

Иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой: обзор литературы

Набиева Д.А.

Ташкентская
медицинская
академия, Ташкент,
Узбекистан
100109 Республика
Узбекистан, Ташкент,
ул. Фараби, 2

Tashkent Medical
Academy, Tashkent,
Uzbekistan
2, Farabi St., Tashkent
100109, Uzbekistan

Контакты: Дилдора
Абдумаликовна
Набиева;
dil_nab@mail.ru

Contact:
Dildora Nabieva;
dil_nab@mail.ru

Поступила 27.07.17

Современные представления о подагре включают в себя как традиционную метаболическую теорию нарушения пуринового обмена и внешнесредового воздействия, так и участие в патологическом процессе иммуновоспалительных факторов. Воспаление является отличительной чертой острой тканевой реакции на кристаллы моноурата натрия при подагре и пирофосфата кальция — при псевдоподагре. Кристаллы взаимодействуют с мембранами плазматических клеток, с активацией NLRP3, протеолитическим расщеплением проинтерлейкина 1 β и секрецией зрелого интерлейкина 1 β , который модулирует ряд событий, приводящих к активации эндотелиальных клеток и нейтрофилов, что также предшествует жировой дистрофии печени. В данном обзоре подробно рассмотрены последние данные по патогенетическим механизмам, служащим в качестве предикторов развития метаболических сдвигов и неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой.

Ключевые слова: подагра; неалкогольная жировая болезнь печени; воспаление; коморбидность.

Для ссылки: Набиева Д.А. Иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):560-565.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH GOUT AND PSEUDOGOUT:

A REVIEW OF LITERATURE

Nabieva D.A.

The current ideas of gout include both the traditional metabolic theory of disorders of purine metabolism and environmental exposure and the involvement of immunoinflammatory factors in the pathological process. Inflammation is a hallmark of an acute tissue reaction to monosodium urate the crystals in gout and to calcium pyrophosphate crystals in pseudogout. The crystals interact with the membranes of plasma cells, with the activation of NLRP3, the proteolytic cleavage of pro-interleukin 1 β , and the secretion of mature interleukin-1 β that modulates a sequence of events leading to the activation of endothelial cells and neutrophils, which is also preceded by fatty degeneration of the liver. This review details recent data on the pathogenetic mechanisms that serve as predictors of metabolic changes and non-alcoholic fatty liver disease in patients with gout.

Key words: gout; non-alcoholic fatty liver disease; inflammation; comorbidity.

For reference: Nabieva DA. Immunological mechanisms for the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gout and pseudogout (a review of literature). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):560-565 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-560-565>

Подагра — системное заболевание пуринового обмена, сопровождающееся отложением кристаллов солей моноурата натрия (МУН) в различных тканях и воспалительным фоном, поражает 1–6% взрослого населения в развитых странах и представляет собой наиболее часто встречающийся у лиц мужского пола тип артрита [1–3]. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что заболеваемость подагрой многократно увеличилась за последние десятилетия и продолжает неуклонно расти на фоне напряженной эпидемиологической обстановки по неинфекционным заболеваниям, таким как метаболический синдром, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа и их осложнения [4–7].

Гиперурикемия — это метаболическое нарушение, лежащее в основе подагры. Данная проблема, несмотря на многовековую историю изучения, по-прежнему является

плодотворной для клинических исследований, и последние экспериментальные данные, касающиеся механизмов развития метаболических нарушений, также подтверждают возможные связи между гиперурикемией, кардиоваскулярными и метаболическими расстройствами.

