

Взаимосвязи показателей дислипидемии с иммунологическими сдвигами у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией

К.А.Уткурова

Д.У.Кучаков

М.М.Ташпулатова

Ташкентская медицинская академия

Аннотация: Оценка корреляции иммунологических и биохимических показателей с клиническими проявлениями подагры, а также роли гиперурикемии при коморбидных состояниях важно для поиска терапевтических мишеней воздействия. Цель исследования - изучение взаимосвязи показателей дислипидемии с иммунологическими сдвигами у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией. Пациенты и методы. В исследование включено 85 лиц мужского пола: 1-я группа - 49 больных с первичной хронической подагрой по критериям Wallace S.L., 2-я группа (контроль) - 36 пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Определяли уровень мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ), гликемии натощак, показатели липидного спектра - общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой (ХС-ЛПВП), низкой (ХС-ЛПНП), очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА); концентрации цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-18 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты. Уровень МК коррелировал с числом пораженных суставов ($r=0,64$; $p=0,058$), наличием тофусов ($r=0,73$; $p=0,042$), уровнем гликемии ($r=0,74$; $p=0,038$). Отмечалось повышение ХС у больных подагрой на 11,85%, ХС-ЛПНП на 22,51%, ХС-ЛПОНП на 21,43% и снижение ХС-ЛПВП на 20,9%. КА был выше в группе больных подагрой на 25,8% ($p=0,0088$). Отмечалось увеличение продукции цитокинов IL-6 ($p=0,0012$) и IL-18 ($p=0,0008$) у больных подагрой с уровнем МК выше 0,420 ммоль/л. При этом не отмечалось достоверного повышения IL-1 β (+0,36; $p=0,0154$), ФНО- α (+0,21; $p=0,0944$), IL-4 (+0,02; $p=0,0028$). Отсутствовала связь между IL-6 и СРБ ($r=0,26$; $p=0,0122$). В 1-й группе продемонстрирована сильная корреляционная связь между IL-6 и КА ($r=0,762$; $p=0,0018$), IL-18 и КА ($r=0,766$; $p=0,0052$). Во 2-й группе корреляция между IL-6 и КА была слабее ($r=0,292$; $p=0,0127$), отмечалась слабая отрицательная связь между IL-18 и КА ($r= -0,366$; $p=0,0049$). Выводы. Исключительная роль

гиперурикемии в развитии дислипидемии у больных подагрой не нашли подтверждения. ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и КА значительно повышены, в то время как ЛПВП - достоверно снижены у больных в межприступный период подагры. Повышение титра IL-6 и IL-18 сопровождается более выраженными показателями дислипидемии и клиническими проявлениями подагрического артрита.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, дислипидемия, интерлейкины, цитокиновый профиль

Relationships of dyslipidemia indicators with immunological changes in patients with tofus gout and asymptomatic hyperuricemia

K.A.Utkurova

D.U.Kuchakov

M.M.Tashpulatova

Tashkent Medical Academy

Abstract: Evaluation of the correlation of immunological and biochemical parameters with clinical manifestations of gout, as well as the role of hyperuricemia in comorbid conditions, is important for the search for therapeutic targets. The purpose of the study was to study the relationship between dyslipidemia indicators and immunological changes in patients with tofus gout and asymptomatic hyperuricemia. Patients and methods. The study included 85 males: group 1 - 49 patients with primary chronic gout according to Wallace S.L. criteria, group 2 (control) - 36 patients with asymptomatic hyperuricemia. We determined the level of uric acid (UA), C-reactive protein (CRP), fasting glycemia, lipid spectrum indicators - total cholesterol (CS), triglycerides (TG), high lipoproteins (HDL-C), low (LDL-C), very low density (VLDL-C), atherogenic coefficient (KA); concentrations of cytokines: interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-18 in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay. Results. The level of sUA correlated with the number of affected joints ($r=0.64$; $p=0.058$), the presence of tophi ($r=0.73$; $p=0.042$), and the level of glycemia ($r=0.74$; $p=0.038$). There was an increase in cholesterol in patients with gout by 11.85%, LDL-C by 22.51%, VLDL-C by 21.43% and a decrease in HDL-C by 20.9%. CA was higher in the group of patients with gout by 25.8% ($p=0.0088$). There was an increase in the production of cytokines IL-6 ($p=0.0012$) and IL-18 ($p=0.0008$) in patients with gout with a UA level above 0.420 mmol/l. At the same time, there was no significant

increase in IL-1 β (+0.36; p=0.0154), TNF- α (+0.21; p=0.0944), IL-4 (+0.02; p=0.0028). There was no association between IL-6 and CRP (r=0.26; p=0.0122). Group 1 demonstrated a strong correlation between IL-6 and CA (r=0.762; p=0.0018), IL-18 and CA (r=0.766; p=0.0052). In the 2nd group, the correlation between IL-6 and CA was weaker (r=0.292; p=0.0127), there was a weak negative relationship between IL-18 and CA (r= -0.366; p=0.0049). Conclusions. The exclusive role of hyperuricemia in the development of dyslipidemia in patients with gout has not been confirmed. Cholesterol, LDL-C, VLDL-C and KA are significantly increased, while HDL is significantly reduced in patients in the interictal period of gout. An increase in the titer of IL-6 and IL-18 is accompanied by more pronounced indicators of dyslipidemia and clinical manifestations of gouty arthritis.

