

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ
В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ****К.В. Жигулина, Л.Н. Шилова, А.В. Александров, А.В. Сабанов**

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии,
ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ;
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»*

Под наблюдением находилось 60 больных с достоверным ПА (диагноз устанавливался согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015 г.). Все больные были разделены на две группы: 1-я группа – 40 человек с подагрой без признаков МС, во вторую группу включены больные с ПА, имеющие признаки МС (75 % женщины, 25 % мужчины). Средняя продолжительность заболевания составила ($8,2 \pm 3,5$) года. У 25 больных прослеживался семейный анамнез. Несмотря на различия в этиологии и патогенезе, разнообразие клинических проявлений ревматических заболеваний (РЗ), в основе большинства из них лежит хроническое воспаление. Большое значение в формировании воспаления, имеющего ряд общих иммунных механизмов при некоторых наиболее часто встречаемых РЗ (ревматоидном артрите, псориатическом артрите, подагре), принадлежит цитокинам, в том числе фактору некроза опухоли- α (ФНО- α). Именно с гиперпродукцией цитокинов связано увеличение риска развития атеросклероза и ассоциируемых с ним сосудистых осложнений. Особое значение имеет метаболический синдром, который достаточно часто наблюдается у больных подагрой. С одной стороны, метаболический синдром является обратимым, а с другой – значительно увеличивает риск возникновения таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз.

Ключевые слова: подагрический артрит, метаболический синдром, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, интерлейкин-10.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-72-75

**CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH GOUTY ARTHRITIS
IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME****K.V. Zhigulina, L.N. Shilova, A.V. Alexandrov, A.V. Sabanov**

*FSBEI HE «Volograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of Hospital Therapy with a course of clinical rheumatology of the Faculty of Physicians' Improvement;
FSBSI «Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborowski»*

There were 60 patients with reliable PA under observation (the diagnosis was established according to the classification criteria ACR / EULAR, 2015). All patients were divided into two groups: Group 1 – 40 patients with gout without MS signs, the second group included PA patients with signs of MS (75 % for women, 25 % for men). The average duration of the disease was ($8,2 \pm 3,5$) years. In 25 patients there was a family history. Despite the differences in etiology and pathogenesis, the variety of clinical manifestations of rheumatic diseases (RH), the basis of most of them is chronic inflammation. A significant role in the formation of inflammation, which has a number of common immune mechanisms in some of the most common RH (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, gout), belongs to cytokines, including tumor necrosis factor- α (TNF- α). It is with the hyperproduction of cytokines associated with an increased risk of atherosclerosis and associated with it vascular complications. Of particular importance is the metabolic syndrome, which is often observed in patients with gout. On the one hand, the metabolic syndrome is reversible, and on the other – significantly increases the risk of such socially significant diseases as type 2 diabetes and atherosclerosis.

Key words: gout arthritis, metabolic syndrome, tumor necrosis- α , interleukin-6, interleukin-10.

Подагра – системное метаболическое заболевание, которое характеризуется воспалением суставов, связанное с отложением кристаллов моноуратов натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией [3]. Основной механизм патогенеза хронического и острого подагрического артрита – отложение кристаллов МУН в суставах и периаптрикулярных тканях [9]. При подагрическом артрите кристаллы моноурата натрия активируют классический и альтернативный пути комплемента, фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, что приводит к мощному воспалительному ответу с выработкой широкого спектра провоспалитель-

ных медиаторов-цитокинов, играющих важнейшую роль в альтерации тканей суставов [2].

Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, а с другой – значительно увеличивает риск возникновения таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз.

Существующее ныне представление о подагре соединяет в себе все разнообразие клинических проявлений нарушения обмена мочевой кислоты (МК): от прямого повреждающего действия на суставы и почечную

ткань до опосредованного – через усугубление дефектов липидного и углеводного обмена (с реализацией их в клинические синдромы).

