

СИРОВАТКОВІ РІВНІ ЦИТОКІНІВ ТА АДИПОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОДАГРОЮ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ КОМОРБІДНІСТЮ

©С. І. Сміян, О. Ю. Маховська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Подагра – це поширений рецидивний та потенційно деструктивний артрит, що асоціюється із кардіометаболічними та нирковими захворюваннями. Однак механізми, що лежать в основі значного тягаря коморбідності, досі не з'ясовані.

Мета – провести аналіз циркулюючих рівнів інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, лептину (Л), адипонектину (А), співвідношення А/Л та визначити їх зв'язок із модифікованим для подагри індексом коморбідності ревматичного захворювання (анг. – the gout-specifically modified Rheumatic Diseases Comorbidity Index (mRDCI)).

Матеріал і методи. У проспективне дослідження включили 136 хворих з подагрою, яких поділили на 4 підгрупи згідно зі значеннями mRDCI (0, 1–2, 3–4 та ≥ 5 балів): 20 пацієнтів без коморбідності, 28 – з низьким, 62 – із середнім та 26 – із високим індексом коморбідності (ІК) відповідно. Контрольна група – 31 практично здорова особа. Сироватковий рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 у пг/мл, адипонектину та лептину визначали методом імуноферментного аналізу. Для комплексної оцінки дисадипокінемії визначалось співвідношення між сироватковим вмістом адипонектину в мкг/мл та лептину в нг/мл.

Результати. Сироватковий рівень ІЛ-6 у хворих з подагрою був у 5,16 раза вищим при зіставленні з групою практично здорових осіб, як і ІЛ-8 – у 4,05 раза, ІЛ-10 – у 2,7 раза, ІЛ-1 β – у 2,6 раза та лептину – у 2,3 раза відповідно. З іншої сторони, співвідношення А/Л було у 4,2 раза нижчим, порівняно з контрольною групою, як і циркулюючий вміст адипонектину – у 1,7 раза (для всіх цитокінів та адипокінів, $p < 0,001$). Нами відзначено стійку достовірну тенденцію до зростання циркулюючих рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, лептину, але зниження ІЛ-10, адипонектину, а також співвідношення А/Л між підгрупами за mRDCI у напрямку від без коморбідності до високого ІК ($p < 0,001$).

Висновок. Підвищення сироваткових рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, лептину та зниження протизапальних ІЛ-10, адипонектину, а також співвідношення А/Л відображає запальний тягар у пацієнтів з подагрою з вищим mRDCI.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: подагра; коморбідність; цитокіни; інтерлейкін; адипонектин; лептин; запалення.

Вступ. Подагра – це найпоширеніша форма гострого рецидивного та потенційно деструктивного артриту із широкою платформою для коморбідності [1].

Дане захворювання розглядається як гіперурикемічний метаболічний стан, що має причинно-наслідкову парадигму з такими коморбідними захворюваннями як артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда, інсульт, ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та хронічна хвороба нирок (ХХН) [2]. Коморбідна патологія збільшує захворюваність та смертність, впливає на активність основної недуги, погіршує якість життя, ускладнює лікування подагри, збільшує імовірність побічних ефектів, пов'язаних з прийомом фармацевтичних препаратів, ускладнює наслідки як основного захворювання, так і всіх супутніх станів, у тому числі й COVID-19 [3, 4].

Хоча урати і розглядаються як антиоксиданти, нові дані свідчать про те, що кристалічні та розчинні урати активують різні прозапальні шляхи з подальшим виробленням прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та ІЛ-18). ІЛ-1 включає два білки: (1) ІЛ-1 α , який ініціює запалення, індукуючи залучення нейтрофілів, тоді як (2) ІЛ-1 β сприяє залученню та утриманню макрофагів, важливих для поширення запальної відповіді. Доведено, що по-

тенційними механізмами запалення, викликаного кристалами уратів, є як (1) незалежне від інфламсом запалення, опосередковане вивільненням нейтрофілами внутрішньоклітинних серинових протеаз, так і (2) NOD-, LRR- і піринового домену, що містить протеїн 3 (NLRP3) інфламсом-залежні механізми, що активують каспазу-1, і, як наслідок, ініціюють дозрівання запальних цитокінів (інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) та ІЛ-18) [5]. ІЛ-1 β , ІЛ-18, TNF- α , адипокіни, простагландини та Toll-подібні рецептори індукують продукцію ІЛ-6, ІЛ-8 та викликають вторинну запальну каскадну відповідь [6, 7].

Прозапальні цитокіни в основному виробляються імунними клітинами та прискорюють резорбцію кісток і руйнування хрящів [8]. Так, ІЛ-6 є прогностичним маркером не лише лабораторної активності подагри, а й наявності тофусів, деформацій суглобів у пацієнтів з подагрою [9].

Більше того, циркулюючі рівні ІЛ-8 підвищуються як під час гострої, так і під час міжкритичної фази подагри. Вказане підтверджує те, що подагра – це хронічне системне запальне захворювання [10]. Численні дослідження надали переконливі докази того, що, на відміну від гострого запального процесу, хронічне системне запалення низького ступеня підвищує ризик розвитку або загострення таких хронічних захворю-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення вань як артрит, серцево-судинні, ЦД та деякі види раку [11, 12].

Фактором, що пригнічує запалення, є багатофункціональний IL-10. Він інгібує вироблення IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-18 і TNF- α . Цікаво, що у хворих з подагрю рівень IL-10 у суглобовій рідині був значно вищим, ніж у пацієнтів з остеоартритом та у групі контролю. Це може бути обумовлено тим, що підвищення рівня протизапального цитокіну IL-10 бере участь у саморегуляції гострого подагричного запалення [13]. В іншому дослідженні сироваткові концентрації IL-1 β , TNF- α , IL-6, та IL-8 у пацієнтів із ремісією подагри були значно нижчими, тоді як концентрації IL-10 – значно вищими, порівняно з пацієнтами із гострою подагрюю [14]. Однак мало досліджень описують асоціацію сироваткового профілю інтерлейкінів з коморбідними захворюваннями у пацієнтів з подагрюю.

