

УДК 616.202.78:612.017.1:612.015.32

Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В.

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Исследовали уровень цитокинов сыворотки крови ($IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-2$, $IL-4$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$, $IL-20$ и $IL-23$), растворимых рецепторов цитокинов ($SRp55 TNF-\alpha$ и $SR IL-6$) и показатели инсулинерезистентности у мужчин с первичной подагрой. Увеличение содержания изучаемых цитокинов и дефицит растворимых рецепторов $SR IL-6$ сыворотки крови было наиболее выраженным у больных подагрой с синдромом инсулинерезистентности. Установленные корреляционные взаимосвязи мочевой кислоты в сыворотке крови больных подагрой с концентрацией инсулина и содержанием некоторых цитокинов ($IL-4$, $IL-6$, $TNF-\alpha$) и растворимых рецепторов ($SRp55 TNF-\alpha$, $SR IL-6$) могут свидетельствовать о роли нарушений цитокинового профиля в развитии синдрома инсулинерезистентности у данной категории больных.

Ключевые слова: цитокины, растворимые рецепторы цитокинов, инсулинерезистентность, подагра.

Kushnarenko N.N., Govorin A.V.

SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGIC DISORDERS IN INSULIN RESISTANCE SYNDROME FORMATION IN PATIENTS WITH PRIMARY GOUT

Levels of blood serum cytokines ($IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-2$, $IL-4$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$, $IL-20$ and $IL-23$), cytokine soluble receptors ($SRp55 TNF-\alpha$, $SR IL-6$) and parameters of insulin resistance in gouty male patients have been studied. Increased levels of the above cytokines and deficient soluble receptors $SR IL-6$ in blood serum were marked most of all in gouty patients with insulin resistance syndrome. Close links between blood serum uric acid and insulin content in gouty patients were stated. The correlations found between the levels of insulin content, some cytokines ($IL-4$, $IL-6$, $TNF-\alpha$) and soluble receptors ($SRp55 TNF-\alpha$, $SR IL-6$) may testify to the role impaired cytokines play in development of insulin resistance syndrome in such patients.

Key words: cytokines, cytokine soluble receptors, insulin resistance, gout

Подагра - системное метаболическое заболевание, характеризующееся воспалением суставов, связанным с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией [6]. Отложение кристаллов МУН в суставах и периартикулярных тканях - основной механизм патогенеза острого и хронического подагрического артрита [12]. При подагрическом артрите кристаллы МУН активируют классический и альтернативный пути комплемента, фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, приводя к мощному воспалительному ответу с

выработкой широкого спектра провоспалительных медиаторов - цитокинов, лейкотриенов В4, простагландинов, активных кислородных радикалов, дефензинов, лизосомальных гидролаз и коллагеназ, которые играют важнейшую роль в альтерации тканей суставов [5]. Ряд TNF -индукцируемых цитокинов ($IL-1\beta$, $IL-6$) обладают способностью индуцировать инсулинерезистентность (ИР) [10], механизмы взаимного влияния метаболизма мочевой кислоты и инсулина имеют тесную связь [13]. Как известно, ИР может самос-

тоятельно и независимо способствовать развитию атеросклероза [7]. Однако взаимосвязь цитокинового статуса, метаболизма мочевой кислоты с наличием ИР у мужчин с первичной подагрой детально не изучена.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение содержания ряда цитокинов и растворимых рецепторов к ним в сыворотке крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия синдрома инсулинерезистентности.

Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 137 мужчин, страдающих первичной подагрой (с рецидивирующими и хроническим течением), средний возраст составил $41,0 \pm 6,5$ года. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S.L., 1977. Критерием исключения явилось наличие вторичной подагры, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни, ожирения 3 степени, терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и аллопуринолом. Мочевую кислоту сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой ("HUMAN", Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа изучалась концентрация интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10) ("Вектор-Бест", Россия); интерлейкина-20 (IL-20), интерлейкина-23 (IL-23) ("BCM Diagnostics", США); растворимых рецепторов SRp55 TNF-, SR IL-6 ("Bender Medsystems", Австрия); инсулина ("Monobind", Германия) и лептина ("DBC", США). Рассчитывали индекс HOMA-IR - уровень инсулина натощак (в мЕД/мл) \times уровень глюкозы натощак (в ммоль/л)/22,5. При уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕд/мл диагностировали гиперинсулинемию (ГИ), при индексе HOMA-IR выше 2,77 ед - ИР [4]. Контрольная группа состояла из 23 здоровых мужчин, сопоставимых по

возрасту. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Для оценки различия между несколькими группами применялся критерий Крускалла-Уоллиса. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных мужчин с подагрой у 64 (46,7%) были нормальные показатели индекса HOMA-IR (1-я группа), 73 (53,3%) больных имели синдром ИР (2-я группа). Выявлено, что больные первичной подагрой, у которых на основании расчета индекса HOMA-IR указанный показатель укладывался в пределы нормальных значений - не выше 2,77 ед, имели повышенный уровень инсулина сыворотки крови или гиперинсулинемию. У больных подагрой с синдромом ИР диагностирована избыточная масса тела и ожирение первой и второй степени по ВОЗ (ИМТ составил $27,7 \pm 4,0$ кг/м 2); больные без ИР имели нормальную массу тела (ИМТ + $23,8 \pm 3,5$ кг/м 2). В сыворотке крови больных подагрой выявлена гиперлептинемия: содержание лептина сыворотки крови 1-й и 2-й групп превышало контрольные значения в 2,7 раза и 3,2 раза, соответственно. У больных подагрой с ИР содержание мочевой кислоты сыворотки крови превышало показатели пациентов без ИР и здоровых лиц (таблица 1).

Неблагоприятными эффектами TNF-индукцируемых цитокинов (IL-1 β , IL-6) является способность снижать активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, угнетать экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышечной и жировой ткани, потенцируя ИР [10]. В результате проведенного исследования установлено (таблица 2), что у больных подагрой с синдромом ИР происходит существенное увеличение продукции ключевых провоспалительных цитокинов - IL-1 β , IL-6, TNF- α и растворимых

Таблица 1

**Показатели пуринового и углеводного обмена у мужчин с первичной подагрой
(Медиана [25й; 75й перцентили])**

Показатель	Контрольная группа (n = 23)	Без синдрома ИР (n = 64)	С синдромом ИР (n = 33)
Мочевая кислота, мкмоль/л	247,5 [200,0; 293,5]	515,4* [428,9; 645,5]	610,0*, ** [445,0; 660,0]
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,1 [4,0; 4,6]	4,9*, ** [4,1; 5,5]
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,4]	5,9* [4,9; 7,0]	6,6*, ** [4,9; 7,3]
Инсулин, мЕд/л	7,9 [6,9; 10,7]	12,9* [10,6; 14,2]	22,6*, ** [20,7; 25,9]
Индекс HOMA-IR, ед	1,46 [1,24; 2,01]	2,37* [1,97; 2,74]	4,83*, ** [4,24; 5,72]
Лептина, нг/мл	5,8 [4,8; 9,8]	11,7* [9,3; 12,8]	12,2*, ** [11,2; 13,8]

Примечание: здесь и в посл. табл. данные представлены в виде медианы ([25й; 75й перцентили]);

* - статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ($P<0,05$);

** - статистическая значимость различий по сравнению с группой без ИР ($P<0,05$).

рецепторов SRp55 TNF- α . Выявлено, что у больных подагрой с ИР содержание TNF- α и IL-1 β превышало показатели здоровых мужчин в 3,8 раза и 7,3 раза, соответственно, а больных подагрой без признаков ИР - в среднем в 1,3 раза. Содержание IL-6 у больных с ИР в 1,3 раза превысило контрольные значения и на 25% - пациентов 1-й группы, а у больных подагрой без ИР уровень этого цитокина не отличался от показателей здоровых мужчин. Уровень растворимых рецепторов SRp55 TNF- α у больных подагрой с синдромом ИР увеличивался, а у больных с нормальными показателями индекса HOMA-IR не отличался от условной нормы. Взаимодействие растворимых рецепторов SR IL-6 с IL-6, получившее название транс-сигналинга, встречается достаточно редко среди рецепторов цитокинов и может иметь важное значение для проявления биологической активности IL-6 [9]. Уровень растворимых рецепторов SR IL-6 у больных 2 группы, напротив, был снижен на 20,2% и 14,8%, соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы и больных без ИР.