Адиipoциты продуцируют эстрогены, лептин, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, ряд цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ТФР- β) и др. ФНО- α воздействует на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, способствуя развитию ИР причем при ожирении в адипоцитах продуцируется большее количество ФНО- α . Предполагают, что локус гена ФНО- α влияет на распределение жира в организме в зависимости от пола [1, 8]. При патологическом ожирении уровни лептина коррелируют с повышенными уровнями факторов воспаления [5, 8].

Острое подагрическое воспаление развивается вследствие отложения в суставной полости уратовых микрокристаллов, способных активизировать фактор Хагемана, компоненты комплемента, кинины, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости, притоку нейтрофилов [2].

В последнее время изучается вклад субклинического воспаления («low grade»), развивающегося при подагре, и отдельных воспалительных цитокинов в патогенезе метаболического синдрома, а следовательно, их влияние на суммарный риск сердечно-сосудистой патологии [2, 3].

Несмотря на различия в этиологии и патогенезе, разнообразие клинических проявлений ревматических заболеваний (РЗ), в основе большинства из них лежит хроническое воспаление. Важная роль в его развитии отводится вырабатываемым при иммунных реакциях преимущественно макрофагами и Т-лимфоцитами цитокинам, многие из которых обладают провоспалительным действием и, кроме того, участвуют в регуляции обменных процессов [1, 2, 6, 7]. Именно с гиперпродукцией цитокинов, в том числе ФНО- α , связано увеличение риска развития атеросклероза и ассоциируемых с ним сосудистых осложнений [2, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка особенности цитокинового статуса у больных подагрическим артритом (ПА) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 60 больных с достоверным ПА (диагноз устанавливался согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015 г.). Метаболический синдром выставлялся на основании критериев Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК» диагностики МС 2009).

Пациенты, страдающие подагрой, имели хронический подагрический артрит вне обострения. Все больные были разделены на две группы: 1-я группа – 40 человек с изолированной подагрой, во вторую группу включены больные с ПА, имеющие МС (75 % женщины, 25 % мужчины). Среди пациентов 1-й группы –

23 женщины (57,5 %) и 17 мужчин (42,5 %), средний возраст больных составил 52 года. Средняя продолжительность заболевания составила $(8,2 \pm 3,5)$ года. У 25 больных прослеживался семейный анамнез. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, форме и выраженности заболевания. Проводились общеклиническое, лабораторное обследование. Оценивались гемограмма, СОЭ по Вестергрону, уровень мочевого кислоты. Антропометрическое исследование включало также измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и определение индекса распределения жировой ткани – индекса талия-бедра (ИТБ). ОТ измеряли на уровне пупка, окружность бедер – на уровне подвздошного гребня. Критерием абдоминального ожирения считалось ОТ выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин, ИТБ более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин.

Всем пациентам производился расчет индекса массы тела (ИМТ), проводился забор крови для биохимического анализа, ежедневно утром проводилось измерение артериального давления методом Короткого. Лабораторное определение концентраций данных цитокинов осуществляли с использованием наборов реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10 – ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-бест» для иммуноферментного анализа в сыворотке крови человека. Лабораторные исследования выполняли на многоканальном микропланшетном спектрофотометре «MULTISCAN EX» (Thermo Electron Corporation) в клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского» (г. Волгоград). После измерения оптической плотности раствора в лунках планшета на основании соответствующего калибровочного графика рассчитывали концентрацию исследуемого цитокина в анализируемых образцах согласно инструкции по применению (табл. 1).

Таблица 1

Допустимые значения исследуемых цитокинов

Цитокины	Уровни цитокинов в сыворотке условно здоровых доноров, пг/мл
ФНО- α	0–6
ИЛ-6	0–10
ИЛ-10	0–20

Статистический анализ данных выполнялся с помощью программы «STATISTICA 6.0». Выборочные характеристики выражались как среднее (М). В качестве меры неопределенности применялся расчет 95 % доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимался за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Все больные находились на лечении в больнице ГУЗ «ГКБ СМП № 25». Дебют подагрического артрита

в среднем наблюдался в $(35,6 \pm 10)$ лет. У 40 (66,7 %) больных диагностирована тофусная форма, 20 (33,3 %) – не имели тофусов.

