

Кореляційні зв'язки між цитокіновими показниками імунного запалення, ендотеліальним фактором росту та біохімічними параметрами у пацієнтів з подагрою

Л.В. Натрус, Д.В. Мальцев, Ю.Г. Клись, Т.І. Панова, В.Є. Кондратюк, С.Є. Коновалов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ; e-mail: Lnatrus777@gmail.com

Вивчали кореляційні зв'язки між показниками цитокінового статусу, вмістом ендотеліального фактора росту (VEGF), загальноклінічними і біохімічними параметрами у пацієнтів із різними формами подагри для удосконалення алгоритму моніторингу клінічного стану та контролю ефективності лікування. У пацієнтів з подагрою та добровольців виконували повний спектр загальноклінічних та біохімічних досліджень. У сироватці досліджували вміст інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-17, ІЛ-22, ІЛ-10), фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), VEGF. Концентрації ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-17 характеризували інтенсивність запалення на всіх стадіях розвитку подагри і лінійно збільшувалися з прогресуванням хвороби. На стадії безсимптомної гіперурикемії відзначалася підвищена (на 75% від показника контрольної групи) концентрація ІЛ-22 на тлі лімфопенії, малих концентрацій ІЛ-10 та VEGF. Це вказує на те, що вміст ІЛ-22 є потенційно інформативним біомаркером інтенсивності запалення, а також можливим предиктором розвитку імунозалежних ускладнень та судинних катастроф на ранній стадії подагри без ознак ураження суглобів. Концентрація ФНП- α позитивно корелювала з вмістом ІЛ-10 ($r = 0,534$, $P < 0,01$), тоді як ІЛ-1 β не залежала від нього. Виявлений зв'язок концентрацій ІЛ-1 β та VEGF ($r = 0,40$, $P < 0,01$) дає підставу вважати, що ІЛ-1 β тісніше асоційований з ендотеліальною дисфункцією і ризиком розвитку судинних ускладнень. Концентрація ІЛ-22 не корелювала з іншими показниками цитокінового статусу, однак пов'язана з кількістю лімфоцитів, тому ознаки активації Th2-залежного шляху імунного запалення можуть бути потенційним біомаркером пригнічення лімфоцитарної ланки при подагрі. Цитокіновий статус при гіперурикемії змінюється в різні фази і стадії. Зіставлення цих змін з клініко-лабораторною картиною удосконалює моніторинг перебігу хвороби та контроль ефективності лікування.

Ключові слова: стадії подагри; запалення; цитокіни; ендотеліальний фактор росту судин; судинні ускладнення.

ВСТУП

Активне вивчення ролі імунних модуляторів при подагрі поглибили сучасні уявлення про механізми розвитку запальної реакції на тлі моноуратіндукованого пошкодження [1, 2]. Запалення під час подагри перебігає стадійно, а це відповідає усталеним уявленням щодо розвитку запальної реакції у відповідь на дію пошкоджувальних сигналів [3]. Виділяють щонайменше три стадії патологічного процесу під час гострого подагричного арт-

риту: ініціації запалення, активації системи вродженого та набутого імунітету, що функціонально пов'язані й змінюють одна одну з плином часу, і можуть бути інформативним біомаркерами ступеня ускладнення, прогнозу запалення при гіперурикемії. Причиною ініціації запалення при подагричному артриті є механічне пошкодження, яке наноситься тканинам суглобів та періоартикулярних ділянок при кристалізації солі сечової кислоти

© Л.В. Натрус, Д.В. Мальцев, Ю.Г. Клись, Т.І. Панова, В.Є. Кондратюк, С.Є. Коновалов

