

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАД. М.Д. СТРАЖЕСКА»

**ОРЛОВА ІННА ВІКТОРІВНА**

УДК: 616.72-002.78:577.27

**ДИСАДИПОКІНЕМІЯ ТА РІВНІ TLR 4 ТИПУ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ:  
ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ  
ЛІКУВАННЯ**

14.01.12 – ревматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового  
ступеня кандидата медичних наук

**Київ – 2019**

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Станіславчук Микола Адамович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Борткевич Олег Петрович**, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології;

доктор медичних наук, професор **Єрмолаєва Майя В'ячеславівна**, Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, професор кафедри внутрішньої медицини №1.

Захист відбудеться « 13 » травня 2019 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий «\_\_»\_\_\_\_\_2019 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**

**Деяк С.І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Подагра є найбільш поширеним захворюванням суглобів у чоловіків. Подагра відноситься до захворювань з високим індексом коморбідності, що асоціюється з прогресуючими функціональними порушеннями, зниженням якості життя (ЯЖ), втратою працездатності та підвищеною смертністю (Nyberg F., Horne L., 2016, Kuo C. F., Grainge M. J., 2016).

Існують особливості епідеміологічного поширення подагри в різних регіонах, а також відмічається тенденція до зростання захворюваності в індустріально розвинених країнах. Поширеність подагри в різних регіонах коливається від 1 до 10 % дорослого населення (Kuo C.F., Grainge M.J., 2015). В Україні кількість пацієнтів із подагрою за останні роки також збільшилася. За даними Міністерства охорони здоров'я, у 2013 році поширеність подагри в Україні становила 167,6 на 100 тис. населення, а в 2017 році цей показник досяг 190,4 на 100 тис. населення (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2018).

Аналіз літературних даних свідчить про велику увагу дослідників до проблем вивчення патогенетичних механізмів розвитку подагричного запалення, розробки нових шляхів діагностики, оцінки ЯЖ та лікування хворих на подагру.

В останні роки зроблено значний крок у вивченні окремих аспектів подагричного запалення. На сьогодні, головною ланкою патогенезу гострого подагричного артриту вважають стимуляцію кристалами сечової кислоти (СК) синтезу IL-1 $\beta$ , що здійснюється через систему Тол-подібних рецепторів Toll like receptors (TLR) 4 типу, які ініціюють сигнальний шлях з утворенням активної форми IL-1 $\beta$  (McKinney C., Stamp L. K., 2015; Kingsbury S. R., Conaghan P. G., 2011). IL-1 $\beta$  у свою чергу може сприяти вивільненню широкого спектру медіаторів запалення, таких як ФНП- $\alpha$ , IL-6, IL-8 (Cleophas M.C., Crişan T. O., 2017). Однак, у низці досліджень було показано, що подагра розвивається лише у 25 % осіб, що мають підвищений рівень СК (Merriman T. R., 2015; Köttgen A., Albrecht E., 2013). А отже, наявності кристалів СК недостатньо для вивільнення та активації прозапальних цитокінів. Це засвідчує той факт, що існують інші, окрім гіперурикемії, фактори, які впливають на розвиток подагричного нападу та прогресування захворювання. У цьому контексті значний інтерес викликає вивчення ролі адипокінів та асоційованих із ними TLR. Відомо, що лептин може сприяти експресії TLR 4 типу на фагоцитуючих клітинах та ініціювати прозапальну відповідь (Sutter A. G., Palanisamy A. P., 2015; Rempel J. D., Packiasamy J., 2013). Адипонектин, у свою чергу, здатен інгібувати передачу сигналу через TLR (Batra A. et al., 2007). А оскільки подагра характеризується значною запальною реакцією та гіперцитокінемією, вивчення ролі адипокінів і TLR 4 типу у розвитку і прогресуванні захворювання є своєчасним та актуальним.

Дослідження нових механізмів розвитку кристал-індукованого запалення дозволить поглибити знання в патогенезі захворювання, покращити діагностику, розробити патогенетичні підходи до лікування та потенційно зменшити частоту хронізації і розвитку ускладнень.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова "Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань" (державний реєстраційний номер – 0115U001282). Дисертант є виконавцем фрагменту цієї теми.

**Мета і завдання дослідження.** На основі вивчення рівнів лептину, адипонектину та TLR 4 типу в крові хворих на подагру, їх зв'язку з характером перебігу захворювання та ефективністю лікування оцінити їх діагностичну та прогностичну цінність у цієї категорії пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано такі завдання:

1. Провести переклад та валідацію специфічного для хворих на подагру опитувальника впливу подагри Gout Impact Scale (GIS).
2. Дослідити рівні лептину та адипонектину у хворих на подагру залежно від віку, давності захворювання та перебігу захворювання.
3. Вивчити рівні TLR 4 типу у хворих на подагру, оцінити їх зв'язок з характером перебігу захворювання та адипокіновим профілем хворих.
4. Вивчити якість життя хворих на подагру за допомогою загального опитувальника Health Survey – 36 (SF-36), специфічного для хворих на подагру GIS та оцінити наявність зв'язку між ЯЖ хворих, рівнями TLR 4 типу та адипокінів в крові.
5. Проаналізувати клінічну ефективність стандартної терапії у хворих на подагру на основі розроблених критеріїв та оцінити роль дисадипокінемії і TLR 4 типу як предикторів недостатньої відповіді на лікування.