Протягом багатьох десятиліть жирова тканина розглядалася як відносно інертний резервуар енергії. Відкриття у 90-х роках ХХ століття лептину й адипонектину допомогли розглянути жирову тканину як складний і високоактивний ендокринний орган за рахунок секреції нею плейотропних та багатофункціональних адипокінів, а саме: адипонектину та лептину. Сироватковий рівень адипонектину, на відміну від лептину, обернено пропорційний загальній масі жиру. Так, особи з ожирінням і підвищеним показником циркулюючого лептину мають нижчий рівень адипонектину [15].

Раніше повідомлялося, що вищі рівні лептину, нижчі рівні адипонектину та зниження співвідношення адипонектин/лептин (А/Л) було пов'язано з високою активністю подагри, тофусною подагрюю, індексом маси тіла та кількістю уражених суглобів при подагрі [16]. Проте останнім часом адипокіни розглядаються як біомаркери метаболічних порушень, а не як маркери запалення, що передбачають індекс тяжкості ревматологічного захворювання [17]. Оскільки адипонектин та лептин мають різнонаправлені ефекти, фізіологічне співвідношення А/Л від одного до чотирьох було запропоновано як маркер метаболічного здоров'я [18]. Зростання інтересу до зниження співвідношення А/Л обумовлене тим, що воно є більш прогностичним біомаркером системного хронічного запалення, метаболічного та серцево-судинного ризику, ніж адипонектин або лептин окремо [19, 20]. Однак як змінюються сироваткові рівні лептину та адипонектину в умовах запального процесу при подагрі та як вони асоціюються з коморбідністю, вивчено недостатньо.

Мета дослідження – провести аналіз циркулюючих рівнів ІЛ-1 бета, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, лептину, адипонектину та співвідношення А/Л у пацієнтів із подагрюю та визначити їх зв'язок із коморбідним статусом при подагрі.

Матеріал та методи дослідження. У проспективне дослідження включили 136 пацієнтів з подагрюю, чоловічої статі, які перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради у період з 2019 по 2022 рік. Середній вік пацієнтів (М (95% ДІ) становив 50,49 (49,41; 51,58) років з тривалістю подагри (Ме (Q25; Q75) 8,5 (5; 15) років. До контрольної групи увійшла 31 практично здорова особа, репрезентативна за віком та статтю.

Дослідження було проведено після схвалення комітетом з етики людини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 54 від 27 серпня 2019 р.) з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (1964–2008 рр.) та міжнародних етичних і наукових стандартів належної клінічної практики GCP (1996 р.). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз подагри встановлювали згідно класифікаційних критеріїв Американського коледжу ревматології та Європейської ліги проти ревматизму (нині – Європейський альянс асоціацій ревматологів) (ACR / EULAR) 2015 року [21]. Коморбідні захворювання верифікували згідно з попередніми медичними записами або консультативними висновками відповідних спеціалістів у КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР. За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожиріння діагностували за показником індексу маси тіла (ІМТ) [22]. Функцію нирок оцінювали за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), яку розраховували за допомогою рівняння Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) з використанням сироваткового рівня креатиніну [23].

Обчислення коморбідного статусу кожного окремого пацієнта проводили за допомогою модифікованого для подагри індексу коморбідності ревматичного захворювання (анг. – the gout-specifically modified Rheumatic Diseases Comorbidity Index (mRDCI), що індексує 13 коморбідних станів (0–12 балів) [24]. Відповідно до значень mRDCI ((0, 1–2, 3–4 та ≥ 5 балів) 136 пацієнтів з подагрюю були поділені на 4 підгрупи: пацієнти без коморбідності (n=20, 14,7 %), з низьким (n=28, 20,59 %), середнім (n=62, 45,59 %) та високим індексом коморбідності (ІК) (n=26, 19,12 %).

Зразки крові хворих збирали вранці натще з ліктьової вени. Рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10) у сироватці крові пацієнтів визначали ме-

тодом імуноферментного аналізу із застосуванням тест-систем виробництва Joint Stock Company «Vector-Best». Імуноферментне визначення сироваткового вмісту адипонектину та лептину проводили за допомогою стандартних наборів фірми «Diagnostics Biochem Canada Inc.» Для комплексної оцінки дисадипокінемії визначали математичне співвідношення між вмістом адипонектину у мкг/мл та лептину у нг/мл. Вищезазначені дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі «Multiskan FC 357» у Міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Референтними значеннями концентрації ІЛ-1 бета в сироватці крові вважали до 11 пг/мл; для ІЛ-6 – до 10 пг/мл; для ІЛ-8 – до 10 пг/мл; для ІЛ-10 – до 31 пг/мл, лептину – до 5,6 нг/мл у пацієнтів з нормальним ІМТ, адипонектину – залежно від ІМТ (для ІМТ < 25 кг/м² – від 3,4 до 19,5 мкг/мл, при ІМТ 25 – 30 кг/м² – у межах від 2,6 до 13,7 мкг/мл, для ІМТ ≥ 30 кг/м² – від 1,8 до 9,4 мкг/мл).

Рівні сечової кислоти та креатиніну в крові визначали ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas Integra 800 тест-системою Roche Diagnostics (Німеччина) у клініко-діагностичній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням універсальних статистичних програм «Microsoft Excel 2016» та «STATISTICA 10.0» (StatSoft. Inc.). Показники при нормальному розподілі кількісних ознак представлені середньою арифметичною (М) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Фактори, які не відповідають нормальному закону розподілу, оцінювали на основі медіани та квартилів (Ме (Q25; Q75)). Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (при параметричному розподілі), U-критерію Манна – Уїтні (при непараметричному розподілі). Достовірність відмінностей кількісних ознак трьох і більше незалежних підгруп з ненормальним розподілом оцінювали за допомогою рангового однофакторного аналізу Краскела – Уолліса. Для визначення зв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз Спірмена між двома змінними з ненормальним розподілом або кореляційний аналіз Пірсона між двома змінними з нормальним розподілом. Кореляційні зв'язки вважали слабкими, якщо коефіцієнт кореляції $r \leq 0,29$, середньої сили – $r = 0,30 - 0,69$, сильними – $r \geq 0,7$. Для оцінки відносного ризику mRDCI у досліджуваній групі було проведено простий аналіз лінійної регресії. Значення p менше 0,05 вважали статистично значущим.