та моносоли урату, які накопичуються в організмі в надлишковій кількості внаслідок метаболічного дефекту. Макрофаги фагоцитують утворені кристалічні об'єкти за допомогою рецепторів “прибирання сміття” (scavenger receptors), тому їх активація відбувається двома шляхами – рецепторним (сигнальним) через поверхневі мембранні рецептори і фагоцитарним після попередньої інтерналізації кристалів. Наразі відомо щонайменше три мембранних шаблонорозпізнавальних рецептори природженого імунітету на поверхні макрофагу, що здатні здійснювати первинне типоспецифічне розпізнавання кристалів моносоли урату, запускаючи інтрацелюлярний цитоплазматичний сигнальний каскад [4–6]. Одним із проявів реалізації моноуратіндукованого молекулярного каскаду в макрофагах є посилена експресія гена прозапального посередника нуклеарного фактора транскрипції каппа В (NF- κ B) і пов'язана з цим ініціація секреції низки прозапальних цитокинів, включаючи інтерлейкін 1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6 та фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) [7–10]. Вважається, що рецептор TLR-2 (англ., Toll Like Receptor-2) безпосередньо розпізнає кристали моноурату і є домінуючим фактором, що визначає інтенсивність подальшої індукованої макрофагами запальної реакції, яка реалізується у відповідь на пошкодження [7, 10].

Природні кілери здійснюють також певні регуляторні впливи, котрі опосередковані продукцією протизапального цитокину (ІЛ-10), що може дещо послаблювати інтенсивність запалення в суглобах при подагрі [3]. При подагрі відбувається конкуренція між нейтрофільним (гнійним) і кілерним (серозним) шляхом розвитку запальної реакції, що визначається важкістю гіперурикемії та імуногенетичним статусом організму. Залучення імунокомпетентних клітин до запальної реакції активує систему набутого (адаптивного) імунітету при подагрі

[3, 11, 12]. Як саме відбувається антигенна презентація при подагрі достеменно не відомо. Показано, що кристали моносоли урату можуть безпосередньо активувати лімфоцити Т-хелпери (Th) з фенотипом CD3⁺ CD4⁺ через Т-клітинні рецептори за допомогою антигеннезалежного механізму у пацієнтів з подагрою, що призводить до запалення суглобів та деструкції кісток [5, 10, 13–15]. Йдеться про Th17-, Th21- і Th22-залежні шляхи імунного запалення з переважною продукцією прозапальних цитокинів ІЛ-17, ІЛ-21 та ІЛ-22 відповідно. Виявлення і дослідження нових імунних біомаркерів (особливо кореляцій між імунологічними даними, з одного боку, і класичними лабораторними показниками, що наразі традиційно застосовуються в клінічній роботі для оцінки інтенсивності запалення та стану метаболізму, з іншого боку) дало змогу суттєво удосконалити сучасний алгоритм клінічного ведення пацієнтів з подагрою і покращити систему контролю ефективності лікування.

Накопичується все більше фактів, що вказують на значимість запалення судинної стінки (як фактора атерогенезу) і пов'язаного з цим більш раннього і частого розвитку атеросклерозу при подагрі. Показано, що підвищення в сироватці крові хворих на подагру вмісту ендотеліального фактора росту (англ., vascular endothelial growth factor – VEGF) пов'язане зі збільшенням жорсткості і зниженням еластичності судинного русла при подагрі [16]. Автори вважають, що гіперурикемія є одним з факторів потенціювання імунної дисфункції і порушень механічних властивостей судинної стінки при подагрі.

Мета нашої роботи – вивчити кореляційні зв'язки між показниками цитокинового статусу, вмістом VEGF, загальноклінічними і біохімічними параметрами у пацієнтів із різними формами подагри для удосконалення алгоритму моніторингу клінічного стану та контролю ефективності лікування.

МЕТОДИКА

У дослідженні взяли участь 88 осіб: пацієнти з подагрою ($n = 39$), які проходили первинне обстеження на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О. Богомольця, та особи, які звернулися для профілактичного огляду ($n = 49$) до Науково-дослідного інституту експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця. Усі надали дозвіл у вигляді письмової інформованої згоди на використання біоматеріалу для дослідження (протокол № 128 від 23.12.2019 р. Комісії з біоетики НМУ імені О.О. Богомольця). Серед добровольців виділено групу осіб, які мали підвищений вміст сечової кислоти, але діагноз подагри їм не було встановлено за відсутністю відповідних скарг та типової клінічної картини. Тому було сформовано 4 групи (табл. 1). До 1-ї групи входили пацієнти із безсимптомною гіперурикемією ($n = 23$); до 2-ї – з класичним перебігом подагри і клінічними симптомами та скаргами ($n = 19$); до 3-ї – із тофусною формою подагри ($n = 20$). Контрольну групу склали відносно здорові особи ($n = 26$).