Keywords: gout, hyperuricemia, dyslipidemia, interleukins, cytokine profile

Подагра, хроническое воспалительное заболевание пуринового обмена, известна как наиболее частая причина воспалительного артрита у лиц мужского пола старше 40 лет. Заболеваемость подагрой многократно увеличилась за последние десятилетия (до 1-6% в развитых странах) и продолжает неуклонно расти на фоне напряженной эпидемиологической обстановки по неинфекционным заболеваниям, таким как метаболический синдром, гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2-го типа и их осложнения [1-4]. Актуальная доказательная база свидетельствует о том, что подагра является аутоиммунным воспалительным заболеванием, основной характеристикой которого является активация врожденного иммунного ответа на фоне отложением кристаллов солей моноурата натрия (МУН) в различных тканях [5-6].

Так, Martinon F. и соавт. в 2002 г. было экспериментально подтверждено, что присутствие кристаллов мочевой кислоты (МК) вызывает олигомеризацию и дисфункциональную активность особых макромолекул - инфламмасом NLRP3, которые сопровождаются гиперактивностью провоспалительного фермента каспазы-1. Этот процесс вызывает повышенную секрецию воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Эти цитокины, относящиеся к одному семейству, в свою очередь, инициируют воспалительный каскад, вызывая активацию эндотелия и накопление пула лейкоцитов [7,10]. Принято считать, что основными цитокинами с вторичным участием в этом процессе являются IL-4 (рекрутирование и активация нейтрофилов), IL-6 (поддержание воспалительного процесса, непосредственное повреждение соединительной ткани) и TNF α (провоспалительная активация, созревание и повышение трансформации моноцитов до макрофагов) [8]. В исследованиях Martin W.J. и соавт. (2010), Conforti-Andreoni C. и соавт. (2011) и ряде других приведены

достаточно обширные сведения о роли макромолекул, индуцированных солями МУН и участвующих в активации врожденного иммунитета, что сопровождается гиперпродукцией $\text{IL-1}\beta$, IL-6 и IL-17A [9,11].

Благодаря протеомным и иммуногистохимическим исследованиям *in vitro* было выявлено, что кристаллы МУН оказывают прямое провоспалительное действие, индуцируя продукцию цитокинов, путем включения семейства толл-подобных рецепторов и ряда инфламмасом NLRP3 в воспалительный каскад. Имеются также данные о роли комплекса миелоид-связанных белков MRP8/MRP14, также известного как калгранулин А/В (S100A8/A9), который является агонистом толл-подобных рецепторов TLR-4, в повышении риска сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета 2-го типа у пациентов с гиперурикемией и развитием у них неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [9-10]. Кроме того, кристаллы МУН ответственны за индукцию выработки цитозольного белка криопирин NALP3, основного компонента одноименных провоспалительных каспаза-1-активирующих инфламмасом, запускающих продукцию активных цитокинов $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 , IL-18 и др. [12] Эти данные позволяют предположить наличие таргетных воспалительных биомаркеров у больных подагрой, обуславливающих не только патогенез основного подагрического артрита, но и развитие коморбидных состояний.

Вместе с тем, в последние годы ряд исследователей рассматривает гиперурикемию (ГУ), метаболическое нарушение, лежащее в основе подагры, не только как облигатный фактор, участвующий в развитии нефропатии у больных подагрой, но и как независимый предиктор развития атеросклероза, смертности от сердечно-сосудистых осложнений и развития НАЖБП.

Krishnan E. и соавт. провели 17-летнее исследование (1991-2008 гг.) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц мужского пола среднего возраста, больных подагрой. Ими было установлено, что подагрический артрит, сопровождающийся повышением уровня МК, увеличивает риск смерти от ССЗ [13]. Однако, как и большинство исследований на тот момент, ГУ рассматривалась, по определению Польской И.И. и Марусенко И.М., как «побочный продукт», т.е. сопутствующий усугубляющий фактор общепринятых факторов риска - артериальной гипертензии (АГ), почечной недостаточности, инсулинорезистентности и ожирения [15]. Однако, рассмотрение ГУ изолированно от подагры позволило расширить имеющиеся представления о роли ГУ и ее первичности при кардиоваскулярных и печеночных поражениях. Zhang J. и соавт. в исследовании на 324 респондентах мужского пола выявили положительную корреляционную связь между АГ и гиперурикемией, а именно повышение систолического АД на 27 мм рт. ст. при повышении концентрации МК на каждый 1,0 мг/дл [14]. Из последних

исследований в мета-анализе Jaruvongvanich V. и соавт. (2017) 5 наблюдательных исследований с участием 777 пациентов отчетливо продемонстрировано значительное повышение риска ССЗ, НАЖБП и гистологически подтвержденным повреждением печени у пациентов с ГУ [16-18].

Исходя из вышеизложенного, четкое представление о корреляции иммунологических и биохимических механизмов заболевания с клиническими изменениями, а также приоритетности гиперурикемии в коморбидных состояниях у больных подагрой необходимо не только для определения эффективных терапевтических мишеней воздействия на течение подагры, но и коррекцию имеющихся метаболических сдвигов.

Цель нашего исследования - изучение взаимосвязи показателей дислипидемии с иммунологическими сдвигами у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

Пациенты и методы. В исследование было включено 85 лиц мужского пола, поступивших в ревматологическое отделение и поликлинику специализированного курсового амбулаторного лечения 1-й клиники Ташкентской медицинской академии в период с апреля 2014 г. по апрель 2017 г., и распределенных по 2-м группам.