В 1-й группе ожирение I степени имели 10 (25 %) больных, ожирение II ст. – 8 (20 %) больных, у 2 (5 %) больных диагностировано ожирение III ст., 15 (37,5 %) больных имели избыточную массу тела, у 5 (12,5 %) больных диагностирована нормальная масса тела; во 2-й группе: избыточную массу тела имели 25 % (5 больных), ожирение I ст. имели 35 % (7 больных), ожирение II ст. – 25 % (5 больных), ожирение III ст. – 15 % (3 больных).

Масса тела у пациентов 2-й группы составила 96,0 (85,5–109,0) кг, в группе пациентов, не имеющих признаков МС – 90,0 (84,5–94,0) кг. В 1-й группе индекс массы тела колебался от 28,0 до 34,25 кг/м², во 2-й группе – 29,05–49,39 кг/м² (рис.).

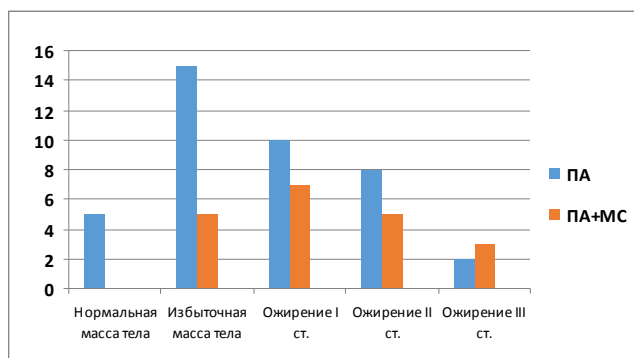


Рис. Распределение больных с нарушением массы тела

В последние годы в качестве индикаторов риска патологии, связанной с ожирением, кроме индекса Кеттелле (ИК), используются показатели, характеризующие распределение жира – индекс «талия/бедро» (ИТБ), окружность талии (ОТ). Ряд данных свидетельствует о том, что распределение жира – это более достоверный показатель риска развития патологических изменений, связанных с ожирением [6, 9], табл. 2.

Таблица 2

Сравнение антропометрических показателей у пациентов с подагрическим артритом и в сочетании с метаболическим синдромом

Показатель		ОТ, см	ОБ, см	ИТБ
ПА	Муж.	86	100	0,86
	Жен.	86,5	96	0,9
ПА+МС	Муж.	98	118	0,83
	Жен.	88	120	0,73

Примечание. ОБ – объем бедер, ОТ – объем талии, ПА-подагрический артрит, МС – метаболический синдром.

При анализе ИТБ было установлено, что у женщин независимо от наличия признаков метаболического синдрома данный показатель превышал норму: в группе с изолированной подагрой – 0,9, у пациентов, имеющих МС, – 0,73. Среди мужчин вне зависимости

от признаков МС ИТБ не превышал допустимых норм. Но ИТБ бывает не всегда достаточно информативным, что связано с соотношением увеличенного объема талии с чрезмерно увеличенным объемом бедер. В связи с этим для оценки абдоминального типа ожирения возникает необходимость в оценке такого дополнительного показателя, как ОТ. У больных с изолированной подагрой объем талии у мужчин – 86 (94,0–100,0) см, у женщин 86,5 (83,0–90,0) см. Во 2-й группе средний объем талии у мужчин составил 98 (95,0–102,0) см, у женщин – 88 (86,0–90,0) см. Средний объем бедер у больных с изолированным подагрическим артритом у мужчин 100 (95–105) см, у женщин 96 (85–100) см. Во второй группе средний ОБ у мужчин – 118 (89–204) см, у женщин – 120 (90–126) см.