Отложение кристаллов мочевой кислоты (МК) при подагрическом артрите имеет место преимущественно в суставном хряще [8], в то время как кальция пирофосфат (КПФ) при псевдоподагрическом артрите депонируется как в суставном хряще, так и в межпозвоночных дисках, т. е. в гиалиновых и фиброзных структурах [9]. С целью прояснения и единообразного определения болезни отложения пирофосфата кальция (БОПК) целевая группа под эгидой Европейской антиревматической лиги (EULAR) недавно подготовила два перечня рекомендаций, касающихся диагностики, терминологии

и ведения больных подагрой и псевдоподагрой [10–12]. БОПК — это общий термин для всех случаев выявления отложения кристаллов КПФ, а хондрокальциноз (ХК) означает обызвествление хряща, выявленное при рентгенологическом или гистологическом обследовании [13]. ХК не всегда обусловлен БОПК и может проявляться изолированным поражением сустава или сосуществовать со структурными изменениями, сходными с остеоартритом. В синовиальной жидкости (СЖ) определяются несколько типов и размеров кристаллов КПФ, включая моноклинные и триклинные дегидратированные кристаллы (m-КПФ и t-КПФ: $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) [14]. Несмотря на зачастую бессимптомное течение, осаждение кристаллов КПФ может быть связано с остеоартритом, острым моно- или олигоартрикулярным артритом и, реже, с хроническим полиартритом и деструктивной артропатией. Острый моно- или олигоартрикулярный артрит, вторичный по отношению к БОПК, может имитировать приступы подагры, за что первоначально он получил название псевдоподагры. Примечателен тот факт, что воспаление, индуцированное МУН и КПФ, проходит самопроизвольно [15, 16].

После открытия инфламмосом и их активации кристаллами МУН и КПФ стали доступны новые таргетные методики лечения, актуальные не только для пациентов, страдающих подагрой, но также, в силу сходности звеньев патогенеза, и для больных псевдоподагрой. С кристаллами могут взаимодействовать не только лейкоциты, включая нейтрофилы и макрофаги, но также эндотелиальные, синовиальные и тучные клетки [15, 17]. Резидентные макрофаги, т. е. гистиоциты, представляют особый интерес, поскольку они играют определенную роль в иницировании тканевого ответа на МУН. Тучные клетки также заслуживают упоминания, поскольку в экспериментальных животных моделях истощение пула тучных клеток ослабляет воспалительную реакцию нейтрофилов [18]. Наконец, гистиоциты и тучные клетки способны высвободить интерлейкин 1β (ИЛ 1β) после активации кристаллами инфламмосом NALP3 [17, 18]. Эти данные позволяют предположить, что также клетки участвуют в острой реакции тканей на МУН и КПФ. Таким образом, инициация воспалительного ответа будет зависеть от резидентных клеток, в то время как усиление воспалительной реакции опосредовано тучными клетками, макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками и полиморфоядерными нейтрофилами (ПМН) [8, 19, 20]. Первый этап взаимодействия между кристаллами МУН и иммунными клетками включает в себя фагоцитоз, который необходим для активации нейтрофилов и макрофагов, и в случае макрофагов могут играть определенную роль Toll-подобные рецепторы (ТПР) [21]. ТПР — это важнейшие датчики сигналов антигенной опасности и инфекции для лейкоцитов, и, как было доказано в ряде исследований, они являются неотъемлемой частью иммунной системы. В этом контексте кристаллы МУН могут индуцировать сигналы опасности от поврежденных клеток, которые запускают врожденный иммунный ответ посредством ТПР. Экспериментальные данные отводят определенную роль ТПР2 и ТПР4 в распознавании МУН моноцитами/макрофагами, поскольку присутствие ТПР2 и ТПР4 усиливает индуцированную МУН продукцию ИЛ 1β и ПМН [22, 23]. Аналогичным образом кристаллы КПФ и МУН индуцируют продукцию оксида азота путем активации ТПР2 в хондроцитах [24]. Однако эти результаты противоречивы, поскольку в дру-

гом эксперименте на моделях перитонита у мышей было установлено, что ни один из известных ТПР не участвовал в иммунном ответе [25].