В 1-ю группу было выделено 49 больных с клинически верифицированным диагнозом первичной хронической подагры по критериям Wallace S.L. (1977) [3]. Средний возраст больных $57,21 \pm 6,14$ года, возраст дебюта подагрического артрита составил в среднем $42,74 \pm 8,12$ года (от 34 до 55 лет), средняя длительность заболевания на момент обращения - 4,7 (3,0-10,0) года. В первые 5 лет заболевания на прием к ревматологу обратились 23 (46,94%) пациента. Все больные 1-й группы обследованы в межприступный период подагры. В 27 (55,10%) случаях поставлен диагноз подагры с тофусами, в 22 (44,90%) - бестофусная подагра. Число пораженных суставов в среднем составило 5,5 суставов (1,0-12,0). По частоте обострений в среднем отмечалось 2,52 (1,0-5,0) обострений в год, 25 (51,02%) пациентов констатировало >3 обострений в год.

В межприступный период подагрического артрита отмечается более частый прием урикозурических препаратов (аллопуринол в дозе 100-300 мг/сут, фебуксостат в дозе 80-120 мг/сут) по показаниям, а также глюкокортикостероидов преимущественно при артралгии, резистентной к нестероидным противовоспалительным препаратам (табл. 1). Прием указанных препаратов на период иммунологических и биохимических исследований был приостановлен с целью получения достоверных результатов. В качестве поддерживающей терапии 29 (59,18%) пациентов принимали аспирин в дозе 75-150 мг/сут, 4 (8,16%) - тиазидные диуретики (индапамид 2,5 мг/сут), 6 -

комбинированные антигипертензивные препараты (индапамид+амлодипин+периндоприл в дозировках 5 мг+2,5 мг+10 мг и 5 мг+1,25 мг+5 мг).

Во 2-ю группу (контроль) было включено 36 пациентов мужского пола с бессимптомной гиперурикемией (не сопровождающейся наличием артрита, деформацией суставов, тофусов на момент исследования и анамнестически) в качестве группы контроля. В качестве поддерживающей терапии 26 (72,22%) пациентов принимали аспирин в дозе 75-150 мг/сут, 5 (13,89%) - тиазидные диуретики, 3 (8,33%) - петлевые диуретики (фуросемид до 80 мг/сут).

Таблица 1

Фенотипическая и клиническая характеристика исследуемых групп

	Больные подагрой (n = 49)	Пациенты с бессимптомной гиперурикемией (n = 36)
Возраст, лет	57,21±6,14	54,2±8,22
Длительность заболевания, лет	4,7±1,5	-
Частота обострений	2,52±0,73	-
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2±4,3	27,9±4,6
Окружность талии, см	92,4±2,1	94,6±1,6
Артериальная гипертензия (%)	20 (40,82)	17 (47,22)
Сердечно-сосудистая патология (%)*	12 (24,49)	8 (22,22)
Хроническая болезнь почек (%)**	7 (14,29)	4 (11,11)
Неалкогольная жировая болезнь печени (%)	18 (36,73)	12 (33,33)
Аллопуринол (%)	29 (59,18)	12 (33,33)
Фебуксостат (%)	7 (14,29)	4 (11,11)
Колхицин (%)	1 (2,09)	-
Глюкокортикостероиды (%)	4 (8,16)	-
Нестероидные противовоспалительные средства (%)	32 (65,31)	6 (16,67)

Примечание: * Включая транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов, аритмии, ишемическую болезнь сердца и/или сердечную недостаточность. ** При скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин.

По клиническим показателям наличия метаболического синдрома в основную группу и группу контроля отобраны обследуемые со сходными параметрическими данными (вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)). Расхождение по параметрическим показателям не превышало 4,0%: в 1-й группе ИМТ составил 28,2±4,3 кг/м², во 2-й группе этот показатель был равен 27,9±4,6 кг/м². По измерениям ОТ - 92,4±2,1 см и 94,6±1,6 см в группе больных подагрой и группе контроля, соответственно.

Критериями исключения к проведению исследования были наличие хронических очагов инфекции и активные инфекционные заболевания. Также исключался прием любых гиполипидемических (статины, фибраты, ниацин), антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и

противопротозойных препаратов, пребиотических и пробиотических средств в течение всего периода исследования.

У всех пациентов определяли уровень МК, СРБ, гликемии натощак, показатели липидного спектра. Содержание липидов в венозной крови определяли методом фотоколориметрии на биохимическом анализаторе Vitros SYSTEM Chemistry DT 60 (Австрия). Оптимальным считали уровень в крови общего холестерина (ХС) $< 5,2$ ммоль/л (< 200 мг%), триглицеридов (ТГ) $1,7$ ммоль/л (150 мг%). Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли в супернатанте после преципитации липопротеидов других классов декстрансульфатом; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) рассчитывали по формуле Friedwald W., распределение ХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью липидного коэффициента атерогенности (КА), представляющий собой соотношение «ХС - ХС-ЛПВП/ХС-ЛПВП». АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, общий белок в крови определяли спектрофотометрически на СФ-46 (Россия). Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови проводили с помощью реакции с фосфорно-вольфрамовым реактивом.