Важнейшим цитокином, регулирующим клеточный иммунитет, включая стимуляцию провоспалительных цитокинов, синтез

антител и противоопухолевую активность, является IL-2 [2]. У больных подагрой с синдромом ИР было обнаружено значительное увеличение содержания в сыворотке крови IL-2, которое превышало в 3,2 раза показатели здоровых лиц и больных без ИР; при этом группа больных без ИР не отличались по указанному показателю от здоровых мужчин.

В ряде исследований показано, что IL-4 является плейотропным цитокином с широким спектром биологической активности, важнейшими функциями которого может служить подавление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-8, стимуляция пролиферации фибробластов [2]. В нашем исследовании содержание IL-4 у больных подагрой с синдромом ИР было в 1,9 и 1,6 раза, соответственно, ниже показателей условной нормы и пациентов подагрой без наличия ИР, а у пациентов без наличия ИР его содержание не отличалось от нормы.

Известно, что IL-8 является представителем семейства хемокинов, играющим важнейшую роль в привлечении в зону воспаления нейтрофилов, макрофагов, активации системы комплемента [3]. Усиление продукции хемокинов выступает индикатором активации эндотелия и может

Таблица 2

**Показатели IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20, IL-23, SR55 TNF- α и SR IL-6 в сыворотке крови у мужчин с первичной подагрой
(Медиана [25й; 75й перцентили])**

Показатель, пкг/мл	Контрольная группа (n = 23)	Без синдрома ИР (n = 64)	С синдромом ИР (n = 33)
IL-1 β	1,8 [1,4; 2,3]	5,1* [3,3; 10,0]	9,2*,** [4,5; 14,7]
TNF- α	2,9 [1,4; 3,7]	2,9 [2,2; 7,3]	11,2*,** [9,3; 12,7]
IL-2	2,4 [1,6; 8,6]	2,4 [1,7; 4,0]	7,8*,** [4,0; 12,9]
IL-4	2,6 [1,4; 3,2]	2,2 [0,6; 4,8]	1,4*,** [0,9; 2,2]
IL-6	3,5 [0,6; 4,7]	3,7 [3,3; 4,2]	4,4*,** [3,6; 6,2]
IL-8	17,1 [13,1; 38,2]	18,4 [12,7; 35,1]	29,2* [24,2; 44,5]
IL-10	6,4 [3,1; 9,9]	11,8* [5,2; 19,3]	10,4* [4,2; 18,5]
IL-20	4,3 [2,4; 6,6]	6,6* [3,5; 8,7]	6,6* [4,5; 10,2]
IL-23	44,3 [30,2; 107,2]	78,9* [60,9; 110,9]	110,4*,** [95,1; 123,4]
SR55 TNF- α	38,7 [28,5; 57,6]	42,3 [29,7; 51,6]	64,3*,** [52,6; 71,3]
SR IL-6	1617,2 [1410,3; 1863,3]	1290,8*,** [1050,0; 1415,0]	1099,2*,** [994,0; 1326,0]

Примечание: * - статистическая значимость различий показателей с контрольной группой (P<0,05); ** - статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой (P<0,05).

активировать процессы трансэндотелиальной миграции [1]. Концентрация IL-8 у больных подагрой с синдромом ИР повышалось (в 1,7 раза) по сравнению со здоровыми лицами, а у пациентов без ИР не отличалось от условной нормы.

