

РОЛЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Д. В. Пицко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В данной статье рассматриваются взаимосвязь мочевой кислоты с основными компонентами метаболического синдрома и факторами, влияющими на патогенез НАЖБП. Доказано, что гиперурикемия может являться независимым фактором, вносящим свой вклад в развитие и прогрессирование НАЖБП. Применение ингибитора ксантиноксидазы – фебуксостата – в экспериментальных исследованиях показало значимый протекторный эффект при НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, мочевая кислота, гиперурикемия, фебуксостат.

THE ROLE OF HYPERURUREMIA IN PROGRESSION AND PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

D. V. Pitsko

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

This article discusses the relationship between uric acid and the main components of the metabolic syndrome as well as the factors affecting the pathogenesis of NAFLD. Hyperuricemia has been proved to be an independent factor contributing to the development and progression of NAFLD. The use of xanthine oxidase inhibitor - febuxostat in experimental studies has shown a significant protective effect in NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, uric acid, hyperuricemia, febuxostat.

Автор, ответственный за переписку:

Пицко Дмитрий Викторович, канд. мед. наук; Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: medmen@mail.ru

Corresponding author:

Pitsko Dzmitry, PhD (Medicine); Grodno State Medical University; e-mail: medmen@mail.ru

Для цитирования:

Пицко, Д. В. Роль гиперурикемии в прогрессировании и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / Д. В. Пицко // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С. 145-150. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-145-150>

For citation:

Pitsko DV. Role of hyperururemia in progression and pathogenesis of a non-alcoholic fat liver disease. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2):145-150. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-145-150>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения в двадцать первом веке. Она поражает 20-30% общей популяции и во всем мире заболеваемость ею возрастает [1]. Эта патология становится одной из наиболее частых форм хронических болезней печени. НАЖБП включает разного рода гистологический спектр заболеваний печени – от неалкогольной жировой печени (стеатоз) до неалкогольного стеатогепатита и цирроза. Неалкогольный стеатогепатит является значимым фактором риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Неалкогольная жировая болезнь печени НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью и определяется при наличии стеатоза более чем в 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции >5,6%, по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии или количественной оценки соот-

ношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансной томографии). НАЖБП включает две морфологические формы заболевания: неалкогольный жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит [2, 3, 4].

Наибольшую проблему при НАЖБП представляет развитие фиброза печени, который выявляется у 20-37% пациентов. У 20% из них в течение 20 лет формируется цирроз с развитием печеночно-клеточной недостаточности. По данным популяционных исследований, 60-80% криптогенных циррозов печени – исходы неалкогольного стеатогепатита [5]. В связи с этим представляется актуальным поиск и обоснование возможных механизмов фиброгенеза, одним из которых может быть влияние повышенного уровня мочевой кислоты.

В течение нескольких последних лет среди параметров, которые могли бы быть предикторами НАЖБП, изучалась мочевая кислота (МК). Мочевая кислота плазмы крови является продуктом пуринового метаболизма и образуется

путем двойного ферментного катализа гипоксантина ксантиноксидазой в печени. Ее образование регулируется как эндогенными факторами (нуклеопротеины клеточного метаболизма), так и экзогенными факторами (продукты, богатые фруктозой и пуринами). Уровень мочевой кислоты регулируется почками через скорость ренального кровотока, гломерулярной фильтрации и экскреции проксимальными канальцами. Повышение уровня мочевой кислоты может быть вызвано ее гиперпродукцией при метаболических нарушениях, употреблением пищи, богатой фруктозой и пуринами, снижением ее экскреции при заболеваниях почек, а также приемом некоторых препаратов (циклоспорин, этамбутол, пипразинамид и цитотоксической химиотерапией) [6, 7].

Повышение уровня МК связано с инсулинорезистентностью, увеличением индекса массы тела и тяжестью поражения печени. Взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и НАЖБП была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [8, 9]. Тем не менее, механизмы этой взаимосвязи остались невыясненными. Гиперурикемия и НАЖБП могут и не иметь причинной взаимосвязи, поскольку могут являться следствием метаболического синдрома. С другой стороны, образование кислородных радикалов в ходе ксантиноксидазной реакции синтеза мочевой кислоты может способствовать прогрессированию НАЖБП независимо от ожирения и инсулинорезистентности.