Второй механизм может включать прямое взаимодействие между кристаллами и клеточной мембраной, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов. Действительно, электронная микроскопия показывает, что происходит специфическое взаимодействие кристаллов МУН с мембранами дендритных клеток. Это взаимодействие приводит к активации тирозинкиназы Syk, что может опосредовать интернализацию кристаллов или клеточный ответ [8]. На данный момент нет четких доказательств прямого связывания кристаллов МУН с другими клеточными мембранами, помимо мембран дендритных клеток [18, 26]. Кроме того, до настоящего времени не доказано прямое взаимодействие между кристаллами КПФ и клеточными мембранами, а также их участие в активации Syk [26].

Третий механизм включает в себя протеины на поверхности кристалла. Действительно, некоторые опсонизированные белки были обнаружены на поверхности кристаллов МУН и КПФ, включая фракции комплемента, например C1q, C5, C6, а также иммуноглобулины IgG и IgM, Fc-фрагмент IgG, аполипротеины E (АпоЕ) [25] и, что немаловажно, липопротеиды высокой плотности и липопротеины низкой плотности [27, 28].

Эти покрывающие белки играют важную роль в развитии воспалительной реакции и ее разрешении. Так, фракция комплемента стимулирует выработку ПМН, тогда как АпоЕ белки способствуют разрешению воспаления. Например, воспаление коленных суставов, индуцированное кристаллами МУН, тормозится у кроликов с дефицитом компонента комплемента C6 в эксперименте, что отражается в снижении продукции ИЛ8 и миграции ПМН в коленный сустав [8, 21]. Наконец, опсонизация IgG и/или фракции комплемента также облегчает фагоцитоз кристаллов и активацию иммунокомпетентных клеток [22].

Активация инфламмосом NLRP3 кристаллами моноурата натрия и кальция пирофосфата и секреция интерлейкина 1β

Провоспалительные цитокины, несомненно, играют решающую роль в контроле воспалительной реакции на кристаллы МУН. Недавние исследования были посвящены роли ИЛ 1β , который является провоспалительным цитокином и оказывает различные эффекты на клетки и ткань суставов [15, 21, 22, 26]. ИЛ 1β производится как неактивная промолекула иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги и дендритные клетки, а затем расщепляется с образованием активной формы p17 ИЛ 1β , секретируемой клетками. Расщепление неактивной формы про-ИЛ 1β катализируется каспазой-1 (также известной как ИЛ1-превращающий фермент, ИПФ) [22]. Каспаза-1 входит в семейство провоспалительных каспаз, которое включает также каспазу-4, каспазу-5, каспазу-11 и каспазу-12 [26]. Для процессирования ИЛ 1β каспаза-1 является основным ферментом, который требует формирования так называемой молекулярной платформы, известной как инфламмосома. Также описаны другие пути процессинга ИЛ 1β независимо от каспазы-1, включающие протеазы, производные нейтрофилов и тучных клеток [22].

Инфламмасома NLRP3 является цитоплазматическим белковым комплексом, состоящим из NLRP3, семейства белков NLRP (или NALP), а также воспалительной каспазы-1. Адаптер ASC содержит домен PYD, который является посредником при взаимодействии с гомологичным доменом на NLRP, а также домен CARD, который взаимодействует с каспазой-1 [17, 18]. Было также установлено, что многие неорганические частицы, включая кристаллы МУН и КПФ, способны активировать инфламмасомы NLRP3, индуцируя секрецию активных форм ИЛ1 β , ИЛ18. Перечень триггеров NLRP3 продолжает расти и на данный момент включает в себя алюминаты, гемин и ДНК [18]. Макрофаги, лишенные компонентов инфламмасом NLRP3, были способны секретировать активный ИЛ1 β после стимуляции кристаллами МУН и КПФ [17, 19]. Кроме того, МУН-индуцированный перитонит в эксперименте был менее выражен у мышей с дефицитом адаптера ASC или каспазы-1. Колхицин, препарат, широко используемый в лечении острых приступов подагры, блокирует созревание антител к ИЛ1 β , влияя, вероятно, на эндоцитоз кристаллов или антигенную презентацию кристаллов инфламмасомам [29]. Кристаллы МУН инициируют воспалительный каскад, отправной точкой которого является высвобождение активного ИЛ1 β из моноцитов и макрофагов.