У всех 85 отобранных в обе группы пациентов определялись концентрации цитокинов: интерлейкина- 1β (IL- 1β), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10) интерлейкина-18 (IL-18) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000XPi (Германия).

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ OpenEpi 3.03 (Centers for Disease Control and Prevention, США, 2014). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков. В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп - критерий Манна-Уитни, для оценки значимости изменений показателей и сравнения корреляции с метаболическими показателями применялся непараметрический Т-критерий Уилкоксона. Степень корреляционной связи (r) оценивалась как: $0 < r \leq 0,35$ - слабая корреляция; $0,35 < r \leq 0,67$ - средняя корреляция; $0,67 < r \leq 1$ - сильная корреляционная связь. Скорректированные значения p рассчитывались автоматически по достижении пределов доверительного интервала.

Результаты исследования.

Изученные показатели гиперурикемии, гликемии и липидного профиля приведены в таблице 2. Уровень МК у больных подагрой варьировал от 0,357

до 0,760 ммоль/л (среднее значение $0,564 \pm 0,098$ ммоль/л), в группе пациентов с бессимптомной гиперурикемией значения были распределены с нижним порогом от 0,426 ммоль/л до 0,615 ммоль/л, но при этом с более низким средним уровнем - $0,462 \pm 0,036$ ммоль/л, т.е. уровень МК достоверно ($p=0,008$; $<0,01$) отличался в сторону понижения на 14,04% по сравнению с основной группой.

В основной группе уровень МК достоверно коррелировал с более тяжелым течением подагры. Более высокие значения МК обуславливали увеличение частоты и длительности обострений. Необходимо отметить, что в 12 случаях в группе больных подагрой, которые отмечали затяжные обострения (более 4 недель), был зафиксирован уровень МК выше 0,5 ммоль/л (диапазон значений 0,512-0,760 ммоль/л; медиана $Me=0,574$ ммоль/л). Число пораженных суставов увеличивалось с нарастанием уровня МК (коэффициент корреляции $r=0,64$; $p=0,058$). Кроме того, у пациентов с рецидивирующим подагрическим артритом уровень МК в сыворотке крови был достоверно выше при наличии тофусов ($r=0,73$; $p=0,042$).

Нарушение углеводного обмена оценивалось по выраженности гипергликемии натощак. Показатели уровня глюкозы в крови были выше у пациентов с бессимптомной гиперурикемией, и составили в среднем $6,080 \pm 0,025$ ммоль/л, тогда как в основной группе среднее значение составило $5,873 \pm 0,081$ ммоль/л, что отражает, по-видимому, первичность нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности в комплексе с метаболическим синдромом. Степень выраженности гиперурикемии у данной категории пациентов положительно коррелировала с уровнем гликемии ($r=0,74$; $p=0,038$).

Таблица 2

Показатели уровня мочевой кислоты и липидного профиля ($M \pm SD$)

Показатель	Больные подагрой (n = 49)	Пациенты с бессимптомной гиперурикемией (n = 36)
Мочевая кислота, ммоль/л	$0,564 \pm 0,098$	$0,462 \pm 0,036^*$
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	$5,873 \pm 0,081$	$6,080 \pm 0,025^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,922 \pm 0,016$	$6,104 \pm 0,072^*$
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	$5,022 \pm 0,116$	$3,892 \pm 0,078^*$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	$1,066 \pm 0,052$	$1,347 \pm 0,045^*$
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	$0,844 \pm 0,017$	$0,660 \pm 0,009^*$
Триглицериды, ммоль/л	$1,741 \pm 0,150$	$1,866 \pm 0,183^\wedge$
Коэффициент атерогенности	$4,831 \pm 0,072$	$3,576 \pm 0,098^*$

Примечание: * $p < 0,01$ - достоверное различие между показателями контроля и сравниваемых групп. $^\wedge p > 0,05$ - достоверность различий между группами ниже установленного предела.

По показателям липидного спектра отмечалась тенденция к дислипидемии и повышению титра атерогенных фракций у больных в межприступный период

подагры. Содержание общего ХС в основной группе было достоверно выше по сравнению с показателями контроля (+0,818; $p=0,0054$). Различия по содержанию ХС-ЛПНП были более выражены по сравнению с уровнем ХС ($p=0,0067$). Что касается содержания ХС-ЛПОНП в сыворотке крови больных подагрой, значимое повышение титра ХС-ЛПОНП (выше 1,04 ммоль/л) было выявлено у 8 больных подагрой и у 4 испытуемых в группе контроля. Средние значения уровня ХС-ЛПОНП не превышали верхнюю границу нормальных значений как в основной группе ($0,844 \pm 0,017$; $p=0,0032$), так и в группе пациентов с бессимптомной гиперурикемией ($0,660 \pm 0,009$; $p=0,0016$), что по видимому, связано с невысокими показателями клинических признаков метаболического синдрома в обеих группах (ИМТ $28,2 \pm 4,3$ кг/м² в 1-й группе и $27,9 \pm 4,6$ кг/м² во 2-й группе; окружность талии $92,4 \pm 2,1$ см и $94,6 \pm 1,6$ см в 1-й и 2-й группах, соответственно).

В то же время, по уровню ЛПВП отмечено достоверное снижение по сравнению с показателями в группе гиперурикемии без подагрического артрита ($-0,281$; $p=0,0041$), что отражает снижение уровня атеропротективных фракций при подагре. Коэффициент атерогенности составил $4,831 \pm 0,072$ в 1-й группе и $3,576 \pm 0,098$ во 2-й группе исследования.