Усім обстеженим виконували повний спектр загальноклінічних та біохімічних досліджень на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BS-3000M (Китай) із використанням наборів «Diagnosticum Zrt» (Угорщина). Гематологічні параметри вимірювали за допомогою аналізатора MicroCC- 20 Plus (Китай). Вміст інтерлейкінів визначали у сироватці крові методом ELISA

на аналізаторі RT-2100C (Китай): ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-10, VEGF – за допомогою наборів «Вектор-Бест»; ІЛ-17 – «Elabscience» (США) та ІЛ-22 – «Invitrogen».

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакету IBM SPSS Statistics 23 та програми MedStat. Перевірку розподілу проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Більшість параметрів не відображали нормальний розподіл, тому використовували непараметричні критерії Крускала-Уолліса, для попарного порівняння – критерій Данна або Манна-Уїтні з урахуванням поправки Бонфероні. Коефіцієнт Пірсона (R) розраховували з P-значенням, що відповідає 95%-му довірчому інтервалу для коефіцієнта кореляції.

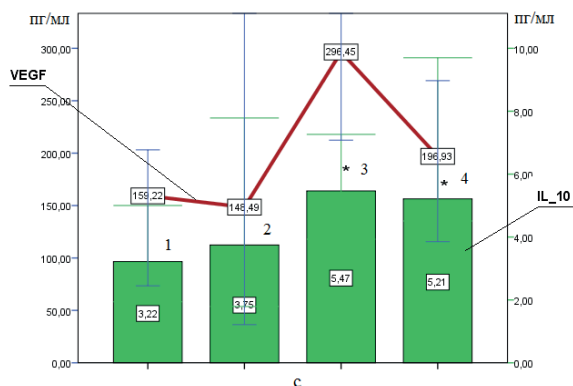
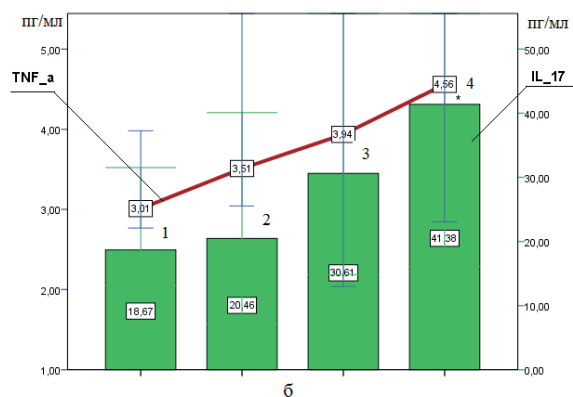
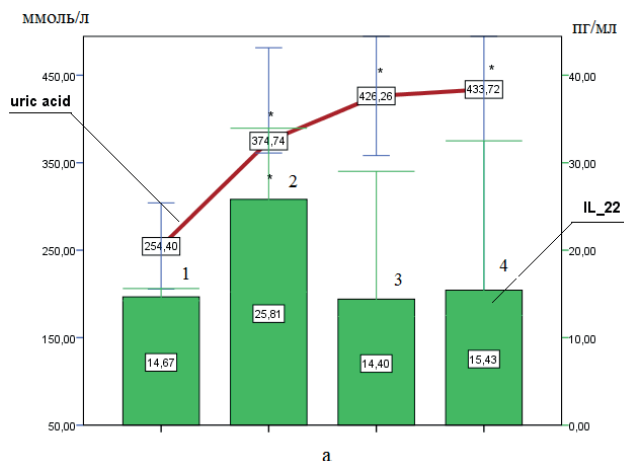
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відмітити підвищення на 75% ($P < 0,01$) сироваткової концентрації ІЛ-22 в 1-й групі порівняно із контрольною (рисунок). У 2-й та 3-й групах його вміст достовірно не відрізнявся від контролю. Це означає, що при безсимптомній гіперурикемії активується Th22-залежний шлях імунного запалення, а концентрація ІЛ-22 може слугувати потенційно інформативним біомаркером інтенсивності моноуратіндукованого запалення. Водночас відзначалися найнижчі значення, порівняно з результатами інших досліджуваних груп, абсолютна і відносна кількість лімфоцитів, ШОЕ і концентрація маркера функції ендотелію VEGF у сироватці крові, на тлі незмінних показників ліпідного профілю і глікемії.