Эти результаты, однако, не объясняют механизм клеточного контакта с кристаллами и активацию инфламмасом. Он может включать общие процессы, которые могут быть инициированы и другими активаторами инфламмасом: например, отток калия, который регулируется K⁺ каналами, такими как P2X7 [25], активные формы кислорода и высвобождение содержимого лизосом, к примеру, катепсина В [19].

Известно, что у пациентов могут быть отложения МУН, которые клинически инактивны, что указывает на дальнейшее регулирование на уровне ткани реакции на кристаллы уратов. Важно подчеркнуть, что кристаллы МУН являются мощным индуктором ИЛ1 β [8], что подтверждено на клеточных линиях, предварительно активированных липополисахаридами. Такая преактивация необходима для индукции мРНК ИЛ1 β и про-ИЛ1 β . В экспериментах с чистым МУН цитокины не высвобождались [19]. Было убедительно доказано, что свободные жирные кислоты C18:0, действующие на TLR2, могут объединяться с кристаллами МУН, активировать инфламмасомы и индуцировать выброс цитокинов [17, 19–21]. Это показывает, что выброс свободных жирных кислот после приема пищи или алкоголя является «недостающим звеном» между метаболическими изменениями, активацией инфламмасом и приступами подагры.

Механизмы, индуцированные выбросом интерлейкина 1 β

Как следует из вышеизложенного, кристаллы МУН активируют инфламмасомы NLRP3 фагоцитов, что приводит к процессингу и секреции ИЛ1 β . Последующий приток лейкоцитов в очаг поражения может быть опосредован эндотелиальной активацией и сопровождается выбросом воспалительных медиаторов, индуцирующих возникновение воспалительных проявлений, характерных для острого приступа подагры.

Поскольку кристаллы индуцируют выработку нескольких цитокинов и хемокинов, которые способствуют

воспалению при подагре, в том числе фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, лиганды хемокиновых рецепторов CXCL1 и CXCL8 (также известный как ИЛ8) [6, 12, 15, 16], было высказано предположение о том, что эти соединения производятся в иерархическом порядке, следуя за высвобождением ИЛ1 β [12]. К примеру, в развитии экспериментального МУН-индуцированного воспаления ИЛ1 β играет более важную роль, чем ФНО α [2]. Тем не менее в различных экспериментальных условиях роль CXCL8 четко продемонстрирована при КПФ- и МУН-индуцированном воспалении [19].

Несмотря на быстрое начало и тяжесть воспалительного процесса, при подагрической атаке имеется фактор самоограничения, который обеспечивает восстановление исходного состояния пораженного сустава без структурных изменений. Первое объяснение разрешения воспаления заключается в процессе покрытия кристаллов белками. Действительно, было показано, что кристаллы, покрытые фрагментами IgG, являются более мощными индукторами воспалительного ответа, чем непокрытые кристаллы, тогда как кристаллы, покрытые АпоВ и АпоЕ, могут отчасти способствовать разрешению острого подагрического артрита [3]. Еще один механизм, участвующий в регулировании приступов индуцированного микрокристаллами артрита, включает физиологическую трансформацию моноцитов в макрофаги [6]. Действительно, когда макрофаги дифференцируются *in vitro*, уменьшается их провоспалительный ответ, индуцированный кристаллами МУН, даже несмотря на сохранившуюся фагоцитарную активность [8]. Разница в клеточном ответе также увязывается с состоянием и фенотипическими изменениями этих клеток (макрофаги M1 и M2). Моноцит-макрофагальный «триггер» наблюдается при ремиссии подагрического приступа и связан не только с уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ФНО α), но и с увеличением продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ10 и тканевого фактора роста β – ТФР β) [15]. Поэтому макрофаги начинают производить ТФР β – ключевой цитокин, обеспечивающий подавление воспалительного процесса. ТФР β способен уменьшать активацию эндотелиальных клеток, ограничивая продукцию ПМН и моноцитов, а также выраженность экспрессии цитокинов, например ИЛ1 и его рецепторов. Кроме того, секреция ТФР β стимулируется элиминацией макрофагами апоптотических нейтрофилов [16]. Их элиминация может протекать легче под действием трансглутаминазы 2-го типа [13]. Таким образом, саморегуляция воспаления фагоцитами вместе с дифференцированным покрытием кристаллов МУН могут объяснить самоограничивающий характер острой подагры, а также тот факт, что присутствие кристаллов МУН в суставе не всегда сопровождается воспалительной реакцией.