Таким образом, обнаруженная гиперхолестеринемия ассоциировалась у больных подагры с более выраженной дислипидемией. В липидограмме отмечалось увеличение ХС у больных подагрой на 11,85%, ХС-ЛПНП на 22,51% и снижение ХС-ЛПВП на 20,9%. Уровень ХС-ЛПОНП в группе больных подагрой был выше на 21,43%. Гипертриглицеридемия отмечалась в обеих группах наблюдения, при этом в группе больных подагрой уровень ТГ был ниже на 6,4%, однако достоверность этого показателя была недостаточной вследствие малой выборки и высокой вариации значений ($V=46,71\%$, $p=0,097$). Коэффициент атерогенности был выше в группе больных подагрой на 25,8% ($p=0,0088$).

Таблица 3

Цитокиновый профиль исследуемых групп по данным иммуноферментного анализа

Показатель, пг/мл	Больные тофусной подагрой (n = 49)	Пациенты с бессимптомной гиперурикемией (n = 36)	p
IL-1 β	$2,57 \pm 0,81$	$2,21 \pm 0,45^*$	0,0154
ФНО- α	$3,08 \pm 1,84$	$2,87 \pm 1,01^*$	0,0044
IL-4	$1,38 \pm 0,47$	$1,26 \pm 0,40^*$	0,0028
IL-6	$38,08 \pm 9,82$	$17,18 \pm 5,65^*$	0,0012
IL-8	$14,92 \pm 2,26$	$13,75 \pm 0,53^{\wedge}$	0,0542
IL-10	$7,21 \pm 2,18$	$7,45 \pm 1,61^*$	0,0051
IL-18	$361,75 \pm 14,61$	$167,12 \pm 20,71^*$	0,0008

Примечание: * $p < 0,01$ - достоверное различие между показателями контроля и сравниваемых групп. $^{\wedge} p > 0,05$ - достоверность различий между группами ниже установленного предела.

В сравнении с обследуемыми с бессимптомной гиперурикемией, у пациентов в межприступный период подагры происходит существенное увеличение продукции ключевых провоспалительных цитокинов IL-6 ($p=0,0012$) и IL-18 ($p=0,0008$). При этом не отмечалось ожидаемого и достоверного повышения IL-1 β ($+0,36$; $p=0,0154$), ФНО- α ($+0,21$; $p=0,0944$), а также продуцируемого активированными CD4+ Т-лимфоцитами IL-4 ($+0,02$; $p=0,0028$). Также отсутствовала положительная корреляционная связь между повышенным уровнем циркулирующего IL-6 и острофазных показателей воспаления - С-реактивным белком и скоростью оседания эритроцитов ($r=0,26$; $p=0,0122$). Результаты по титрам ФНО- α , IL-8, IL-10 варьировали в широких пределах и превышали установленный доверительный интервал, по-видимому, вследствие отсутствия прогностически значимой тенденции показателей.

В обеих исследуемых группах между показателями уровня мочевой кислоты и цитокинов не было выявлено линейной зависимости, что соотносится с выраженностью клинических проявлений подагры и коморбидной патологии при переменном уровне мочевой кислоты в сыворотке крови. Тем не менее, IL-6 и IL-18 были достоверно повышены у больных подагрой с уровнем мочевой кислоты выше целевого значения 0,420 ммоль/л по сравнению с группой контроля ($p=0,0004$). Оценка уровней цитокинов в сыворотке крови по отношению к клиническим данным показала положительную связь между титром IL-6 и наличием деформаций суставов ($p=0,0021$), IL-6 и подагрических тофусов ($p=0,0154$), а также IL-18 и ультразвуковыми признаками неалкогольного жирового поражения печени ($p=0,037$) в группе больных подагрой. Поскольку в группе обследуемых с бессимптомной гиперурикемией было малое число пациентов ($n=3$) с уровнем IL-8, превышающим предел обнаружения, для данного цитокина не была проведена оценка достоверности и степени корреляционной связи.

При изучении цитокинового профиля также определялось наличие взаимосвязи между уровнями различных групп интерлейкинов. В основной группе была обнаружена средняя корреляционная связь между уровнями IL-6 и IL-18 ($r=0,61$; $p=0,0233$), а также прослеживалась слабая корреляция между IL-18 и IL-1 β ($r=0,27$; $p=0,012$).

Исходя из полученных результатов, а также данных литературы по изучению медиаторов иммунного воспаления при подагре, было допущено, что повышение титров IL-6 и IL-18 у больных подагрой является патогномоничным для данного заболевания. Нами был проведен анализ зависимостей титра

указанных интерлейкинов с наиболее репрезентативным показателем липидного спектра - индексом (коэффициентом) атерогенности.