Таблица 3

Сравнение цитокинов у пациентов с ПА с МС и группы контроля, пг/мл

Цитокины	ПА, М	ПА+МС, М	P
ИЛ-6	4,03	14,6	0,047
ИЛ-10	1,70	5,67	0,036
ФНО-α	0,506	1,277	0,15

По данным из табл. 3, средний уровень ИЛ-6 в первой группе составил 4,03 пг/мл, во второй группе этот показатель равен 14,6 пг/мл. Жировой тканью секретируется также ИЛ-6, причем в адипоцитах сальника его продуцируется в 3 раза больше, чем в подкожной жировой клетчатке. Более высокие уровни ИЛ-6 отмечались у лиц с ожирением, особенно абдоминальным.

У больных подагрическим артритом в сочетании с МС ИЛ-10 равен 5,67 пг/мл, в группе сравнения составляет 1,70 пг/мл.

Стоит отметить значение противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10 обладает мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом, основным действием которого является ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов, что, вероятно, объясняет более высокие средние значения ИЛ-10 пациентов в группе 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что у больных подагрой с высокой частотой наблюдаются признаки МС, наиболее часто – абдоминальное ожирение. У пациентов с признаками метаболического синдрома происходит существенное увеличение продукции ключевых провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6, ФНО-α.

Таким образом, наличие МС у больных подагрой обуславливает более выраженный каскад воспалительных реакций, что, в свою очередь, может утяжелять течение основной патологии и вызывать развитие различных коморбидных состояний, чаще всего поражение сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Русс. мед. жур. – 2000. – № 17. – С. 718–22.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления // Терапевтический архив. – 2006. – № 6. – С. 77–84.
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра в конце 20 века // Consilium Medicum. – 2002. – № 8. – С. 400–402.
4. Паньшина Н.Н., Шилова Л.Н. Особенности цитокинового профиля у больных псориазическим артритом // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 355–357.
5. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? // J. Intern. Med. – 1991. – Vol. 230. – P. 195–201.
6. Feldman M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Ann. Rev. Immunol. – 1996. – № 14. – С. 397–440.
7. Khan M.A. Update on psoriasis as it relates to spondyloarthropathies. EULAR, 2001. Ann. Rheum. Dis. 2001, 60, suppl.1, SP0033.
8. Sjostrom C.D., Hakangard A.C., Lissner L. et al. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution – risk factor patterns in obese subjects // Obesity Res. – 1995. – Vol. 3. – P. 9–22.
9. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview // Am. J. Med. – 1996. – Vol. 100. – P. 46–52.

REFERENCES

1. Nasonov E.L. Faktor nekroza opuholi- α – novaya mishen' dlya protivovospalitel'noj terapii revmatoidnogo

artrita [The tumor necrosis factor- α is a new target for anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis]. *Russ. med. zhur.* [Russian medical journal.], 2000, no. 17, pp. 718–22. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Nasonov E.L., Nasonova V.A., Barskova V.G. Mekhanizmy razvitiya podagricheskogo vospaleniya [Mechanisms of gouty inflammation]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive], 2006, no. 6, pp. 77–84. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Nasonova V.A., Barskova V.G. Podagra v konce 20 veka [Gout at the end of the 20th century]. *Consilium Medicum*, 2002, no. 8, pp. 400–402. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Pan'shina N.N., SHilova L.N. Osobennosti citokinovogo profilya u bol'nyh psoriaticheskim artritom [Features of the cytokine profile in patients with psoriatic arthritis]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* [The medical bulletin of the North Caucasus], 2017, Vol. 12, no. 4, pp. 355–357. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J. Intern. Med.*, 1991, Vol. 230, pp. 195–201.

6. Feldman M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.*, 1996, no. 14, pp. 397–440.

7. Khan M.A. Update on psoriasis as it relates to spondyloarthropathies. *EULAR*, 2001. *Ann. Rheum. Dis.* 2001, 60, suppl.1, SP0033.

8. Sjostrom C.D., Hakangard A.C., Lissner L. et al. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution – risk factor patterns in obese subjects. *Obesity Res.*, 1995, Vol. 3, pp. 9–22.

9. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am. J. Med.*, 1996, Vol. 100, pp. 46–52.

Контактная информация

Жигулина Кристина Владимировна – аспирант кафедры госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: kristya_87@inbox.ru