Таблиця 1. Характеристика груп порівняння за віком та статтю

Показники	Контрольна група	Безсимптомна гіперурикемія	Класичний перебіг подагри	Тофусна форма подагри
Вік, роки, Ме; (максимум-мінімум)	59 (27-77)	55 (28-76)	67 (32-84)	57 (36-73)
Відсоток осіб жіночої статі	50 %	52 %	53 %	15 %
Частка жінок в групі (загальна кількість осіб)	13 (26)	12 (23)	10 (19)	3 (20)

Примітка. Ме – медіана



Зіставлення сироваткової концентрації у осіб чотирьох груп: а – сечова кислота (лінія, ліва шкала) та ІЛ-22 (стовпчики, права шкала); б – VEGF (лінія, ліва шкала) та ІЛ-10 (стовпчики, права шкала); в – ФНП-α (лінія, ліва шкала) та ІЛ-17 (стовпчики, права шкала). *P < 0,05 порівняно із відповідним показником в контрольній групі: 1 – контроль, 2 – безсимптомна гіперурикемія, 3 – класичний перебіг подагри, 4 – тофусна форма подагри. Uric acid – сечова кислота; ІЛ-22 – інтерлейкін 22, ФНП-α – фактор некрозу пухлин α, ІЛ-17 – інтерлейкін 17; VEGF – ендотеліальний фактор росту судин; ІЛ-10 – інтерлейкін 10

Сироваткові концентрації ІЛ-22 та ІЛ-10 перебували у протифазі одна до одної, що свідчить про антагоністичні функції цих імунних медіаторів (див. рисунок а, б). Ймовірно, відсутність адекватної компенсації з боку протизапальної системи, опосередкованої ІЛ-10, сприяла у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією повноцінній реалізації ІЛ-22-залежного шляху розвитку імунного запалення. Можна припустити, що опосередковане цим інтерлейкіном системне імунне запалення при безсимптомній гіперурикемії негативно впливало на стан імунорезистентності організму та функцію ендотелію судин. Індукція стану персистуючої лімфопенії в асоціації з дисбалансом продукції трофічного фактора VEGF може бути потенційним предиктором розвитку імунозалежних та судинних ускладнень на ранній стадії хвороби. Ці результати надають підставу подивитися під іншим кутом на проблему безсимптомної гіперурикемії і замислитися про раннє призначення протизапальної терапії на початковій стадії хвороби. Якщо зв'язок між клінічно прихованим ІЛ-22-опосередкованим системним запаленням з імунозалежними і судинними ускладненнями у пацієнтів з подагрюю буде підтверджено в подальших контрольованих клінічних дослідженнях, стане очевидним, що безсимптомна гіперурикемія – набагато важчий клінічний стан, ніж вважалося донині, а своєчасне призначення адекватної протизапальної терапії для пригнічення ІЛ-22-опосередкованого запалення та компенсації недостатності ендогенної антизапальної ІЛ-10-асоційованої системи може покращити прогноз хвороби вже на ранній стадії її розвитку.

Вміст цитокінів ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-17 (див. рисунок, в) має спільну закономірність і прогресивно збільшується з підвищенням тяжкості клінічного стану пацієнтів, що може слугувати потенційно інформативними біомаркерами важкості

запалення при подагрі і переходу однієї стадії хвороби в іншу, оскільки їх вміст в крові лінійно підвищується при прогресуванні захворювання. Оцінка Th17-залежно шляху імунного запалення за сироватковою концентрацією ІЛ-17 потенційно може надавати додаткову корисну інформацію про інтенсивність моноуратіндукованої запальної реакції і пов'язану з цим важкість перебігу подагри, а також – бути прогностичним чинником прогресування хвороби та індикатором достатності застосовуваної протизапальної терапії.