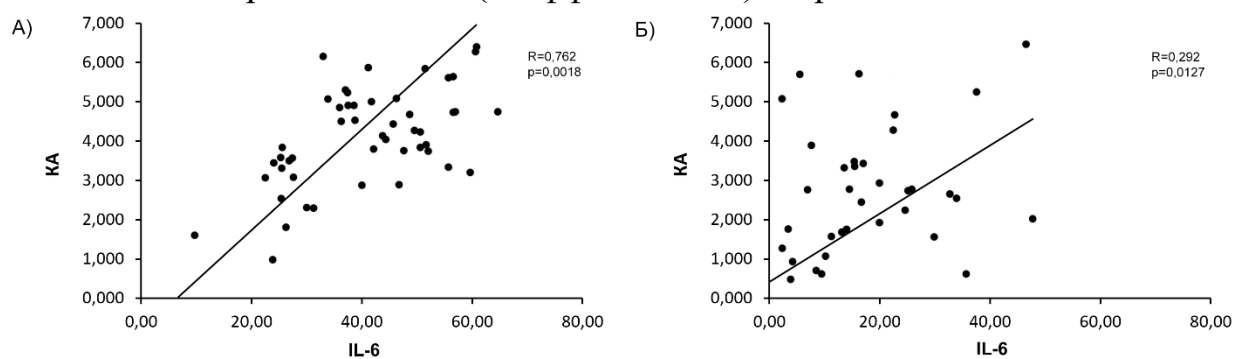


Рис. 1. Графики корреляции IL-6 и коэффициента атерогенности (КА) в основной (А) и контрольной (Б) группах. R - коэффициент корреляции, различия достоверны при $p < 0,05$

По приведенным результатам, в 1-й группе обследуемые с высокими показателями уровня IL-6 имели достоверно большее значение удельного коэффициента атерогенности ($r=0,762$; $p=0,0018$) (Рис. 1, А), что отражает более выраженные отклонения липидного профиля при повышенном титре данного медиатора воспаления. Во 2-й группе корреляция между IL-6 и КА была значительно слабее ($r=0,292$; $p=0,0127$) и, несмотря на положительную связь, не отражала четко определенную ассоциацию между данными показателями (Рис. 1, Б).

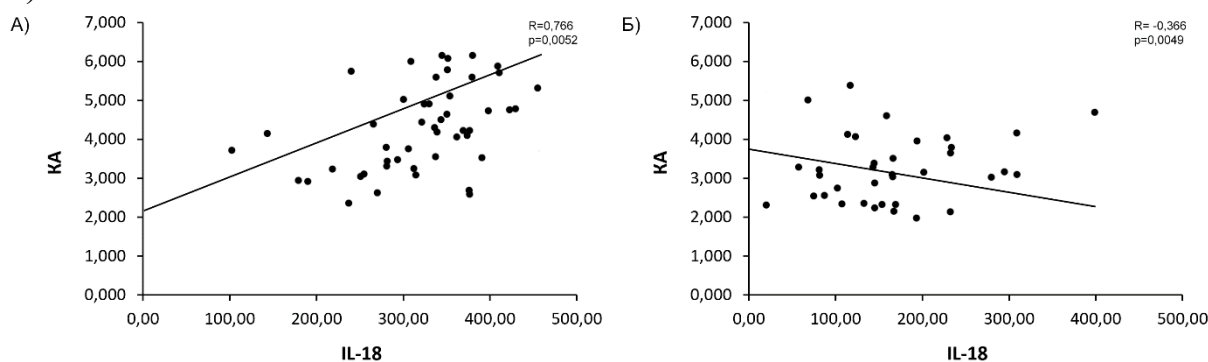


Рис. 2. Графики корреляции IL-18 и коэффициента атерогенности (КА) в основной (А) и контрольной (Б) группах. R - коэффициент корреляции, различия достоверны при $p < 0,05$

Результаты по показателям IL-18 были схожи с IL-6 в основной группе, продемонстрирована сильная корреляционная связь между IL-18 и КА ($r=0,766$; $p=0,0052$) (Рис. 2, А), при этом всего 7 пациентов из 49 в группе больных подагрой имели КА ниже 3,0 ммоль/л при диапазоне значений IL-18 равным 179,15-381,0 пг/мл. В группе сравнения отмечалась слабая отрицательная связь между титром IL-18 и КА ($r= -0,366$; $p=0,0049$) (Рис. 2, Б), что при детальном разборе клинических данных пациентов в данной группе может объясняться повышением титра IL-18 у 6 обследуемых на фоне недавно

перенесенных респираторных вирусных инфекций и относительно малой выборкой.

Обсуждение. На текущий момент накоплен экспериментальный материал по целому ряду исследований, направленных на изучение молекулярного субстрата и триггерных факторов хронических воспалительных заболеваний, и их связи с клиническими проявлениями. Так, было доказано, что приступы подагрического артрита возникают при быстром высвобождении кристаллического МУН в суставной жидкости и инициации воспалительного каскада. Еще в 1991 г. Pascual E. и соавт. продемонстрировали, что кристаллы МУН персистируют в синовиальной жидкости, поддерживая воспалительный фон в межприступный период подагры. ФНО- α и другие провоспалительные цитокины, в свою очередь, индуцируют высвобождение макрофагами свободных кислородных радикалов, а также ингибируют антиоксидантные ферменты, такие как параоксоназа 1 (PON1) и способствуют трансформации ЛПВП в окисленные провоспалительные ЛПВП. Провоспалительные ЛПВП, несмотря на высокий титр в сыворотке крови, неспособны противодействовать транспорту холестерина и теряет свои антиоксидантные свойства, что ведет к накоплению окисленных ЛПНП и ЛПОНП [8, 16]. В свою очередь, в работах Kappelle P.J. (2011) и соавт., Jiang X. и соавт. (2013) было показано, что повышенная концентрация окисленных ЛПНП в плазме крови ведет к повышению титра IL-6, IL-8 и ФНО- α , что замыкает «порочный круг» оксидантного стресса и поддерживает воспалительный процесс [12-18].