Результати й обговорення. Поширеність коморбідної патології за mRDCI (Ме (Q25; Q75) складала 3 (2; 4). Серед обстежених хворих 53 (38,97 %) були з хронічною тофусною подагрою, 47 (34,56 %) – з хронічною подагрою, 25 (18,38 %) – з гострим нападом подагри, а 11 (8,09 %) – з інтермітентною формою подагри. Сироватковий рівень СК Ме (Q25; Q75) становив 488 (399,5; 545) мкмоль/л. Медіана кількості загострень подагричного артриту за останній рік складала (Ме (Q25; Q75) 4 (1,5–6) спалахів.

Результати нашого дослідження показали, що циркулюючий рівень лептину, адипонектину у осіб контрольної групи та пацієнтів з подагрою достовірно відрізнявся. Медіана сироваткової концентрації адипонектину (Ме (Q25; Q75) у хворих з подагрою була у 1,7 раза нижчою, порівняно з групою практично здорових осіб (9,98 (6,2; 15,62) мкг/мл проти 16,94 (15,08; 21,31) мкг/мл відповідно, $p < 0,001$), тоді як лептину – у 2,3 раза вищою (15,95 (10,47; 22,13) нг/мл проти 6,93 (6,16; 8,06) нг/мл відповідно, $p < 0,001$).

Співвідношення А/Л (Ме (Q25; Q75) у пацієнтів з подагрою становило 0,63 (0,28; 1,51), тоді як у практично здорових осіб – 2,65 (1,96; 3,52), і було нижчим у 4,2 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Звертаємо увагу, що 44 (32,35 %), 32 (23,53 %) та 60 (44,12 %) пацієнтів з подагрою належали до групи зі співвідношенням А/Л $\geq 1,0$, $0,5 \leq \text{А/Л} < 1,0$ та А/Л $< 0,5$ відповідно.

Отже, у хворих з подагрою спостерігається дисбаланс вмісту гормонів жирової тканини адипонектину та лептину внаслідок гіперлептинемії, зниження циркулюючого вмісту адипонектину та співвідношення А/Л.

Простежувалася тісна асоціація циркулюючих рівнів гормонів жирової тканини з коморбідним статусом (табл. 1).

У пацієнтів з подагрою концентрація адипонектину в сироватці крові мала тенденцію до зниження ($p < 0,001$), тоді як вміст лептину – протилежну тенденцію ($p < 0,001$) залежно від ступеня ІК (у напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК) (табл. 1). Співвідношення А/Л знижувалося у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1–2, mRDCI 3–4 до mRDCI ≥ 5 (на 43,07 %, 58,26 % та 54,17 % відповідно).

При проведенні кореляційного аналізу (рис. 1) встановлено, що у хворих з подагрою між mRDCI та циркулюючим рівнем лептину спостерігався прямий сильний зв'язок ($r = 0,83$, $p < 0,001$), тоді як між mRDCI та співвідношенням А/Л – зворотний сильний зв'язок ($r = -0,8$, $p < 0,001$), а у випадку з адипонектином коефіцієнт кореляції з mRDCI був також зворотний, але середньої сили ($r = -0,65$, $p < 0,001$).

Таблиця 1. Рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, адипонектину, лептину в сироватці крові у хворих із подагрою і практично здорових осіб та їх зв'язок із mRDCI (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=31)	Підгрупа пацієнтів з подагрою з mRDCI 0 (n=20)	Підгрупа пацієнтів з подагрою з mRDCI 1–2 (n=28)	Підгрупа пацієнтів з подагрою з mRDCI 3–4 (n=62)	Підгрупа пацієнтів з подагрою з mRDCI \geq 5 (n=26)
	Me	Me (Q25; Q75)	Me (Q25; Q75)	Me (Q25; Q75)	Me (Q25; Q75)
ІЛ-1 β , пг/мл	0,8 (0,43; 1,13)	1,4 (1,08; 2,16)*	1,68 (1,49; 2,37)*	2,21 (1,22; 2,93)*	2,69 (2,2; 3,06)*#&
ІЛ-6, пг/мл	2,24 (1,19; 3,11)	3,97 (3,24; 5,14)*	5,72 (3,87; 8,23)*#	15,28 (10,06; 25,42)*#&	26,54 (19,94; 30,42)*#&^
ІЛ-8, пг/мл	3,51 (2,32; 5,28)	8,14 (5,93; 9,6)*	9,59 (8,2; 12,9)*#	17,06 (13,54; 21,59)*#&	21,18 (15,6; 33,16)*#&^
ІЛ-10, пг/мл	1,83 (1,09; 2,23)	8,61 (6,53; 9,95)*	8,2 (5,13; 10,17)*	4,05 (2,86; 6,05)*#&	2,89 (2,36; 4,55) *#&^
Адипонектин, мкг/мл	16,94 (15,08; 21,31)	15,71 (13,26; 20,18)	10,54 (8,94; 18,8)*#	9,21 (6,35; 12,64)*#&	5,28 (3,21; 7,1)*#&^
Лептин, нг/мл	6,93 (6,16; 8,06)	7,48 (6,38; 9,01)	10,98 (8,67; 15,37)*#	18,98 (13,8; 22,82)*#&	31,4 (19,7; 36,07)*#&^
Співвідношення А/Л	2,65 (1,96; 3,52)	2,02 (1,86; 2,39)*	1,15 (0,68; 1,69)*#	0,48 (0,28; 1,01)*#&	0,18 (0,09; 0,29)*#&^

Примітка. * – статистично вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця порівняно з підгрупою пацієнтів із подагрою без коморбідності ($p < 0,05$); & – статистично вірогідна різниця у порівнянні з підгрупою із низьким ступенем ІК при подагрі ($p < 0,05$); ^ – статистично вірогідна різниця порівняно з підгрупою із середнім ступенем ІК при подагрі ($p < 0,05$).