Проведено аналіз кореляційних зв'язків між значенням досліджуваних показників (табл. 2, 3).

Вміст ІЛ-1 β у сироватці крові позитивно двобічно корелював із концентрацією VEGF ($P < 0,01$) і меншою мірою – з концентрацією ІЛ-17 ($P < 0,05$). Очікувано виявилася кореляція із числом лейкоцитів ($P < 0,05$) та гранулоцитів ($P < 0,05$). Не було кореляції вмісту цитокіну із індикаторами ліпідного та вуглеводного метаболізму та власне вмістом сечової кислоти в крові (див. табл. 3). Таким чином, загально клінічні лабораторні

показники переважно не відображають інтенсивність запалення, опосередкованого ІЛ-1 β у хворих на подагру, що може, в свою чергу, призводити до неадекватної оцінки важкості стану пацієнта з подагрою та помилок у прогнозуванні подальшого перебігу хвороби і планування лікування.

Сироваткова концентрація ФНП- α позитивно корелювала з однаковою силою з вмістом цитокінів ІЛ-10 і ІЛ-17 ($P < 0,01$). Це дає змогу стверджувати, що компенсаторна ІЛ-10-зумовлена відповідь у пацієнтів з подагрою активується переважно саме через ФНП- α -опосередкований механізм. На відміну від шляху ушкодження через ІЛ-1 β -залежний запальний механізм, який, найбільш імовірно, завдає більшої шкоди стану ендотелію судин, що проявляється у різкому підвищенні вмісту VEGF.

Концентрація ІЛ-17 корелювала лише з вмістом ІЛ-1 β та ФНП- α ($P < 0,05$), однак – не з ІЛ-10, VEGF. Очікувано виявилася кореляція із кількістю лейкоцитів ($P < 0,05$) та гранулоцитів ($P < 0,05$) і негативна із лімфоцитами ($P < 0,05$) крові. Не було

Таблиця 2. Показники кореляційного зв'язку цитокінового статусу та трофічного ендотеліального фактора росту судин у осіб за коефіцієнтом Пірсона

Показники	Ендотеліальний фактор росту судин	Інтерлейкін 1 β	Фактор некрозу пухлин α	Інтерлейкін 17	Інтерлейкін 22	Інтерлейкін 10
Ендотеліальний фактор росту судин	1	0,540 $P = 0,000$	0,102	0,179	0,033	0,063
Інтерлейкін 1 β	0,540 $P = 0,000$	1	0,23	$r = 0,269$ $P = 0,034$	-0,082	-0,025
Фактор некрозу пухлин α	0,102	0,23	1	$r = 0,344$ $P = 0,006$	-0,03	0,534 $P = 0,000$
Інтерлейкін 17	0,179	0,069 $P = 0,034$	0,344 $P = 0,006$	1	-0,157	0,247
Інтерлейкін 22	0,033	-0,082	-0,03	-0,157	1	-0,087
Інтерлейкін 10	0,063	-0,025	0,534 $P = 0,000$	0,247	-0,087	1

Примітки: P – рівень достовірності розрахованого коефіцієнта кореляції.

Таблиця 3. Показники кореляційного зв'язку цитокинового статусу, трофічного ендотеліального фактору росту судин та основних біохімічних і гематологічних показників у досліджуваних осіб за коефіцієнтом Пірсона

Показники	Інтерлейкін 1 β	Інтерлейкін 10	Фактор некрозу пухлин α	Ендотеліальний фактор росту судин	Інтерлейкін 17	Інтерлейкін 22
Глікований гемоглобін	–	–0,155	–0,137	–0,002	–0,144	–0,168
Глюкоза	0,063	–0,047	–0,169	0,121	–0,168	–0,121
Загальний холестерин	0,052	–0,107	–0,015	0,065	–0,238	–0,104
Ліпопротеїди високої щільності	–0,096	–0,156	–0,081	–0,131	–0,084	0,053
Тригліцериди	0,185	0,062	0,233	0,194	–0,204	0,191
Сечова кислота	0,206	0,143	0,057	0,162	–0,065	–0,079
Лейкоцити	0,302				0,449	
	P = 0,021	0,144	0,150	0,137	P = 0,001	0,013
Абсолютна кількість лімфоцитів	–0,121	–0,010	–0,181	0,059	–0,343	0,313
					P = 0,014	P = 0,025
Абсолютна кількість гранулоцитів	0,408				0,546	
	P = 0,002	0,159	0,162	0,122	P = 0,000	–0,115
Швидкість осідання еритроцитів	0,104	0,080	0,048	0,199	–0,008	0,477
					P = 0,004	

P – значення достовірності розрахованого коефіцієнта кореляції.