По результатам, полученным в нашем исследовании, основные показатели липидного профиля у больных подагрой, а именно ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и связанный с ними показатель КА были значительно повышены, в то время как ЛПВП - достоверно снижены у больных в межприступный период подагры, что отражает липидный профиль, типичный для дислипидемии IV типа. Эти данные подтверждаются данными Tsutsumi Z. и соавт. (2004), Meek I.L. и соавт. (2014) в отношении дислипидемии у больных подагрой. Однако, как отмечается в данных работах, высокая концентрация ЛПНП, в особенности их окисленных фракций, коррелирует с титром провоспалительных медиаторов IL-1 β , IL-6 и ФНО- α , повышение которых отмечается у больных в периоды обострения подагрического артрита. При этом в острой воспалительной фазе указанные цитокины ответственны за снижение триглицеридов и липопротеиновых фракций, которые затем повышаются после купирования эпизода острого воспаления [18-20]. Этот феномен, по-видимому, обуславливал высокие значения показателей липидного профиля у больных в межприступный период подагры при относительно умеренных значениях ФНО- α , IL-1 β , IL-4 в нашем исследовании.

С другой стороны, мета-анализ масштабных клинических испытаний (Afzali A. и соавт., 2010; Viazzi F. и соавт., 2014; Lonardo A., 2015 и др.), а также ряд сравнительных исследований *in vivo* свидетельствуют не только о связи гиперурикемии с дислипидемией, артериальной гипертензией, ожирением, метаболическим синдромом, но и недавние исследования - с развитием гистологически подтвержденной НАЖБП у лиц со стойким повышением уровня МК [17, 21, 22]. Так, на животных моделях было установлено, что гиперурикемия может инициировать воспалительный каскад в адипоцитах путем повышения продукции моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), и супрессивного действия на адипонектин (GBP-28), известный как противовоспалительный и антиатерогенный гормон. Также было продемонстрировано, что в условиях повышенного уровня МК в гепатоцитах развиваются митохондриальные нарушения и отмечается ускоренный липогенез [18, 23].

В различных работах, включающих иммунологические исследования, имеются, как правило, выраженные расхождения в результатах и их интерпретации - варьируемая методика отбора проб, низкая стандартизация коммерческих наборов сывороток для исследования, циркадный ритм, малая выборка материала, а также измерение цитокинов в пробах сыворотки крови, а не в синовиальной жидкости пациентов, могут привести к широкой вариабельности полученных результатов. Тем не менее, наличие сильной корреляционной связи между показателями, а также отбор пациентов по критерию малой вариабельности клинических признаков метаболического синдрома (ИМТ и ОТ) позволяют с высокой достоверностью утверждать о наличии многофакторности метаболических нарушений у больных подагрой.

В нашем исследовании повышение титра IL-6 и, в меньшей мере, IL-18, сопровождалось более выраженными показателями дислипидемии и клиническими проявлениями подагрического артрита. Имеются данные Tsai и соавт., 2008, Yang W.H. и соавт., 2013, что лептин-индуцированная дисрегуляция IL-6 и рецепторов к нему при подагре ведет к развитию воспаления по моноцитарному пути, что ведет к более выраженной местной воспалительной реакции и повреждению суставного хряща и околосуставных структур. Кроме того, IL-6 коррелирует с повышением острофазовых показателей, более частыми кардиоваскулярными осложнениями и смертностью от ССЗ как у больных подагрой и ревматоидным артритом, так и в общей популяции [24-28]. IL-18, как указывалось ранее, является провоспалительным и иммунорегуляторным цитокином, который продуцируется инфламмосомами NLRP3 путем активации каспазы-1. Помимо интерферон-стимулирующей функции, IL-18 совместно с IL-23 активировать Т-

хелперы 17 типа (Th17) с высвобождением IL-17A и его накоплением в синовиальной жидкости и поддержании воспалительного каскада. Связь IL-18 с гиперурикемией и его непосредственная роль в течении подагры малоизучена, но по нашим данным титр IL-18 поддерживается на высоком уровне в межприступный период подагры и коррелирует с дислипидемией у больных с частыми рецидивами подагрического артрита. Следует особо отметить, что повышение активности IL-1 β и его продукция проявляется в начале приступа подагрического артрита, с его последующим резким снижением, что могло быть причиной невысоких показателей IL-1 β у обследуемых в межприступный период и у лиц с бессимптомной гиперурикемией [8, 10].

Выводы. «Первичность» и исключительная роль гиперурикемии в развитии дислипидемии, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой не нашли подтверждения по результатам корреляционного анализа с основными маркерами воспаления и показателями цитокинового профиля. Основные показатели липидного профиля у больных подагрой - ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и связанный с ними показатель КА значительно повышены, в то время как ЛПВП - достоверно снижены у больных в межприступный период подагры. В нашем исследовании повышение титра IL-6 и, в меньшей мере, IL-18, сопровождалось более выраженными показателями дислипидемии и клиническими проявлениями подагрического артрита.