Параллели механизмов воспаления при жировом гепатозе, стеатогепатите и гиперурикемии

Как известно, жировая дистрофия печени является результатом накопления различных липидов. Несколько механизмов могут привести к жировому гепатозу: 1) повышение притока свободных жирных кислот из-за увеличения липолиза висцеральной/подкожной жировой клетчатки и/или увеличения потребления алиментарных жиров;

2) сокращение свободного окисления жирных кислот; 3) повышение липогенеза в печени *de novo* и 4) снижение экскреции липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов (ТГ) [6, 28]. На доставку свободных жирных кислот в печень приходится почти 2/3 накопленных липидов [30, 31]. Следовательно, повышение липогенеза жирных кислот *de novo* преимущественно способствует и накоплению липидов в печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Помимо хорошо известных факторов контроля липогенеза, таких как белок, связывающий стерол-регулирующие элементы (SREBP), или белок, связывающий элементы, регулирующие ответ на углеводы (ChREBP), X-box-связывающий белок 1 (XBP1), известный как ключевой регулятор отклика неструктурированных белков UPR, — единственный открытый за последнее время регулятор печеночного липогенеза [32–34]. ТГ являются основными липидами, накапливающимися в печени у больных НАЖБП. Несмотря на то что ряд крупных эпидемиологических исследований указывают на исключительно отрицательное влияние ТГ на течение заболевания, последние данные свидетельствуют, что они обладают потенциально протективными свойствами. Диацилглицерол ацилтрансфераза 1 и 2 (ДГАТ1/2) катализируют последнюю реакцию в синтезе ТГ. В модели алиментарного ожирения мышей с повышенной экспрессией ДГАТ1 в адипоцитах и макрофагах их организм был защищен от активации макрофагов и их накопления в белой жировой ткани, а также от системного воспаления и резистентности к инсулину [12]. Ингибирование синтеза ТГ посредством ДГАТ2 снижает выраженность стеатоза печени [14], но ухудшает гистологические признаки ее повреждения [15], что также позволяет предположить, что накопление ТГ в печени может быть защитным механизмом.

Стеатоз печени (т. е. накопление ТГ) не связан с резистентностью к инсулину у больных семейной гипобеталипопротеинемией; это также служит доказательством того, что повышенное содержание внутрипеченочных ТГ может быть маркером, но не причиной инсулинорезистентности [35]. В целом синтез ТГ представляется как адаптивный положительный ответ в тех случаях, когда гепатоциты подвергаются действию потенциально токсичных метаболитов ТГ. Таким образом, последние данные позволяют предположить, что накопление жира в печени во многих случаях не может рассматриваться как патология или болезнь, а скорее как физиологический ответ на увеличение потребления калорий. Свободные жирные кислоты и холестерин, особенно при накоплении в митохондриях, считаются «агрессивными» липидами, обуславливающими ФНО α -опосредованное повреждение печени и формирование активных форм кислорода [36–38]. Эти липиды могут также присутствовать в печени без подтвержденного стеатоза и индуцировать «воспалительные» реакции, усугубляющие поражение печени как у больных подагрой, так и у лиц с бессимптомной гиперурикемией. Концепция липотоксичности является предметом последних обсуждений. Жировая дистрофия печени, с одной стороны, будучи, как правило, доброкачественным и прогрессирующим состоянием, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — с другой, могут отражать различные органные поражения. Воспаление приводит к накоплению липидов и поэтому может