кореляції цитокину із індикаторами ліпідного та вуглеводного метаболізму. Також у відповідь на натрієві моноурати у пацієнтів з подагрою не відзначалося кореляції між ІЛ-17- та ІЛ-22-залежними шляхами імунного запалення при активації системи адаптивного імунітету.

Можна припустити, що активація природженого імунітету з продукцією прозапальних доімунних цитокинів ФНП- α та ІЛ-1 β є предикторами подальшого розвитку ІЛ-17-опосередкованого імунного запалення у фазу активації адаптивного імунітету при гіперурикемії. При цьому концентрації ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-17 є взаємопов'язані, а вміст кожного з них лінійно прогресивно зростає із прогресуванням хвороби, що може бути використано у пацієнтів з подагрою

на всіх стадіях патологічного процесу для оптимізації контролю ефективності протизапального лікування.

Імунне запалення, опосередковане активацією Th22, розвивається як самостійний шлях запальної реакції, тісно не пов'язаний з активністю вродженого імунітету, через продукцію ФНП- α та ІЛ-1 β , але асоційований зі станом пригнічення лімфоцитарної ланки у пацієнтів з подагрою і підтверджується наявністю кореляції із абсолютною кількістю лімфоцитів та інтегральним неспецифічним показником ШОЕ. Це може бути використано як сенситивний біомаркер тільки у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією, коли інформативність сироваткових концентрацій інших прозапальних цитокинів

не є вельми високою через загальну низьку інтенсивність запалення на цій стадії хвороби. Так само, як концентрація ФНП- α не корелювала з значеннями загальноклінічних лабораторних показників запалення (ШОЕ, лейкоцитоз, розподіл лейкоцитів тощо), за допомогою яких традиційно оцінюють стан пацієнта при подагрі.

Отже, такі показники, як концентрація сечової кислоти, індикатори ліпідограми, глікемії та загального аналізу крові, не є інформативними для оцінки як ФНП- α -опосередкованого шляху активації запальної реакції, так і для загальної оцінки інтенсивності запалення, опосередкованого активацією вродженого імунітету при подагрі. Ці результати свідчать про необхідність включення в сучасні алгоритми оцінки інтенсивності запалення та клінічного стану пацієнта з подагрою визначення концентрацій ФНП- α та ІЛ-1 β , що дасть змогу оптимізувати режими проведення протизапальної терапії при подагрі, які можуть бути недостатньо ефективними через недосконалу систему моніторингу. Таким чином, виявлені закономірності змін цитокінового статусу мають бути інтерпретовані відповідно до фази розвитку моноуратіндукованого запалення, стадії розвитку подагри, оскільки відзначаються суттєві відмінності результатів імунологічних досліджень у різні фази і стадії патологічного процесу при гіперурикемії, що вимагає диференційованого підходу до аналізу отриманих результатів із врахуванням повної клініко-лабораторної картини хвороби. Доцільно продовжити проведення контрольованих клінічних досліджень з вивчення цитокінового статусу у пацієнтів з подагрою та метаболічним синдромом у різні фази запальної реакції та стадії патологічного процесу. Це може надати додаткову корисну інформацію для суттєвого удосконалення існуючих алгоритмів ведення пацієнтів з гіперурикемією.

ВИСНОВКИ

1. Сироваткові концентрації прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-17, характеризуючи інтенсивність запалення на всіх стадіях розвитку подагри і лінійно збільшуючись з прогресуванням хвороби, є потенційно інформативними біомаркерами важкості стану пацієнта, а також – критерієм достатності терапевтичних втручань, особливо – при аналізі цих показників у комплексі один з одним.