MRDCI

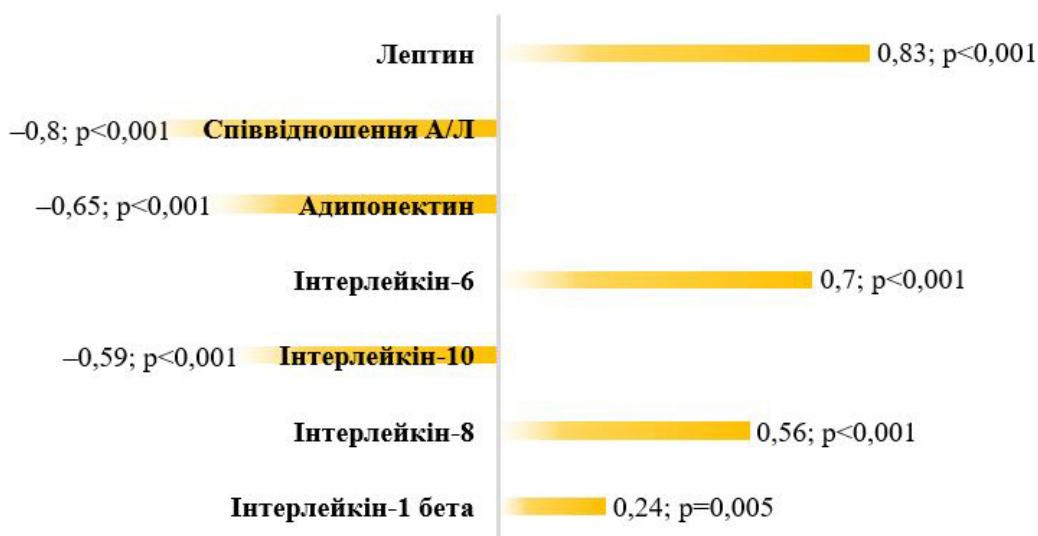


Рис. 1. Кореляційний аналіз між сироватковими рівнями цитокінів, адипокінів та mRDCI. Коефіцієнти кореляції Спірмена та значення p наведені на початку або в кінці кожного горизонтального стовпчика залежно від зворотного чи прямого зв'язку відповідно.

Примітка. mRDCI: модифікований для подагри індекс коморбідності ревматичного захворювання (анг. – the gout-specifically modified Rheumatic Diseases Comorbidity Index).

Проведено порівняльне дослідження сироваткового рівня цитокінів у пацієнтів з подагрою та у контрольній групі у наступній частині дослідження (табл. 1). Встановлено, що концентрація ІЛ-1 β Me (Q25; Q75) у хворих з подагрою була у 2,6 раза

вищою при зіставленні з групою практично здорових осіб (2,08 (1,3; 2,72) пг/мл проти 0,8 (0,43; 1,13) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), вміст ІЛ-8 – у 4,05 рази (14,23 (10,83; 20,73) пг/мл проти 3,51 (2,32; 5,28) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), рівень ІЛ-6 –

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення у 5,16 раза (11,57 (5,79; 23,12) пг/мл проти 2,24 (1,19; 3,11) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), як і концентрація ІЛ-10 – у 2,7 раза вищою (4,95 (3,16; 7,28) пг/мл проти 1,83 (1,09; 2,23) пг/мл відповідно, $p < 0,001$).

Ми відзначили стійку тенденцію до зростання циркулюючих рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, але зниження протизапального ІЛ-10 при вищому значенні mRDCI у хворих з подагрою (табл. 1, рис. 1). Виявилось, що ІЛ-1 β зростає на 20 %, 31,55 %, 21,72 % у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI ≥ 5 , ІЛ-6 – на 44,08 %, 67,13 %, 73,69 %, ІЛ-8 – на 17,81 %, 77,89 %,

24,15 %, тоді як ІЛ-10 знижується на 4,76 %, 50,61 % та 28,64 % відповідно.

Знайдено високу прямо пропорційну кореляційну залежність mRDCI з концентрацією ІЛ-6 у сироватці крові ($r=0,7$, $p < 0,0001$), середню – з ІЛ-8 ($r=0,56$, $p < 0,0001$), а слабку – з ІЛ-1 β ($r=0,24$, $p=0,005$). Середня обернено пропорційна залежність була між mRDCI та сироватковим рівнем ІЛ-10 ($r=-0,59$, $p < 0,001$).

Наявність вищеописаного зв'язку адипокінів, інтерлейкінів із коморбідним статусом у пацієнтів з подагрою підтверджується і регресійним аналізом (рис. 2).