Lonardo et al. впервые описали взаимосвязь между НАЖБП и повышением уровня мочевой кислоты в небольшом рандомизированном исследовании у пациентов с подтвержденным на УЗИ печени диагнозом НАЖБП [10]. Взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и НАЖБП подтверждена в перекрестном проспективном исследовании, в котором МК являлась независимым фактором риска развития НАЖБП [11, 12]. В двух недавних разных мета-анализах проспективных исследований, включавших большое количество обследуемых, выявлена более высокая частота развития НАЖБП у лиц с более высоким уровнем мочевой кислоты в сравнении с теми, у кого он был ниже. Увеличение уровня МК на 1 мг в плазме крови приводило к увеличению риска НАЖБП на 21% [13, 14]. Кроме того, у пациентов с подтвержденной коронарной болезнью сердца в сочетании с ожирением и стеатозом печени гиперурикемия определена как потенциальный предиктор смертности [15].

Gong et al. исследовали взаимосвязь между гиперурикемией и НАЖБП у 28446 чел. в комплексном мета-анализе. Авторы сделали заключение, что гиперурикемия значительно ассоциируется с повышенным риском НАЖБП у обоих полов [16].

В системном обзоре 12374 случаев НАЖБП Huang F. et al подтвердили взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и НАЖБП. При помощи ROC-анализа определено значение уровня мочевой кислоты как предиктор прогрессирования НАЖБП – выше 308 мкмоль/л (чувствительность – 94,1%, специфичность – 70,6%) [17].

Liu et al. подтвердили, что повышенный уровень мочевой кислоты может быть сильным предиктором развития НАЖБП. Авторы выявили, что уровень мочевой кислоты положительно и независимо связан с гепатозом печени у постменопаузальных женщин с нормальным индексом массы тела [18].

Wijarnpreecha K. et al. провели мета-анализ, в который вошли 25 исследований. Риск НАЖБП у пациентов с гиперурикемией был значимо выше, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты. Объединенное отношение шансов (ОШ) составило 1,97 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,69-2,29). Анализ в подгруппе мужчин (11 исследований) и в подгруппе женщин (9 исследований) показал, что риск был значимо повышен у всех: у мужчин ОШ составило 1,64 (95% ДИ: 1,40-1,93), у женщин – 2,21 (95% ДИ: 1,85-2,64) [19].

Взаимосвязи между НАЖБП и МК были показаны в другом исследовании, направленном на изучение причинно-следственной связи и основополагающих механизмов, связывающих НАЖБП и гиперурикемию.

Проанализировав данные 5541 пациента, авторы установили, что НАЖБП сильно ассоциировалась с риском развития гиперурикемии в течение 7 лет. В экспериментальной части того же исследования показано, что ингибирование ксантиноксидазы значительно предотвращало развитие у мышей стеатогепатоза, индуцированного употреблением очень жирной пищи. Взаимосвязь реализуется посредством влияния ксантиноксидазы на регуляцию NLRP3-инфламмасом (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3) в клетках HepG2 [20]. Известно, что NALP3 инфламмасомы (NATCH, лейцин-богатые повторы и белок, содержащий пириновый домен) связаны с некоторыми ауто-воспалительными нарушениями. Этот тип инфламмасом может активироваться активными формами кислорода, большое количество которого образуется в ходе ксантиноксидазной реакции.

Sirota et al. выявили взаимосвязь между концентрацией мочевой кислоты и НАЖБП в большом популяционном исследовании в США, которое включало 10732 взрослых, не страдающих диабетом. Авторы выявили, что дополнительный риск для НАЖБП был значительно выше у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в сравнении с теми, у кого он был ниже. После кор-

ректировки известных факторов риска осталась значительная взаимосвязь между МК и НАЖБП (4-й квартиль). Таким образом, уровень мочевой кислоты был независимо связан с диагностированной на УЗИ НАЖБП, а также с увеличением тяжести НАЖБП [21]. Эти данные находились в соответствии с предыдущими результатами, полученными Petta et al. в группе пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП. Они продемонстрировали, что гиперурикемия взаимосвязана с гистологическими особенностями болезни печени, представляя собой независимый фактор риска для более высокой степени стеатоза, лобулярного воспаления и повышения активности по шкале NAS (NAFLD Activity Score), которая рутинно используется для диагностики и оценки степени тяжести НАЖБП [22].