2. На стадії безсимптомної гіперурикемії у пацієнтів відзначається аномально підвищена (на 75% від показника контрольної групи) концентрація ІЛ-22 на тлі лімфопенії, низького рівня ШОЕ, низьких концентрацій ІЛ-10 та VEGF. Це вказує на те, що вміст ІЛ-22 є потенційно інформативним біомаркером інтенсивності запалення, а також можливим предиктором розвитку імунозалежних ускладнень та судинних ушкоджень на ранній стадії подагри без ознак ураження суглобів.

3. Концентрація ФНП- α позитивно корелює з вмістом протизапального цитокіну ІЛ-10 ($r = 0,534$, $P < 0,01$), а ІЛ-1 β незалежна від нього. Виявлений зв'язок концентрації ІЛ-1 β та VEGF ($r = 0,40$, $P < 0,01$) дає підставу вважати, що ІЛ-1 β тісніше асоційований з ендотеліальною дисфункцією і ризиком розвитку судинних ускладнень.

4. Концентрація ІЛ-22 не корелює з іншими показниками цитокінового статусу, однак пов'язана з кількістю лімфоцитів і ШОЕ, тому ознаки активації Th22-залежного шляху імунного запалення можуть бути відображенням певного дисбалансу та пригніченості імунологічної системи при подагрі.

Робота виконана як фрагмент Держбюджетної НДР «Удосконалення методів діагностики, лікування та вторинної профілактики ускладнень у хворих із метаболічним синдромом та подагрою на основі вивчення типу імунної відповіді, активності процесів адгезії та

агрегації імунокомпетентних клітин та функціонального стану ендотелію» номер держреєстрації 0118U001218, строки виконання 2018-2020.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

Л.В. Натрус, Д.В. Мальцев, Ю.Г. Клысь, Т.И. Панова, В.Е. Кондратиук, С.Е. Коновалов

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ЦИТОКИНОВЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

Изучали корреляционные связи между показателями цитокинового статуса, содержанием эпителиального фактора роста (VEGF), общеклиническими и биохимическими параметрами у пациентов с различными формами подагры для усовершенствования алгоритма мониторинга клинического состояния и контроля эффективности лечения. Пациентам с подагрой и добровольцам выполняли полный спектр общеклинических и биохимических исследований. В сыворотке измеряли содержание интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-10), фактора некроза опухолей α (ФНО- α), VEGF. Концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-17 характеризовали интенсивность воспаления на всех стадиях развития подагры и линейно увеличивались с прогрессированием заболевания. На стадии бессимптомной гиперурикемии отмечалась повышенная (на 75% от показателя контрольной группы) концентрация ИЛ-22 на фоне лимфопении, малых концентраций ИЛ-10 и VEGF. Это указывает на то, что содержание ИЛ-22 является потенциально информативным биомаркером интенсивности воспаления, а также возможным предиктором развития иммунозависимых осложнений и сосудистых катастроф на ранней стадии ИЛ-10 ($r = 0,534$, $P < 0,01$); тогда как концентрация ИЛ-1 β независима от содержания ИЛ-1 β теснее ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и риском развития сосудистых осложнений. Концентрация ИЛ-22 не коррелировала с другими показателями цитокинового статуса, однако связана с уровнем лимфоцитов, поэтому признаки активации

Th22-зависимого пути иммунного воспаления могут быть потенциальным биомаркером состояния снижения лимфоцитарной функции при подагре. Цитокиновый статус при гиперурикемии меняется в разные фазы и стадии. Сопоставление этих изменений с клинико-лабораторной картиной совершенствует мониторинг течения болезни и контроль эффективности лечения.

Ключевые слова: стадии подагры; воспаления; цитокины; сосудистые осложнения.