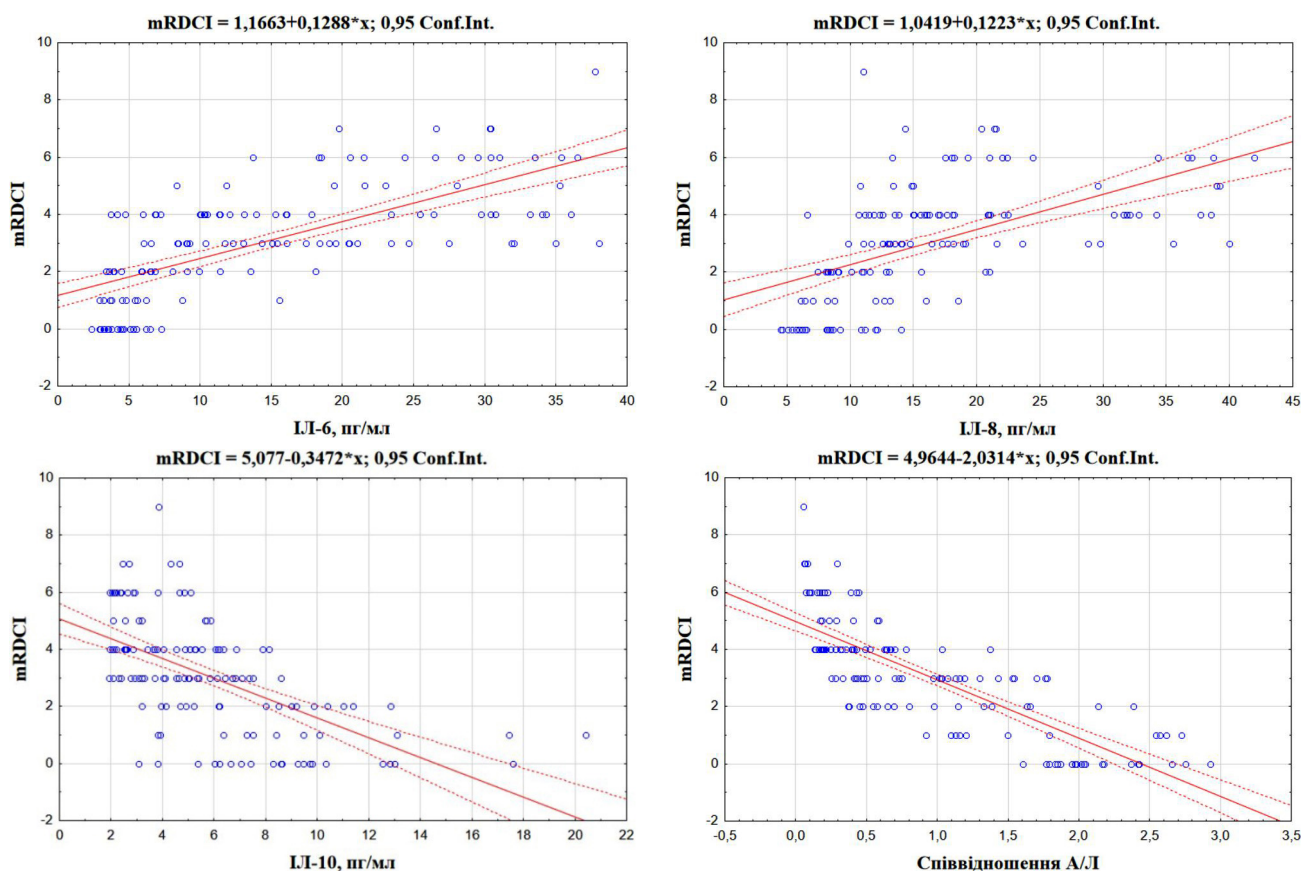


Рис. 2. Точкові діаграми зв'язку між mRDCI та сироваткових концентрацій ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, співвідношенням А/Л у хворих з подагрою. Регресійне рівняння прогнозованих значень mRDCI у залежності від ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та співвідношення А/Л наведено зверху кожної діаграми розсіювання.

Примітка. mRDCI: модифікований для подагри індекс коморбідності ревматичного захворювання (анг. – the gout-specifically modified Rheumatic Diseases Comorbidity Index); співвідношення А/Л: співвідношення адипонектин/лептин.

Результати нашого дослідження поглибили знання про те, що значущим фактором ризику коморбідності при подагрі є хронічне системне запалення, обумовлене підвищенням циркулюючих рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, лептину та зниженням протизапальних ІЛ-10, адипонектину. Ми підтвердили, що сироваткові рівні прозапальних факторів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8) були значно вищими у пацієнтів з подагрою, ніж у контрольній групі

[14]. Раніше повідомлялося про підвищений рівень ІЛ-6 і ІЛ-8, TNF- α у пацієнтів з ЦД 2-го типу [25]. Докази вказують на прозапальну дію ІЛ-1 β та ІЛ-6 у патофізіології ЦД, ХХН та ССЗ, які пов'язані з хронічним запаленням [26]. Незважаючи на попередньо описаний низький сироватковий рівень ІЛ-1 β [5], який спостерігався і у нашому дослідженні, ми підтвердили асоціацію ІЛ-1 β з коморбідним статусом у пацієнтів із подагрою. Останні дослі-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення дження показали, що підвищення сироваткового рівня ІЛ-6 асоціюється із збільшенням на 42 % частоти несприятливих серцево-судинних подій (госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності, нестабільної стенокардії, що потребує реваскуляризації, серцево-судинної смерті та смертності від усіх причин) у пацієнтів з подагрою [27].

Саме тому зниження активності ІЛ-1 β може розглядатися як нова стратегія лікування не лише гострої подагри, а й коморбідних захворювань. У клінічному дослідженні протизапальна терапія канакінумабом (моноклональним антитілом, націленим на інтерлейкін-1 β) зменшила ризик повторних серцево-судинних подій (інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті) більше, ніж плацебо. Отже, пригнічення запалення без впливу на рівень ліпідів може знизити ризик серцево-судинних захворювань [28]. Націлювання на прозапальні цитокіни має терапевтичний потенціал при кардіометаболічних розладах у пацієнтів з подагрою.

За результатами нашого дослідження сироватковий рівень протизапального ІЛ-10 був вищим у хворих з подагрою при зіставленні з контрольною групою. Проте спостерігалася тенденція до зниження вмісту ІЛ-10 при вищому значенні mRDCI. Ми висуваємо гіпотезу щодо виснаження цього фактора у контексті хронічного запалення. Раніше було описано наступне: високі рівні ІЛ-10 спостерігаються під час як гострого, так і хронічного перебігу інфекції, спричиненої вірусами гепатитів С, В, або вірусом імунодефіциту людини [29]. Також повідомлялося про нормальний рівень ІЛ-10 у пацієнтів з легким та середнім ступенями тяжкості COVID-19, але підвищення у 4,6 рази при тяжкому перебігу COVID-19 та у 18 разів у пацієнтів з постковідним синдромом, порівняно з контрольною групою [30].

Díaz-Torres C і співавт. (2021) констатували, що рівні ІЛ-18, розчинного рецептора ІЛ-6 (sIL-6R), лептину та адипонектину були підвищені у пацієнтів і між спалахами подагри. Це навіть субклінічне запалення у пацієнтів з інтермітентною формою подагри асоціювалося із серцево-судинними факторами ризику [31]. Літературні тенденції також підтверджують, що зниження співвідношення адипонектин/лептин є прогностичним біомаркером артеріальної гіпертензії, атеросклеротичного ураження, серцево-судинної дисфункції, цукрового діабету 2-го типу та більшої кількості факторів ризику метаболічного синдрому [20, 32].

Попередньо науковцями запропоновано класифікацію співвідношення А/Л (із рівнем адипонектину у мкг/мл і концентрацією лептину в нг/мл у сироватці) для виявлення дисфункції жирової

тканини з потенційними метаболічними наслідками. Згідно з цією класифікацією, у нашій когорті 32,35 %, 23,53 % та 44,12 % пацієнтів з подагрою належали до групи з фізіологічним співвідношенням (А/Л $\geq 1,0$), помірно підвищеного кардіометаболічного ризику ($0,5 \leq \text{А/Л} < 1,0$) та значного підвищення кардіометаболічного ризику (А/Л $< 0,5$) відповідно [20]. Актуальним на сьогоднішній день також є те, що пацієнти з ожирінням, ЦД або АГ мають нижче співвідношення А/Л, що може сприяти негативним наслідкам COVID-19 [33].