В последнее время уделяется внимание проблеме развития НАЖБП у пациентов с дефицитом массы тела, у пациентов без ожирения и сахарного диабета. В исследовании Kim H. et al частота развития НАЖБП составила 16,1% у лиц с нормальной массой тела и 34,4% – с повышенным ИМТ, не достигающим степени ожирения [23]. НАЖБП без ожирения выявлена у 15-21% жителей азиатско-тихоокеанского региона с ИМТ <25 кг/м² [24]. Ogal A. et al в своем исследовании проанализировали взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и степенью прогрессирования НАЖБП у 376 пациентов без ожирения, с подтвержденным на биопсии диагнозом НАЖБП. Авторы выявили положительную корреляцию между уровнем мочевой кислоты и стадией НАЖБП. При построении площади под кривой для мочевой кислоты было определено значение ее уровня, выше которого повышалась вероятность прогрессирования НАЖБП. Уровень мочевой кислоты в точке отсечения составил 4.75 mg/dl (чувствительность – 45,8%, специфичность – 80,3 %) [25]. Таким образом, предлагается определение уровня мочевой кислоты в качестве предиктора стеатоза у пациентов с НАЖБП.

Afzali et al. на основании наблюдения о том, что повышение уровня мочевой кислоты может вызывать окислительный стресс, инсулинорезистентность и метаболический синдром, рассмотрели вопрос: может ли исходный уровень мочевой кислоты быть связан с частотой госпитализации или смертности у пациентов с циррозом печени. Авторы проанализировали данные 5518 обследуемых в исследовании «the National Health and Nutrition Examination Survey». Средний период наблюдения составил 12,9 года. Продemonстрировано, что у лиц с повышенным уровнем мочевой кислоты отмечался повышенный риск госпитализации или смерти вследствие цирроза печени даже после исключения других важных причин и факторов риска хронической болезни печени [26]. Кроме того, пациенты с повышенным уровнем МК имели большую вероятность

повышения уровня аланинаминотрансферазы и гаммаглутамилтранспептидазы. Исследователи подтвердили, что негативный эффект мочевой кислоты связан с ее способностью вызывать эндотелиальную дисфункцию, инсулинорезистентность, окислительный стресс и системное воспаление, которые являются известными факторами риска для развития и прогрессирования заболевания печени любой этиологии.

Накопление клинических данных подтверждает, что гиперурикемия в той же степени связана с метаболическим синдромом, НАЖБП, нарушением метаболизма глюкозы и инсулинорезистентностью, как и окислительный стресс и участие NLRP3-инфламмасом [27, 28].

Окислительный стресс играет ключевую роль в стеатозе, индуцированном мочевой кислотой. В исследовании Lanaspas et al. воздействие высоких уровней МК на клеточные культуры вызвало митохондриальный окислительный стресс с генерацией реактивных радикалов кислорода НАДФН-оксидазой [29]. В результате активность аконитазы, фермента, вовлеченного в цикл лимонной кислоты, заметно снижалась, что приводило к накоплению цитрата, субстрата для печеночного липогенеза *de novo* и последующего внутриклеточного образования жира. Кроме того, образование реактивных радикалов кислорода стимулирует стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), который является определяющим фактором накопления жира при стеатозе (рис.1).

Фактически, изменения в гомеостазе были продемонстрированы в клетках HepG2 человека и у мышей моделированием жировой печени [30, 31]. При нарушениях в ЭР происходит активация неконтролируемого белкового сигнального пути и накопление жира в печени из-за экспрессии генов, кодирующих липогенные ферменты, приводимые в действие фактором транскрипции SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein 1). Мочевая кислота индуцирует активацию белкового сигнального пути и увеличивает распад SREBP-1, тем самым усиливая липогенез *de novo*. Эти данные получены как в клетках HepG2, так и в гепатоцитах мышей [32].

Недавнее исследование в китайской популяции, сфокусированное на прогрессировании НАЖБП у пациентов с гиперурикемией, выявило ключевую роль нарушений фосфолипаз, разрушение пуриновых нуклеотидов и печеночного X-рецептора/ретиноидного X-рецептора. В особенности авторы выявили увеличение окислительного стресса и инсулинорезистентности, обусловленное повышением обмена фосфатидной кислоты, метаболизма эстерификации холестерина и снижением образования инозина, который является прекурсором мочевой кислоты [33].