предшествовать стеатозу при стеатогепатите [39]. Такой каскад подтверждается в ряде экспериментальных исследований. У больных НАСГ не обязательно может быть стеатоз, т. е. воспаление может предшествовать клинически выраженному и инструментально подтвержденному поражению печени. Лечение антителами к ФНО α и метформином, противодиабетическими препаратами, подавляющими выработку ФНО α в печени, улучшает прогноз стеатоза [3, 9]. Другие провоспалительные медиаторы также могут способствовать развитию стеатоза, поскольку в некоторых исследованиях печеночный стеатоз не опосредован ФНО α , но при этом повышена экспрессия цитокинов семейства ИЛ1, а также CXCL1 и CXCL8 [31]. У больных тяжелым алкогольным гепатитом лечение инфликсимабом (антителами к ФНО α) улучшает прогноз печеночного стеатоза. Снижение числа купферовских клеток также приводит к печеночному стеатозу, вероятно, путем опосредованного снижения уровня защитного ИЛ10 из клеток Купфера [40–42]. Другие типы клеток также могут провоцировать печеночный стеатоз. Так, ожирение приводит к увеличению популяции миелоидных клеток [3], что тоже способствует отложению липидов в печени.

Во всех описанных случаях печеночный стеатоз может рассматриваться как «неспецифический феномен» после воспалительных атак. Таким образом, его развитие может быть связано с различными факторами, включая токсичные метаболиты липидов, нутриенты и другие сигналы от кишечника и жировой ткани. В последние десятилетия в популяции резко возросло потребление трансжирных кислот, которые, в свою очередь, приводят к увеличению размеров печени с поражением по типу стеатогепатита и резистентности к инсулину. Фруктоза, практически отсутствующая в рационе в прошлом, становится неотъемлемой составляющей современной диеты. Имеется ряд исследований, в которых показано, что, когда пациенты с ожирением длительно потребляли фруктозосодержащие подслащенные напитки, у них повышался уровень глюкозы и инсулина в плазме натощак и что чувствительность тканей к инсулину понижается у лиц, потребляющих именно фруктозу, но не глюкозу [22, 39]. Ежедневное потребление фруктозы ассоциируется с повышением риска воспаления печени и ее фиброзированию [41]. Тем не менее роль определенных нутриентов, которые могут непосредственно приводить к воспалительному поражению печени, является предметом дискуссий.