На данный момент молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи МК, компонентов липидного спектра, воспалительного каскада и их влияния на развитие сердечно-сосудистых нарушений, инсулинорезистентности и ухудшения прогноза у больных подагрой, а также возможная защитная роль отдельных цитокинов требуют дальнейшего изучения, поскольку, безусловно, раннее выявление метаболических сдвигов и их комплексная коррекция благоприятно влияют на течение заболевания, позволяют сократить риск возможных фатальных осложнений.

Использованная литература

1. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Мухамедова С.М. Характеристика метаболических сдвигов у больных подагрой // Журнал лечебное дело. Москва. 2016 г. 1 том. Стр.52-55
2. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Курбанова Ш.Р. К метаболическим сдвигам у больных подагрой // Проблемы современной ревматологии. // Москва. 2015 г. 2 том. Стр. 84-87
3. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Курбанова Ш.Р. Плазмаферез в комплексной терапии подагры // Проблемы современной ревматологии. // Москва. 2015 г. 2 том. Стр. 105-108

4. Набиева Д.А., Алиева К.К., Пулатова Ш.Б. Клинические особенности подагры у женщин // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2019». Сборник тезисов. 2019, сентябрь.

5. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Матчанов С.Х., Нематова Н.А., Пулатова Ш.Б. Ступенчатая терапия ревмоксикамом (мелоксикамом) при остром подагрическом артрите // Журнал теоретической и клинической медицины.-2009.- №2.- С. 44-47.

6. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Ганиева Н.А. Применение левокарнитина (Алмибы) у больных тофусной подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2013.-№ 2.-С. 66.

7. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Клинико функциональные особенности течения тофусной подагре // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2016.- №2.-С. 23-27.

8. Набиева Д.А. Клинико диагностические особенности поражения печени при тофусной подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии, спец выпуск.- 2016.-С. 93-94.

9. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Исакова Э.И. Диагностические и терапевтические аспекты поражения при подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии.- спец выпуск.-2016.- С. 104-105.

10. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Тошпулатова М.М., Уткурова К.А. Взаимосвязи подагры и патологии печени // Ўзбекистон Терапия Ахборотномаси, Илмий-амалий журнал.- 2017.- №4.- С. 76-80.

11. Набиева Д.А., Тошпулатова М.М. Predictors of development of metabolic disorders in patients with tophaceous gout and asymptomatic hyperuricemia // Бюллетень Ассоциации врачей, илмий-амалий тиббиёт журнали, Узбекистана.- 2017.- №4.- С. 76-83.

12. Ризамухамедова М.З. Набиева Д.А., Махаматхаджаева Х.Б. Подходы к фармакотерапии у больных подагрой // Фармацевтический вестник Узбекистана.-2017.- №4.- С. 40-43.

13. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Стеатогепатоз у больных подагрой и пути его коррекции // Назарий ва клиник тиббиёт.- 2017.- №4.- С. 51-54.

14. Арипов А.Н., Набиева Д.А. Определение протеомных маркеров иммунологического профиля и их связь с метаболическими параметрами у больных подагрой // Клиническая лабораторная диагностика.- 2017.- № 62(8).- С. 485-489.

15. Набиева Д.А., Мухамедова Н.Х. Параллелизм множественных повреждений при неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой // Ўзбекистон тиббиёт журнали.-2017.- №6.- С. 83-87.

16. Nabiyeva D.A. Quality of life of gouty patients // European journal of researchs.- №5(5).-2017.- P. 24.

17. Nabiyeva D.A. Dyslipidaemia and Cytokine Profile in patients wioth Gout: the role of IL-6, IL-18 and hyperurecemia in the development of metabolic disorders // Journal of Advances in Medicine and Medical research.- 2017.- № (23.12.) .- 1-10.

18. Набиева Д.А. Ризамухамедова М.З., Ганиева Н.А. Изучение эффективности плазмафереза у больных тофусной подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- № 4.-2015.- С.93-96.

19. Набиева Д.А. Современные подходы к диагностике тофусной подагрой // «Ахолининг касалланиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар» илмий амалий конференция.- 2014, 15 ноябрь.- С. 68-72.

20. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. Плазмаферез в комплексной терапии подагры // «Проблемы современной ревматологии» материалы конференции.- 22-23 апреля 2015.- С. 105-108.

21. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. К метаболическим сдвигам у больных подагрой // «Проблемы современной ревматологии» материалы конференции.- 22-23 апреля 2015.- С. 84-87.

22. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Характеристика метаболических сдвигов у больных подагрой // «Лечебное дело» Москва, Россия.- 2016.- №1.- С.52-55.

23. Набиева Д.А. Патология гепатобилиарной системы и подагра // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. Вопросы организации и информатизации здравоохранения Минск.- 2016.- С. 240-243.

24. Неъматова Н.А., Набиева Д.А., Сагатов Д.Р. Терапия долаком (кеторолака трометамин) при остром подагрическом артрите // Врачаспирант. Журнал научно-практический.- Выпуск 2(39) .- С. 91-95.

25. Набиева Д.А. Взаимосвязи гиперурикемии и гиперлипидемии у мужчин первичной подагрой // Научный журнал молодая наука «Juvenis scienta» Санкт Петербург.- 2016.-№ 1.-С. 27-29.

26. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 4185-4190.

27. Таирова З. К., Шодикулова Г. З. RISK FACTORS AND FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 6.

28. Таирова З. К., Шодикулова Г. З., Шоназарова Н. Х. REVMATOID ARTRIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA KOMORBID KASALLIKLARNING UCHRASH CHASTOTASI //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 4.