,710 | 3,062 | 0,080 | 0,002 | 0,000 | 2,180 |
| $Hв_{A1c}$ | 0,186 | 1,200 | 0,024 | 0,877 | 1,204 | 0,115 | 12,641 |
| вчСРБ | –0,921 | 1,011 | 0,829 | 0,363 | 0,398 | 0,055 | 2,891 |
| Мочевая кислота | 0,066 | 0,033 | 3,890 | 0,049 | 1,068 | 1,000 | 1,140 |
| Возраст, годы | –0,154 | 0,158 | 0,950 | 0,330 | 0,857 | 0,629 | 1,168 |
| Пол | –1,896 | 2,178 | 0,758 | 0,384 | 0,150 | 0,002 | 10,729 |
| Константа | –4,322 | 7,523 | 0,330 | 0,566 | 0,013 | — | — |

*Примечание.* Exp (B) — экспонента B; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; $Hв_{A1c}$ — гликированный гемоглобин; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.
*Note.* ХС ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; ХС ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; HbA1c — glycated hemoglobin; вчСРБ — high-sensitivity C-reactive protein.

***Таблица 4.*** **Результаты ROC-анализа**
***Table 4.*** **Results of ROC analysis**

| Показатель | AUC (95% ДИ) | *p* | Пороговое значение | Индекс Юдена | Se, % | Sp, % | PPV | NPV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Уровень мочевой кислоты | 0,72 (0,64; 0,80) | 0,001 | 292,5 | 0,4142 | 54,3 | 87,1 | 4,1 | 99,5 |

*Примечание.* AUC — Area Under Curve, площадь под кривой; Se —чувствительность; Sp — специфичность; PPV — Positive predictive value, предсказательная ценность положительного результата; NPV — Negative predictive value, предсказательная ценность отрицательного результата.
*Note.* AUC — Area Under the Curve; Se — Sensitivity; Sp — Specificity; PPV — Positive Predictive Value; NPV — Negative Predictive Value.




**ROC-кривая, демонстрирующая диагностическую ценность уровня мочевой кислоты в выявлении стеатоза печени (оценка по шкале M. Hamaguchi ≥2 балла).**

**ROC curve illustrating the diagnostic value of uric acid level in detecting liver steatosis (Hamaguchi scale ≥2 points).**

на увеличение риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности при повышении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [12—15]. Тем не менее исследования, направленные на поиск взаимосвязей между уровнем мочевой кислоты и НАЖБП, ограниченны. Рассматриваются различные патогенетические механизмы, объясняющие тесную взаимосвязь гиперурикемии и НАЖБП. Одним из таких механизмов является феномен гиперинсулинемии, присущий МС и стеатозу печени. Инсулин, действуя на проксимальные почечные канальцы, способствует реабсорбции мочевой кислоты и увеличивает почечный клеточный метаболизм, что приводит, в свою очередь, к гиперурикемии [16]. В то же время в экспериментальной модели гиперурикемическая диета по сравнению со стандартной диетой у мышей ассоциирована с развитием низкой чувствительности к инсулину, нарушениями метаболизма глюкозы, гипертриглицеридемией и увеличением содержания внутрипеченочных триглицеридов. Авторы исследования показали, что совокупность указанных изменений связана с ингибирующим влиянием гиперурикемии на протеинкиназу B, блокирующим ее ответ на инсулин. В свою очередь, снижение фосфорилирования протеинкиназы B под воздействием мочевой кислоты и усиление фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1 в печени, мышцах и жировой ткани способствуют развитию инсулинорезистентности [17]. Тесная взаимосвязь НАЖБП и гиперурикемии зачастую объясняется также общими генетическими факторами, тем не менее ряд исследователей оспаривают данную концепцию. Так, в работе S. Li и соавт. анализ менделевской рандомизации не выявил взаимосвязи генетической предрасположенности к повышен-

ным уровням мочевой кислоты и НАЖБП (ОР 1,02, 95% ДИ 0,90—1,15) ($p$=0,775) [18].