Таким образом, непоследовательный характер воспалительных процессов и развивающейся жировой дегенерации печеночной ткани при подагре затрудняет четкое разграничение патогенетических механизмов повреждения печени, но концепция «параллелизма множественных поражений» позволяет более глубоко понять данное обменное заболевание и обосновать поиск новых точек терапевтического воздействия.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин НТ, Смирнова АС, Гриценко ЮП. Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г. Современная ревматология. 2015;9(3):70-2 [Vatutin NT, Smirnova AS, Gritsenko YuP. The diagnosis, treatment and prevention of gout: The 2014 international clinical guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):70-2 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-70-72
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
3. Martinon F, Glimcher LH. Gout: new insights into an old disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2073-5. doi: 10.1172/JCI29404
4. Shih MH, Lazo M, Liu SH, et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc*. 2015;114:314-20. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.014
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
6. Fattahi MR. The prevalence of metabolic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease; a population-based study. *Middle East J Digest Dis*. 2016;8:131-7. doi: 10.15171/mejdd.2016.18
7. Feldman A, Eder SK, Felder TK, et al. Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):102-10. doi: 10.1038/ajg.2016.318
8. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:206. doi: 10.1186/ar2952
9. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1531-9. doi: 10.1002/art.39581
10. Ларина ВН, Барт БЯ, Бродский МС. Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. Сердечная недостаточность. 2011;5(67):277-81 [Larina VN, Bart BYa, Brodskii MS. Clinical and prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure in elderly patients. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2011;5(67):277-81 (In Russ.)].
11. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3-8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026
12. Kuo CF, See LC, Luo SF, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:141-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep364
13. Wu SJ, Zhu GQ, Ye BZ, et al. Association between sex-specific serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: a large population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e802. doi: 10.1097/MD.0000000000000802
14. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev*. 2010;233:218-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00860.x
15. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
16. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: The «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:4002-6. doi: 10.1002/art.30649
17. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357-61. doi: 10.1038/nature08938
18. Brydges SD, Broderick L, McGeough MD, et al. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest*. 2013;123:4695-705. doi: 10.1172/JCI171543
19. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21:677-87. doi: 10.1038/nm.3893
20. Lanaspas MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7:e47948. doi: 10.1371/journal.pone.0047948
21. Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, et al. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187:6143-56. doi: 10.4049/jimmunol.1101284
22. Martin WJ, Shaw O, Liu X, et al. 2011. MSU crystal-recruited non-inflammatory monocytes differentiate into M1-like pro-inflammatory macrophages in a peritoneal murine model of gout. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1322-32. doi: 10.1002/art.30249
23. Conforti-Andreoni C, Spreafico R, Qian HL, et al. Uric acid-driven Th17 differentiation requires inflammasome-derived IL-1 and IL-18. *J Immunol*. 2011;187(11):5842-50. doi: 10.4049/jimmunol.1101408
24. Schauer C, Janko C, Munoz L, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20:511-7. doi: 10.1038/nm.3547
25. Farina G, York M, Collins C, Lafyatis R. dsRNA activation of endothelin-1 and markers of vascular activation in endothelial cells and fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:544-50. doi: 10.1136/ard.2010.132464
26. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(Suppl 2):9-14. doi: 10.1185/03007995.2015.1087980
27. Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):703-10 [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death in gout patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):703-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-703-10
28. Kim SJ, Chae S, Kim H, et al. A protein profile of visceral adipose tissues linked to early pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13:811-22. doi: 10.1074/mcp.M113.035501
29. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428-31 [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
30. Van Bon L, Cossu M, Lof A, et al. Proteomic analysis of plasma identifies the Toll-like receptor agonists S100A8/A9 as a novel possible marker for systemic sclerosis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1585-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205013

31. Lupattelli G, de Vuono S, Boni M, et al. Insulin resistance and not BMI is the major determinant of early vascular impairment in patients with morbid obesity. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20:924-33. doi: 10.5551/jat.18663
32. Petta S, Craxi A. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association. *Curr Pharm Des.* 2010;16:741-52. doi: 10.2174/138161210790883787
33. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368
34. Bass M, Merriman R. Fatty acid metabolism and lipotoxicity in the pathogenesis of NAFLD/NASH. Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;21:109-22.
35. Otokozawa S, Ai M, Diffenderfer MR, et al. Fasting and postprandial apolipoprotein B-48 levels in healthy, obese, and hyperlipidemic subjects. *Metabolism.* 2009;58:1536-42. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.040
36. Petta S, Tripodo C, Grimaudo S, et al. High liver RBP4 protein content is associated with histological features in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2011;43:404-10. doi: 10.1016/j.dld.2010.12.013
37. Bedossa P; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;60:565-75. doi: 10.1002/hep.27173
38. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology.* 2010;52:578-89. doi: 10.1002/hep.23717
39. Mosca A, Nobili V, De Vito R, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol.* 2017;66(5):1031-6. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.025
40. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008;51:1947-53. doi: 10.1007/s00125-008-1135-4
41. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, et al. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010;73:12-7.
42. Hwang IC, Suh SY, Suh AR, et al. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci.* 2011;26:386-91. doi: 10.3346/jkms.2011.26.3.386