Деякі відомі фармакологічні препарати націлені на зниження рівня лептину, що лежить в основі їх серцево-судинних переваг. Для прикладу, аналог глюкагоноподібного пептиду-1 (ліраглутид), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2, ангіотензинперетворювального ферменту (периндоприл), метформін та статини прямо чи опосередковано знижують циркулюючий рівень лептину. Нещодавно було продемонстровано лептиннейтралізуючі антитіла, як перспективу у вивченні серцево-судинної безпеки [19]. Саме тому комбінований підхід, спрямований на збільшення адипонектину та зниження лептину, розглядається як перспектива профілактики метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань. На завершення це дослідження показує, що цитокіни та адипокіни відіграють певну роль у патогенезі коморбідної патології при подагрі.

Сильні сторони та обмеження нашого дослідження заслуговують на коментар. Важливими сильними сторонами є те, що дослідження проведене в клінічних умовах, а не в експериментальних або на тваринах. По-друге, пацієнти не були відібрані для дослідження – вони були реальними пацієнтами. Ми визнаємо кілька обмежень нашого дослідження. По-перше, ми обстежили малу когорту хворих з подагрою (n=136). Більша кількість пацієнтів може забезпечити кращу статистичну оцінку. По-друге, пацієнтів набирали в стаціонарних умовах, і можливо, наша вибірка представляє осіб з тяжкою формою захворювання, і, отже, результати можуть бути не узагальненими для всіх хворих із подагрою. Саме тому наше дослідження необхідно продемонструвати і на амбулаторній когорті пацієнтів. По-третє, ми не виключили вплив гетерогенного патогенетичного або симптоматичного лікування (фебуксостат, алопуринол або колхіцин, НПЗП, глюкокортикоїди відповідно), оскільки дослідження проводилося на реальних пацієнтах з подагрою.

Висновки. Підвищення сироваткових рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, лептину та зниження протизапальних ІЛ-10, адипонектину, а також співвідношення А/Л відображає запальний тягар у пацієнтів з подагрою з вищим mRDCI.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Перспективи подальших досліджень. Вивчення спільного імунного механізму подагри та пов'язаних з нею окремих коморбідних захворювань, що може бути основою для ідей щодо їх комплексного лікування. Нові підходи терапії

подагри та коморбідної патології, спрямовані на інгібування прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8 та лептину, є привабливими мішенями для фармакологічного втручання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gout / N. Dalbeth, A. L. Gosling, A. Gaffo, A. Abhishek // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397 (10287). – P. 1843–1855. DOI: 10.1016/s0140-673(21)00569-9.

2. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care / H. K. Choi, N. McCormick, C. Yokose // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2022. – Vol. 18 (2). – P. 97–111. DOI: 10.1038/s41584-021-00725-9.

3. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic / S. Ahmed, A. Y. Gasparian, O. Zimba // *Rheumatol. Int.* – 2021. – Vol. 41 (2). – P. 243–256. DOI: 10.1007/s00296-020-04764-5.

4. Health-related quality of life in gout in primary care: Baseline findings from a cohort study / P. Chandratre, C. Mallen, J. Richardson [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2018. – Vol. 48 (1). – P. 61–69. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.005.

5. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system / L. A. B. Joosten, T. O. Crişan, P. Bjornstad, R. J. Johnson // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16 (2). – P. 75–86. DOI: 10.1038/s41584-019-0334-3.

6. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives / F. F. Kreiner, J. M. Kraaijenhof, M. von Herrath, G. K. K. Hovingh, B. J. von Scholten // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 18 (4). – P. 377–389. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2045952.

7. Effect of pathogenic crystals on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by different leukocyte populations / A. Scanu, F. Oliviero, R. Luisetto [et al.] // *Immunobiology.* – 2021. – Vol. 226 (1). – P. 152042. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152042.

8. Activation and Function of NLRP3 Inflammasome in Bone and Joint-Related Diseases / T. Murakami, Y. Nakaminami, Y. Takahata, K. Hata, R. Nishimura // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (10). – P. 5365. DOI: 10.3390/ijms23105365.

9. Cytokine Profile in Gout: Inflammation Driven by IL-6 and IL-18? / N. G. Cavalcanti, C. D. Marques, E. Lins [et al.] // *Immunological investigations.* – 2016. – Vol. 45 (5). – P. 383–395. DOI: 10.3109/08820139.2016.1153651.

10. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / L. B. Kienhorst, E. van Lochem, W. Kievit [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67 (12). – P. 3303–3313. DOI: 10.1002/art.39318.

11. Ageing: from inflammation to cancer / G. C. Leonard, G. Accardi, R. Monastero, F. Nicoletti, M. Libra // *Immun. Ageing.* – 2018. – Vol. 15. – P. 1. DOI: 10.1186/s12979-017-0112-5.

12. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treat-

ments / L. Zuo, E. R. Prather, M. Stetskiy [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (18). – P. 4472. DOI: 10.3390/ijms20184472.

13. Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review / M. Wu, Y. Tian, Q. Wang, C. Guo // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39 (10). – P. 2849–2859. DOI: 10.1007/s10067-020-05090-8.

14. Profile of serum cytokine concentrations in patients with gouty arthritis / T. Zhang, G. Wang, J. Zheng, S. Li, J. Xu // *J. Int. Med. Res.* – 2021. – Vol. 49 (11). – P. 3000605211055618. DOI: 10.1177/03000605211055618.

15. Changes in the Leptin to Adiponectin Ratio Are Proportional to Weight Loss After Meal Replacement in Adults With Severe Obesity / M. F. Rafey, R. Abdalgwad, P. M. O'Shea [et al.] // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 845574. DOI: 10.3389/fnut.2022.845574.

16. Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity / I. V. Orlova, M. A. Stanislavchuk, I. P. Gunko // *Wiad. Lek.* – 2018. – Vol. 71 (2, pt 2). – P. 289–294. PMID: 29786572.

17. Targońska-Stępnia B. Adiponectin and Leptin as Biomarkers of Disease Activity and Metabolic Disorders in Rheumatoid Arthritis Patients / B. Targońska-Stępnia, K. Grzechnik // *J. Inflamm. Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 5845–5855. DOI: 10.2147/JIR.S380642.

18. Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy / S. Zhao, Y. Zhu, R. D. Schultz [et al.] // *Cell metab.* – 2019. – Vol. 30 (4). – P. 706–719.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.005.

19. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders / S. Zhao, C. M. Kusminski, P. E. Scherer // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128 (1). – P. 136–149. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.

20. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation / G. Frühbeck, V. Catalán, A. Rodríguez [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (2). – P. 454. DOI: 10.3390/nu11020454.

21. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / T. Neogi, T. L. Jansen, N. Dalbeth [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74 (10). – P. 1789–1798. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.

22. The effect of systolic and diastolic blood pressure on Tp-e interval in patients divided according to World Health Organization classification for body mass index / A. Bağcı, F. Aksoy, H. A. Baş, I. B. Işık, H. Orhan // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2021. – Vol. 43 (7). – P. 642–646. DOI: 10.1080/10641963.2021.1925684.

23. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical practice Guideline / P. E. Stevens, A. Levin, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Kidney Disease Guideline Development Work Group Members // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158 (11). – P. 825–830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

24. Content and construct validity of the Rheumatic Diseases Comorbidity Index in patients with gout / B. Spaetgens, J. M. Wijnands, C. van Durme, A. Boonen // *Rheumatology*. – 2015. – Vol. 54 (9). – P. 1659–1663. DOI: 10.1093/rheumatology/kev030.

25. Inflammation and atherogenic markers in patients with type 2 diabetes mellitus / M. A. Maravilla Domínguez, M. L. Zermeño González, E. R. Zavaleta Muñiz [et al.] // *Clin. Investig. Arterioscler.* – 2022. – Vol. 34 (3). – P. 105–112. DOI: 10.1016/j.arteri.2021.03.006.

26. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives / F. F. Kreiner, J. M. Kraaijenhof, M. von Herrath, G. K. K. Hovingh, B. J. von Scholten // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 18 (4). – P. 377–389. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2045952.

27. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis / P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, T. Thuren, P. Libby // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (23). – P. 2153–2163. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz542.

28. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377 (12). – P. 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.

29. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections / J. M. Rojas, M. Avia, V. Martín, N. Sevilla // *J. Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 6104054. DOI: 10.1155/2017/6104054.

30. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning / B. K. Patterson, J. Guevara-Coto, R. Yogendra [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 700782. DOI: 10.3389/fimmu.2021.700782.

31. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout / C. Diaz-Torne, M. A. Ortiz, A. Garcia-Guillen [et al.] // *Rheumatology*. – 2021. – Vol. 60 (11). – P. 5463–5472. DOI: 10.1093/rheumatology/keab335.

32. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk / G. Frühbeck, V. Catalán, A. Rodríguez, J. Gómez-Ambrosi // *Adipocyte*. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 57–62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151.

33. Discriminatory Value of Adiponectin to Leptin Ratio for COVID-19 Pneumonia / F. Tonon, S. Di Bella, F. Giudici [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 2022 (9908450). DOI: 10.1155/2022/9908450.

REFERENCES

1. Dalbeth, N., Gosling, A.L., Gaffo, A., & Abhishek, A. (2021). Gout. *The Lancet*, 397(10287), 1843-1855. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00569-9.

2. Choi, H.K., McCormick, N., & Yokose, C. (2022). Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 18(2), 97-111. DOI: 10.1038/s41584-021-00725-9.

3. Ahmed, S., Gasparyan, A.Y., & Zimba, O. (2021). Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol. Int.*, 41(2), 243-256. DOI: 10.1007/s00296-020-04764-5.

4. Chandratre, P., Mallen, C., Richardson, J., Muller, S., Hider, S., Rome, K., Blagojevic-Bucknall, M., & Roddy, E. (2018). Health-related quality of life in gout in primary care: Baseline findings from a cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.*, 48(1), 61-69. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.005.

5. Joosten, L.A.B., Crişan, T.O., Bjornstad, P., & Johnson, R.J. (2020). Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 16(2), 75-86. DOI: 10.1038/s41584-019-0334-3.

6. Kreiner, F.F., Kraaijenhof, J.M., von Herrath, M., Hovingh, G.K.K., & von Scholten, B.J. (2022). Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 18(4), 377-389. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2045952.

7. Scanu, A., Oliviero, F., Luisetto, R., Ramonda, R., Doria, A., Punzi, L., & Dayer, J.M. (2021). Effect of pathogenic crystals on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by different leukocyte populations. *Immunobiology*, 226(1), 152042. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152042.

8. Murakami, T., Nakaminami, Y., Takahata, Y., Hata, K., & Nishimura, R. (2022). Activation and Function of NLRP3 Inflammasome in Bone and Joint-Related Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(10), 5365. DOI: 10.3390/ijms23105365.

9. Cavalcanti, N.G., Marques, C.D., Lins, E. Lins, T.U., Pereira, M.C., Rêgo, M.J., ... Pitta, M.G. (2016). Cytokine Profile in Gout: Inflammation Driven by IL-6 and IL-18? *Immunological Investigations*, 45(5), 383-395. DOI: 10.3109/08820139.2016.1153651.

10. Kienhorst, L.B., van Lochem, E., Kievit, W., Dalbeth, N., Merriman, M.E., Phipps-Green, A., ... Radstake, T.R. (2015). Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol.*, 67(12), 3303-3313. DOI: 10.1002/art.39318.

11. Leonardi, G.C., Accardi, G., Monastero, R., Nicoletti, F., & Libra, M. (2018). Ageing: from inflammation to cancer. *Immun. Ageing*, 15, 1. DOI: 10.1186/s12979-017-0112-5.

12. Zuo, L., Prather, E. R., Stetskiy, M., Garrison, D. E., Meade, J. R., Peace, T. I., & Zhou, T. (2019). Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(18), 4472. DOI: 10.3390/ijms20184472.

13. Wu, M., Tian, Y., Wang, Q., & Guo, C. (2020). Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review. *Clin. Rheumatol.*, 39(10), 2849-2859. DOI: 10.1007/s10067-020-05090-8.