В проведенном нами исследовании по данным логистического регрессионного анализа с оценкой параметров липидного, углеводного и пуринового обмена установлено, что увеличение концентрации мочевой кислоты ассоциировано с увеличением ОШ выявления стеатоза печени в 1,049, а при поправке на пол и возраст пациентов 1,068 раза ($p$=0,040 и $p$=0,049 соответственно). Данные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями. Так, в когортном перекрестном исследовании H. Yang и соавт. у 7569 участников со средним возрастом 59,8 года увеличение концентрации мочевой кислоты от 231 до 367 мкмоль/л было ассоциировано с ростом ОР выявления стеатоза печени легкой степени от 2,1 (1,55; 2,84) до 6,52 (4,78 до 8,88) раза, тяжелого стеатоза печени от 2,61 (2,03; 3,34) до 14,36 (11,18; 18,46) раза [19]. По данным общенационального регистра Испании HEPAMET (регистр пациентов с верифицированной гистологически НАЖБП), при обследовании 634 пациентов с НАЖБП гиперурикемия (уровень мочевой кислоты >5,6 мг/дл у женщин и >6,8 мг/дл у мужчин) была ассоциирована с увеличением ОР стеатоза печени в 1,72 (1,05; 2,83) раза ($p$=0,031), стеатогепатита в 1,8 (1,08; 3,00) раза ($p$=0,025), но не была статистически значимо ассоциирована с фиброзом печени (ОР 1,09 (0,64; 1,87), $p$=0,753) [20].

Ограничения нашего исследования включают неоднородность выборки пациентов, обусловленную широким диапазоном возраста участников исследования, разными уровнями статуса сердечно-сосудистого риска, смешанным гендерным составом участников.

## Заключение

В выборке пациентов в возрасте от 40 до 60 лет уровень мочевой кислоты может служить критерием скрининга стеатоза печени. Концентрация мочевой кислоты >292,5 мкмоль/л позволяет диагностировать стеатоз печени с чувствительностью 54,3% и специфичностью 87,1%. Вероятность отсутствия стеатоза печени при концентрации мочевой кислоты <292,5 мкмоль/л составляет 99,5%.

**Участие авторов:**
Концепция и дизайн исследования — Кузнецова А.С., Долгушина А.И.
Сбор и обработка материала — Кузнецова А.С., Пыхова Л.Р., Сумеркина В.А., Савочкина А.Ю., Михайлова С.Б.
Статистическая обработка данных — Генкель В.В., Куприянов С.В.
Написание текста — Кузнецова А.С., Генкель В.В.
Редактирование — Долгушина А.И., Савочкина А.Ю.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Authors contribution:**
Study design and concept — Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I.
Data collection and processing — Kuznetsova A.S., Pykhova L.R., Sumerkina V.A., Savochkina A.Yu., Mikhailova S.B.
Statistical analysis — Genkel V.V., Kupriyanov S.V.
Texr writing — Kuznetsova A.S., Genkel V.V.
Editing — Dolgushina A.I., Savochkina A.Yu.

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140(1):124-131. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038
2. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, He H, Liu X, Li Y, Yu C. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *Journal of Hepatology*. 2016;64(4):925-932. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.022
3. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917-923. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50161
4. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11578. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011578
5. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, Zhang Z, Yang Z. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(11):4198-4207. https://doi.org/10.1210/jc.2015-2527
6. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2010;52(2):578-589. https://doi.org/10.1002/hep.23717
7. Wang R, Xue F, Wang L, Shi G, Qian G, Yang N, Chen X. Serum uric acid to creatinine ratio is associated with higher prevalence of NAFLD detected by FibroScan in the United States. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(8):e24590. https://doi.org/10.1002/jcla.24590
8. Seo YB, Han AL. Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2021;19(2):70-75. https://doi.org/10.1089/met.2020.0086

9. Pirmoazen AM, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics*. 2020;10(9):4277-4289. https://doi.org/10.7150/thno.40249

10. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(12):2708-2715. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x

11. Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2669.
Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, Shaposhnik II. Prognostic significance of atherosclerosis of one or two vascular systems in patients with high and very high cardiovascular risk. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(2):2669. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2669

12. Сафарян А.С., Лишута А.С., Небиеридзе Д.В. Мочевая кислота как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;4(18):473-479.
Safaryan AS, Lishuta AS, Nebieridze DV. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2022;4(18):473-479. (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-15

13. Цурко В.В., Громова М.А., Червякова Ю.Б., Копелев А.А. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: современные аспекты *терапии*. *Лечебное дело*. 2019;1:14-19.
Tsurko VV, Gromova MA, Chervyakova YuB, Kopelev AA. Hyperuricemia and cardiovascular diseases: modern aspects of therapy. *Lechebnoe delo*. 2019;1:14-19. (In Russ.). https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12085

14. Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Артериальная гипертензия и бессимптомная гиперурикемия: алгоритм диагностики и ведения больных (описательный обзор). *Артериальная гипертензия*. 2022;4(28):316-327.
Koziolova NA, Chernyavina AI. Arterial hypertension and asymptomatic hyperuricemia: diagnostic and management algorithm (descriptive review). *Arterial'naya gipertenziya*. 2022;4(28):316-327. (In Russ.). https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-316-327

15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Муромцева Г.А., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Титов В.Н., Тогузова З.А., Трубачева И.А., Фурменко Г.И., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Минаков Э.В., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Корулина Л.В., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Исаева Е.Н., Лопина Е.А., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Сафонова Д.В., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-159.
Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Konradi AO, Libis RA, Muromtseva GA, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Titov VN, Toguzova ZA, Trubacheva IA, Furmenko GI, Shlyakhto EV, Boytsov SA, Balanova YuA, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Konstantinov VV, Mamedov MN, Metelskaya VA, Ledyaeva AA, Chumachek EV, Minakov EV, Babenko NI, Azarin OG, Bondartsov LV, Khvostikova AE, Belova OA, Korulina LV, Nazarova OA, Shutemova EA, Skripchenko AE, Indukaeva EV, Cherkass NV, Maksimov SA, Danilchenko YaV, Mulerova TA, Gudkova SA, Cherepanova NA, Isaeva EN, Lopina EA, Basyrova IR, Kondratenko VYu, Safonova DV, Kaveshnikov VS, Karpov RS, Serebryakova VN, Medvedeva IV, Storozhok MA, Shava VP, Shalaev SV, Gutnova SK, Tolparov GV. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of the ESSE-RF epidemiological study). *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014;10(2):153-159. (In Russ.).

16. Lombardi R, Pisano G, Fargion S. Role of Serum Uric Acid and Ferritin in the Development and Progression of NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(4):548. https://doi.org/10.3390/ijms17040548

17. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, Luo Y, Yuan H, Hisatome I, Yamamoto T, Cheng J. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;447(4):707-714. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.080

18. Li S, Fu Y, Liu Y, Zhang X, Li H, Tian L, Zhuo L, Liu M, Cui J. Serum Uric Acid Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 2-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(8):e3497-e3503. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac190

19. Yang H, Li D, Song X, Liu F, Wang X, Ma Q, Zhang X, Li X. Joint associations of serum uric acid and ALT with NAFLD in elderly men and women: a Chinese cross-sectional study. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):285. https://doi.org/10.1186/s12967-018-1657-6

20. Fernández Rodríguez CM, Aller R, Gutiérrez García ML, Ampuero J, Gómez-Camarero J, Martín-Mateos RM, Burgos-Santamaría D, Rosales JM, Aspichueta P, Buque X, Latorre M, Andrade RJ, Hernández-Guerra M, Romero-Gómez M. Higher levels of serum uric acid influences hepatic damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2019;111(4):264-269. https://doi.org/10.17235/reed.2019.5965/2018

Поступила 11.04.2023
Received 11.04.2023
Принята в печать 08.04.2024
Accepted 08.04.2024