Учитывая негативные эффекты гиперурикемии, представляет клинический интерес при-

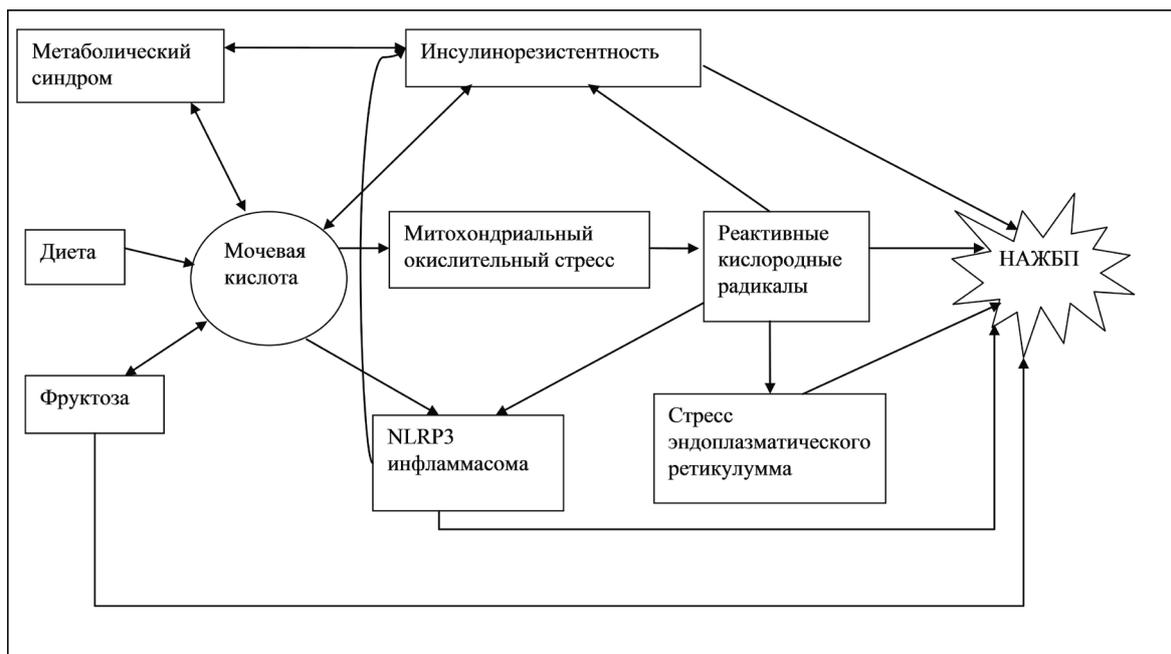


Рисунок 1. – Патогенетические пути взаимосвязи мочевой кислоты и НАЖБП
Figure 1. – Pathogenetic pathways of the relationship of uric acid and NAFLD

менение в патогенетической терапии НАЖБП препаратов, ингибирующих образование мочевой кислоты, таких как фебуксостат, поскольку аллопуринол противопоказан при заболеваниях печени.

Nakatsu Y. et al. в экспериментальном исследовании на мышах исследовали эффект применения фебуксостата на фоне НАЖБП, вызванной применением высококалорийной диеты, содержащей большое количество трансжирных кислот (ТЖК) [34]. Исследование проводилось с целью выяснить, является ли повышение уровня мочевой кислоты у пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом причиной или следствием этих заболеваний. В исследовании с применением ингибитора ксантиноксидазы – фебуксостата – использовались две модели мышей с НАЖБП. Первая группа мышей получала высококалорийную диету, богатую ТЖК, в то время как вторая группа мышей получала диету со сниженным содержанием метионина и холина в пище. Фебуксостат оказывал сильный защитный эффект в группе мышей со стеатогепатитом, вызванным приемом пищи с большим количеством ТЖК. Для сравнения, во второй группе мышей, у которых стеатогепатит был вызван приемом пищи с недостатком метионина и холина, не наблюдалось гиперурикемии. Применение фебуксостата в этой группе животных не оказывало эффекта. Это подтверждает, что положительный эффект фебуксостата связан именно с нормализацией уровня как самой мочевой кислоты, так и воздействием на механизмы образования кислородных

радикалов при синтезе мочевой кислоты, поскольку в процессе ксантиноксидазной реакции образуется большое количество кислородных радикалов. Nakatsu Y. et al. в своем исследовании показали, что на фоне приема фебуксостата в печеночных клетках снижается уровень маркера оксидативного стресса – малонового диальдегида [34].