14. Zhang, T., Wang, G., Zheng, J., Li, S., & Xu, J. (2021). Profile of serum cytokine concentrations in patients with

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- gouty arthritis. *J. Int. Med. Res.*, 49(11), 3000605211055618. DOI: 10.1177/03000605211055618.
15. Rafey, M.F., Abdalgwad, R., O'Shea, P.M., Foy, S., Claffey, B., Davenport, C., O'Keefe, D.T., & Finucane, F.M. (2022). Changes in the Leptin to Adiponectin Ratio Are Proportional to Weight Loss After Meal Replacement in Adults With Severe Obesity. *Frontiers in Nutrition*, 9, 845574. DOI:10.3389/fnut.2022.845574.
16. Orlova, I.V., Stanislavchuk, M.A., & Gunko, I.P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiad. Lek.*, 71(2, 2), 289-294. PMID: 29786572.
17. Targońska-Stępnik, B., & Grzechnik, K. (2022). Adiponectin and Leptin as Biomarkers of Disease Activity and Metabolic Disorders in Rheumatoid Arthritis Patients. *J. Inflamm. Res.*, 15, 5845-5855. DOI: 10.2147/JIR.S380642.
18. Zhao, S., Zhu, Y., Schultz, R. D., Li, N., He, Z., Zhang, Z., ... Scherer, P. E. (2019). Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy. *Cell Metab.*, 30(4), 706-719.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.005.
19. Zhao, S., Kusminski, C.M., & Scherer, P.E. (2021). Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ. Res.*, 128(1), 136-149. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.
20. Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., Colina, I., & Gómez-Ambrosi, J. (2019). Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients*, 11(2), 454. DOI: 10.3390/nu11020454.
21. Neogi, T., Jansen, T.L., Dalbeth, N., Fransen, J., Schumacher, H.R., Berendsen, D., ... Taylor, W.J. (2015). 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(10), 1789-1798. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
22. Bağcı, A., Aksoy, F., Baş, H. A., Işık, İ. B., & Orhan, H. (2021). The effect of Systolic and diastolic blood pressure on Tp-e interval in patients divided according to World Health Organization classification for body mass index. *Clin. Exp. Hypertens.*, 43(7), 642-646. DOI:10.1080/10641963.2021.1925684.
23. Stevens, P.E., Levin, A., & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical practice Guideline. *Ann. Intern. Med.*, 158(11), 825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
24. Spaetgens, B., Wijnands, J.M., van Durme, C., & Boonen, A. (2015). Content and construct validity of the Rheumatic Diseases Comorbidity Index in patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*, 54(9), 1659-1663. DOI: 10.1093/rheumatology/kev030.
25. Maravilla Domínguez, M.A., Zermeño González, M.L., Zavaleta Muñiz, E.R., Montes Varela, V. A., Irecta Nájera, C.A., Fajardo Robledo, N.S., & Zavaleta Muñiz, S.A. (2022). Inflammation and atherogenic markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Investig. Arterioscler.*, 34(3), 105-112. DOI: 10.1016/j.arteri.2021.03.006.
26. Kreiner, F.F., Kraaijenhof, J.M., von Herrath, M., Hovingh, G.K.K., & von Scholten, B.J. (2022). Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 18(4), 377-389. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2045952.
27. Ridker, P.M., MacFadyen, J.G., Thuren, T., & Libby, P. (2020). Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur. Heart J.*, 41(23), 2153-2163. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz542.
28. Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., ... & CANTOS Trial Group (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.*, 377(12), 1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
29. Rojas, J.M., Avia, M., Martín, V., & Sevilla, N. (2017). IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J. Immunol. Res.*, 2017, 6104054. DOI: 10.1155/2017/6104054.
30. Patterson, B.K., Guevara-Coto, J., Yogendra, R., Francisco, E.B., Long, E., Pise, A., ..., & Mora-Rodríguez, R.A. (2021). Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. *Front. Immunol.*, 12, 700782. DOI: 10.3389/fimmu.2021.700782.
31. Diaz-Torne, C., Ortiz, M.A., Garcia-Guillen, A., Jeria-Navarro, S., Sainz, L., Fernandez-Sanchez, S., Corominas, H., & Vidal, S. (2021). The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology (Oxford)*, 60(11), 5463-5472. DOI: 10.1093/rheumatology/keab335.
32. Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., & Gómez-Ambrosi, J. (2018). Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*, 7(1), 57-62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151.
33. Tonon, F., Di Bella, S., Giudici, F., Zerbato, V., Segat, L., Koncan, R., ... & Bernardi, S. (2022). Discriminatory Value of Adiponectin to Leptin Ratio for COVID-19 Pneumonia. *Int. J. Endocrinol.*, 2022, 9908450. DOI: 10.1155/2022/9908450.

SERUM CYTOKINE AND ADIPOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH GOUT, THEIR ASSOCIATION WITH COMORBIDITY

©S. I. Smiyan, O. Yu. Makhovska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Gout is a common, recurrent and potentially destructive arthritis associated with cardiometabolic-renal diseases. However, the underlying mechanisms of a high comorbidity burden are still not elucidated.

The aim – to analyze circulating levels of interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, leptin (L), adiponectin (A), A/L ratio, and determine their relationship with the gout-specifically modified Rheumatic Diseases Comorbidity Index (mRDCI) in patients with gout.

Material and Methods. This prospective study included 136 male patients with gout. The patients were divided into 4 subgroups based on the mRDCI values (0, 1–2, 3–4, and ≥ 5 points): 20 patients without comorbidities, 28 – with low comorbidity index (CI), 62 – moderate CI, and 26 – high CI, respectively. The control group consisted of 31 practically healthy people. The serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, adiponectin, and leptin were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay. For a comprehensive assessment of dysadipokemia we used the A/L ratio (with Adpn concentrations expressed in $\mu\text{g/ml}$ and Lep levels in ng/ml).

Results. The serum levels of IL-6 were exceeded by 5.16 times in patients with gout in comparison with the control group, as well as IL-8 – by 4.05 times, IL-10 – by 2.7 times, IL-1 β – by 2.6 times, leptin – by 2.3 times. Meanwhile, the A/L ratio was 4.2 times lower compared to the control group and the circulating adiponectin levels – 1.7 times (for all cytokines and adipokines $p < 0.001$). We found a persistent and significant trend towards an increase in the serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, and leptin, while a decrease in the levels of IL-10, adiponectin, and the A/L ratio between mRDCI subgroups in the direction from the one without comorbidities to the one with high CI ($p < 0.001$) in patients with gout.

Conclusion. An increase in serum levels of pro-inflammatory IL-1 β , IL-6, IL-8, leptin, and a decrease in anti-inflammatory IL-10, adiponectin, the A/L ratio reflecting inflammatory burden in patients with higher mRDCI.

KEY WORDS: gout; comorbidity; cytokines; interleukin; adiponectin; leptin; inflammation.

Отримано 03.03.2023

Електронна адреса для листування: makhovska@tdmu.edu.ua