Установлена взаимосвязь активности заболевания у больных ревматоидным артритом с уровнем цитокинов семейства IL-10: IL-20 усиливает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 синовиальными фибробластами [8]. Оценивая содержание IL-10 и IL-20 у больных подагрой 1 и 2 групп, следует отметить их отчетливое повышение (в среднем в 1,7 и 1,5 раза) по сравнению с аналогичными показателями, выявленными у здоровых мужчин; при этом группы пациентов по указанным показателям в зависимости от наличия синдрома ИР не отличались.

Биологические свойства IL-23 позволяют предположить, что он участвует в развитии

хронического аутоиммунного воспаления и в патогенезе аутоиммунных заболеваний [11]. В нашем исследовании установлены аналогичные по направленности различия в отношении IL-23: его уровень в группе 2 был в 1,4 раза выше, чем у больных без ИР и в 2,5 раза больше, чем в группе здоровых мужчин.

Для установления взаимосвязи показателей ИР и цитокинового статуса у мужчин с подагрой, был проведен корреляционный анализ. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь концентрации инсулина сыворотки крови с содержанием IL-4, IL-6, TNF- α , SRp55 TNF- α , лептина (коэффициенты корреляции от 0,32 до 0,55, P<0,05) и обратная корреляционная взаимосвязь с содержанием SR IL-6 (коэффициент корреляции -0,31, P<0,05). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь показателя индекса HOMA-IR с содержанием IL-2, IL-6, TNF- α , SRp55 TNF- α , лептина (коэффициенты корреляции от 0,32 до 0,48, P<0,05).

Установлена прямая корреляционная взаимосвязь концентрации мочевой кислоты сыворотки крови с содержанием IL-4, IL-6, SR IL-6, TNF- α , SRp55 TNF- α , лептина (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,55, P<0,05).

Таким образом, у больных подагрой выявлено существенное увеличение сывороточных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20 и IL-23) и растворимых рецепторов SRp55 TNF- α на фоне снижения концентрации SR IL-6, наиболее выраженное у больных подагрой с синдромом ИР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние бактериальных лигандов паттерн-распознающих рецепторов моноцитоподобных клеток ТНР-1 на их трансэндотелиальную миграцию / Э.А. Старикова [и др.] // Медицинская иммунология. - 2008. - № 6. - С. 571-576.
2. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: ООО "Издательство Фолиант", 2008. - 552 с.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. - Чита: Экспресс-издательство, 2010. - 832 с.
4. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг. - М.: "МЕДпресс-информ", 2007. - 224 с.
5. Насонов Е.Л. Механизмы развития подагрического воспаления / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Терапевтический архив. - 2006. - № 6. - С. 77-84.
6. Насонова В.А. Подагра в конце 20 века / В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Consilium Medicum. - 2002. - № 8. - С. 400-402.
7. Старкова Н.Т. Метаболический синдром инсулинерезистентности: основная концепция и следствие (обзор) / Н.Т. Старкова, И.В. Дворяшина // Терапевтический Архив. - 2004. - № 10. - С. 54-58.
8. Hsu Y. IL-20 functions as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis / Y. Hsu, H. Li, M. Hsieh // Arthritis Rheum. - 2006. - Vol. 54. - P. 2722-2733.
9. IL-6 trans-signalling: the in vivo consequences / S. Jones [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. - 2005. - Vol. 25. - P. 241-253.
10. Joseph N.A. Adipocytokines and insulin resistance / N.A. Joseph, A.S. Greenberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 89, N 2: P. 447-460.
11. Langrish C. IL-23 drives a pathogenic T-cell population that induces autoimmune Inflammation / C. Langrish, Y. Chen, W. Blumenschein // J. Exp Med. - 2005. - Vol. 201. - P. 733-740.
12. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview / H.R.Jr. Schumacher // Am. J. Med. - 1996. - Vol. 100. - P. 46-52.
13. Takahashi S. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistens in gout / S. Takahashi, Y. Moriwaki, Z. Tsutsumi // Metabolism. - 2001. - Vol. 50. -N 4: P. 393-398.