У мышей на фоне высококалорийной диеты с ТЖК прием фебуксостата приводил к нормализации уровня МК и повышенных уровней печеночных трансаминаз. В этой группе мышей назначение фебуксостата привело также к уменьшению прогрессирования фиброза, уменьшению отложения коллагена, перекисного окисления липидов и экспрессии провоспалительных цитокинов. Таким образом, данное исследование показало, что фермент ксантиноксидаза, участвующая в образовании мочевой кислоты, играет важную роль в патогенезе стеатогепатита на фоне приема пищи, богатой ТЖК, и, следовательно, ингибиторы ксантиноксидазы, такие как фебуксостат, обладают потенциальным терапевтическим эффектом при применении у пациентов со стеатогепатитом, сопровождающимся гиперурикемией.

Выводы

Несмотря на то, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют о корреляционной зависимости гиперурикемии с компонентами метаболического синдрома, эти результаты являются довольно противоречивыми и не могут однозначно указать, какую роль

МК играет в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний, в том числе НАЖБП. Углубленное изучение этого направления является актуальной и перспективной задачей, что позволит в дальнейшем разрабатывать эффективные схемы фармакологической коррекции НАЖБП с позиции влияния на составляющие пуринового обмена. По нашему мнению, на основании анализа литературных данных, считаем, что не столько повышение уровня самой мочевой кислоты оказывает отри-

цательный эффект на метаболизм гепатоцитов, сколько образующиеся при ее синтезе кислородные радикалы. Экспериментальные исследования показали эффективность применения ингибитора ксантиноксидазы – фебуксостата – при стеатогепатите, сопровождающемся гиперурикемией, за счет блокирования образования кислородных радикалов при ксантиноксидазной реакции. Применение ингибиторов ксантиноксидазы может стать перспективным направлением в ведении пациентов с НАЖБП.

References

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-1231. doi: 10.1056/NEJMra011775.
- Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, Kim CY. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):132-138.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024.
- Wattacheril J, Sanyal AJ, Lean NAFLD: an underrecognized outlier. *Curr Hepatology Rep.* 2016;15(2):134-139. doi: 10.1007/s11901-016-0302-1.
- Chan WK, Nik Mustapha NR, Wong GL, Wong VW, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United European Gastroenterol Journal.* 2016;5(1):76-85. doi: 10.1177/2050640616646528.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):960-967. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07486.x.
- Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54(4):650-659. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.033.
- Mount DB, Kwon CY, Zandi-Nejad K. Renal urate transport. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(2):313-331. doi: 10.1016/j.rdc.2006.02.006.
- Nomura J, Busso N, Ives A, Tsujimoto S, Tamura M, So A, Yamanaka Y. Febuxostat, an inhibitor of xanthine oxidase, suppresses lipopolysaccharide-induced MCP-1 production via MAPK phosphatase-1-mediated inactivation of JNK. *PLoS One.* 2013;25(8):e75527. doi: 10.1371/journal.pone.0075527.
- Sertoglu E, Ercin CN, Celebi G, Gurel H, Kayadibi H, Genc H, Kara M, Dogru T. The relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem.* 2014;47(6):383-388. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.029.
- Lonardo A, Loria P, Leonardi F, Pulvirenti M, Verrone AM, Ganazzi D, Carulli N. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Dig Liver Dis.* 2002;34(3):204-211.
- Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *J Hepatol.* 2009;50(5):1029-1034. doi: 10.1016/j.jhep.2008.11.021.
- Ryu S, Chang Y, Kim SG, Cho J, Guallar E. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism.* 2011;60(6):860-866. doi: 10.1016/j.metabol.2010.08.005.
- Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: A meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2015;23(5):Art.14325. doi: 10.1038/srep14325.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4198-4207. doi: 10.1210/jc.2015-2527.
- Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: A Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):225-232. doi: 10.1002/art.24164.
- Gong S, Song J, Wang L, Zhang S, Wang Y. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):132-138. doi: 10.1097/MEG.0000000000000507.
- Huang F, Liu A, Fang H, Geng X. Serum uric acid levels in non-alcoholic steatosis patients: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(2):334-342. doi: 10.6133/apjcn.092016.04.
- Liu PJ, Ma F, Lou HP, Zhu YN, Chen Y. Relationship between serum uric acid levels and hepatic steatosis in nonobese postmenopausal women. *Climacteric.* 2014;17(6):692-699. doi: 10.3109/13697137.2014.926323.
- Wijampreecha K, Panjawatanan 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. doi: 10.1111/liv.13329.
- Xu C, Wan X, Xu L, Weng H, Yan M, Miao M, Sun Y, Xu G, Dooley S, Li Y, Li C. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: One stone hits two birds. *J Hepatol.* 2015;62(6):1412-1419. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.019.
- Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism.* 2013;62(3):392-399. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.013.
- Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(7):757-766. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04788.x.
- Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2169-2175. doi: 10.1001/archinte.164.19.2169.
- Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(10):1555-1560. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07222.
- Oral A, Sahin T, Turker F, Kocak E. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients. *Medicina.* 2019;55(9):600. doi: 10.3390/medicina55090600.
- 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. doi: 10.1002/hep.23717.
- Abreu E, Fonseca MJ, Santos AC. Association between hyperuricemia and insulin resistance. *Acta Med Port.* 2011;24(Suppl 2):565-574.
- Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. Association between serum uric

- acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-1742. doi: 10.2337/dc09-0288.
29. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, Li N, Marek G, Duranay M, Schreiner G, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T, Kang DH, Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732-40744. doi: 10.1074/jbc.M112.399899.
 30. Pagliassotti MJ. Endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:17-33. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150644.
 31. Zhang C, Chen X, Zhu RM, Zhang Y, Yu T, Wang H, Zhao H, Zhao M, Ji YL, Chen YH, Meng XH, Wei W, Xu DX. Endoplasmic reticulum stress is involved in hepatic SREBP-1c activation and lipid accumulation in fructose-fed mice. *Toxicol Lett*. 2012;212(3):229-240. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.06.002.
 32. Choi YJ, Shin HS, Choi HS, Park JW, Jo I, Oh ES, Lee KY, Lee BH, Johnson RJ, Kang DH. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest*. 2014;94(10):1114-1125. doi: 10.1038/labinvest.2014.98.
 33. Tan Y, Liu X, Zhou K, He X, Lu C, He B, Niu X, Xiao C, Xu G, Bian Z, Zu X, Zhang G, Zhang W, Lu A. The potential biomarkers to identify the development of steatosis in hyperuricemia. *PLoS ONE*. 2016;11(2):e0149043. doi: 10.1371/journal.pone.0149043.
 34. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Katasako A, Mori K, Matsunaga Y, Fukushima T, Kanaoka T, Yamamotoya T, Kamata H, Asano T. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(1):G42-51. doi: 10.1152/ajpgi.00443.2014.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах:

Пицко Дмитрий Викторович, канд. мед. наук; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: medmen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6642-2498

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

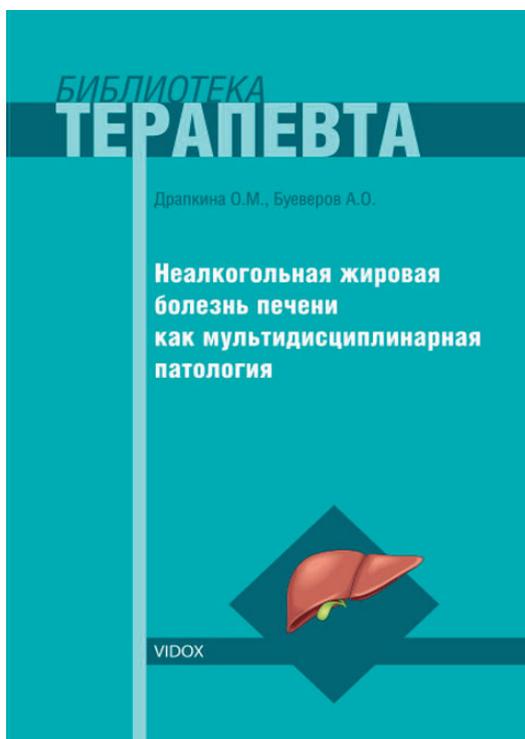
Pitsko Dzmitry, PhD (Medicine); Grodno State Medical University; e-mail: medmen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6642-2498

Поступила: 17.10.2019

Принята к печати: 31.10.2019

Received: 17.10.2019

Accepted: 31.10.2019



Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология / О. М. Драпкина, А. О. Бугверов. – Москва : Видокс, 2019. – 104 с. – (Библиотека терапевта). – ISBN 978-5-9500825-6-6.

В издании представлены основные аспекты диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Раскрыта связь НАЖБП с атеросклерозом, нарушениями липидного и углеводного обмена, ожирением, желчнокаменной болезнью, болезнью почек и другими заболеваниями.

Для практикующих врачей, студентов высших медицинских учебных заведений и слушателей курсов повышения квалификации.