L.V. Natrus, D.V. Maltsev, Yu.G. Klysiy, T.I. Panova, V.E. Kondratiuk, S.E. Kononov

THE CORRELATIONS BETWEEN CYTOKINE PARAMETERS OF IMMUNE INFLAMMATION, ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH GOUT

Bogomoletz National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Lnatrus777@gmail.com

The correlations between cytokine status, vascular endothelial growth factor (VEGF) content, clinical and biochemical parameters in patients with various forms of gout were studied to improve the algorithm for monitoring of clinical condition and effectiveness of treatment. For patients with gout and volunteers clinical and biochemical studies were performed. The content of interleukins (IL-1 β , IL-17, IL-22, IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and VEGF were investigated. Concentrations of TNF- α , IL-1 β and IL-17 characterized of inflammation intensity at all stages of gout and increased linearly as the disease progressed. At the stage of asymptomatic hyperuricemia, there were an increased (75% of the control group) concentration of IL-22 on the background of lymphopenia, low concentrations of IL-10 and VEGF. This indicates that the content of IL-22 is a potentially informative biomarker of inflammation intensity as well as a possible predictor of the development of immune-dependent complications and vascular catastrophes in the early stages of gout without signs of joint damage. The concentration of TNF- α positively correlates with the content of IL-10 ($r = 0.534$, $P < 0.01$); whereas the concentration of IL-1 β is independent of the content of IL-10. The relationship between IL-1 β and VEGF concentrations ($r = 0.40$, $P < 0.01$) suggests that IL-1 β is more closely associated with endothelial dysfunction and the risk of vascular complications. IL-22 levels do not correlate with other cytokine status, but are associated with lymphocyte counts, so signs of Th22-dependent immune inflammation may be a potential biomarker of lymphocytic depression status in gout. Cytokine status changes in different phases and stages of hyperuricemia. Comparing these changes with the clinical and laboratory picture improves monitoring of the disease development and effectiveness of treatment.

Key words: stages of gout, inflammation, cytokines, vascular complications.

REFERENCES

1. Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, et al. Transmembrane ФНО- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. *Eur J Immunol.* 2016;46(1):204-11.
2. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2):206.
3. Maltsev DV, Natrus LV, Kondratiuk VYe, Degtyarova IE. Immunological aspects of pathogenesis of gout in light of recent scientific discoveries as a key for development of informative biomarkers and innovative therapeutic strategies *Biol Stud.* 2018;12(3-4):103-16.
4. Hao G, Duan W, Sun J, Liu J, Peng B. Effects of febuxostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, ФНО- α and COX-2. *Exp Ther Med.* 2019;17(1):812-6.
5. Webb R, Jeffries M, Sawalha AH. Uric acid directly promotes human T-cell activation. *Am J Med Sci.* 2009;337(1):23-7.
6. Martin WJ, Walton M, Harper J. Resident macrophages initiating and driving inflammation in a monosodium urate monohydrate crystal-induced murine peritoneal model of acute gout. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):281-9.
7. Dang W, Xu D, Xie W, Zhou J. Study on the expressions of NLRP3 gene transcript variants in peripheral blood monocytes of primary gout patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2547-55.
8. Cavalcanti NG, Marques CD, Lins E, Pereira MC. Cytokine profile in gout: Inflammation driven by IL-6 and IL-18? *Immunol Invest.* 2016;45(5):383-95.
9. Zhang QB, Qing YF, Yin CC, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP3 inflammasome. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):45.
10. Liu-Bryan R. Intracellular innate immunity in gouty arthritis: role of NALP3 inflammasome. *Immunol Cell Biol.* 2010;88(1):20-3.
11. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Pérez E, et al. Levels of cytokines and microRNAs in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: a bench-to-bedside approach. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1814-21.
12. 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;187:5842-50.
13. Liu Y, Zhao Q, Yin Y, McNutt MA, Zhang T, Cao Y. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;497(3):897-902.
14. Luo G, Yi T, Zhang G, Guo X, Jiang X. Increased circulating Th22 cells in patients with acute gouty arthritis: A CONSORT-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e8329.
15. Mills KH, Dungan LS, Jones SA, Harris J. The role of inflammasome-derived IL-1 in driving IL-17 responses. *J Leukoc Biol.* 2013;93(4):489-97.
16. Masalova EA. Dynamics of indicators of the immune status and rigidity of the vascular wall in patients with gout during therapy with urisan. [Abstract of dissertation]. Kursk: Kursk State Med Univ; 2011. [Russian].

*Матеріал надійшов
до редакції 02.07.2020*