*Об'єкт дослідження* – первинна подагра, адипокіновий профіль, TLR-статус.

*Предмет дослідження* – рівні лептину, адипонектину, TLR 4, якість життя.

*Методи дослідження:* загальноприйняті за стандартними методиками (скарги, анамнез захворювання, життя, дані об'єктивного обстеження), антропометричні, інструментальні (рентгенографія), біохімічні (визначення рівнів СК в крові та сечі), імуноферментні (визначення рівнів адипокінів та TLR 4), бесіда, спостереження, анкетування, набір опитувальників для вивчення ЯЖ – SF-36 та GIS, статистичні методи для обробки отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Проведено переклад і валідацію опитувальника для хворих на подагру GIS. Доведено, що україномовна версія GIS є надійним і валідним інструментом і може використовуватись у повсякденній практиці та з науковою метою. Уперше в подільській популяції хворих на подагру використано інтегральний показник активності – шкалу активності подагри Gout Activity Score (GAS).

Виявлено, що дисадипокінемія у хворих на подагру асоціюється з більшою кількістю загострень подагричного артриту, кількістю уражених суглобів, наявністю та кількістю тофусів, інтенсивністю больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), зниженням ЯЖ. Встановлено діагностичне значення рівня TLR 4 в сироватці крові хворих на подагру. Показано, що у хворих на подагру високий вміст TLR 4 в сироватці крові асоціюється з тривалістю

захворювання, більшою виразністю суглобового синдрому та вищою інтенсивністю болю за ВАШ ( $r = 0,44; 0,48; 0,49; p < 0,001$ ) і дисадипокінемією ( $r = -0,54; p < 0,001$ ). Доведено, що дисадипокінемія та високі рівні TLR 4 типу є незалежними предикторами підвищення активності захворювання за шкалою GAS. Уперше оцінено зв'язок рівнів лептину, адипонектину та TLR 4 типу з якістю життя хворих на подагру за SF-36 і GIS.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Валідизована україномовна версія специфічного для подагри опитувальника GIS дозволяє адекватно оцінити вплив захворювання на різні аспекти життєвої діяльності хворих на подагру.

Встановлено діагностичне значення рівня дисадипокінемії та TLR 4 типу в сироватці крові хворих на подагру.

Розроблено критерії ефективності лікування хворих на подагру та підтверджено їх надійність. Запропоновано використовувати комплексне зниження кількості уражених суглобів, кількості загострень подагричного артриту та сироваткового рівня СК на 20 % як критерії респондер за Gout Responder Criteria (GRC20) через 52 тижні терапії.

Вперше встановлено, що предикторами резистентності до лікування у хворих на подагру є низький показник логарифмованого співвідношення А/Л, низький рівень адипонектину та високий вміст лептину.

**Упровадження результатів дослідження у практику.** Результати дослідження було впроваджено в практику роботи ревматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, ревматологічного відділення з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні, ревматологічного відділення Хмельницької обласної лікарні, ревматологічного відділення науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова НДІ ВНМУ. Крім того, отримані результати дослідження використовуються у науковій роботі та науково-педагогічному процесі кафедри внутрішньої медицини № 3 Запорізького державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, розробці методології дослідження, пошуку та аналізі даних літератури, проведенні клінічних досліджень, створенні бази даних і їх статистичній обробці, оформленні дисертації. Основні положення роботи, висновки, практичні рекомендації обговорені з науковим керівником і сформульовані автором самостійно. Автор не запозичував

ідеї та розробки співавторів публікацій. Доповіді про отримані результати представлені на науково-практичних конференціях, підготовлено до друку наукові праці.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та представлялись в рамках 1st EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain (Дубровнік, Хорватія, вересень 2016); конгресі EULAR (Амстердам, червень 2018); на науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб», (Вінниця, квітень 2017); у рамках VII національного конгресу ревматологів України (Київ, жовтень 2017); міжнародній конференції «Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним» (Вінниця, жовтень 2017); на XIV міжнародній науково-практичній конференції «Uzhhorod Medical Students Conference» (Ужгород, квітень 2016); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб (Вінниця, квітень 2016);

Ключові положення дисертації були заслухані на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3, пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини медичного факультету № 2, кафедри клінічної фармакології та фармації, кафедри біологічної та загальної хімії, кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2018 року).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 15 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України та 2 статті в іноземних журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз і 8 тез у матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 200 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається із анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 220 найменувань та додатки. Роботу проілюстровано 37 таблицями та 40 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження було проведено згідно з основними біоетичними нормами Гельсінської декларації та схвалено комітетом із біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2018 року). Усі пацієнти підписали відповідну форму інформованої згоди. Дослідження проведено на базі ревматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Діагноз подагри встановлювали згідно з критеріями ACR/EULAR 2015 року (Neogi T., Jansen T. L., 2015). У дослідження не включали пацієнтів із супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, з алкогольною чи наркотичною залежністю, інфекційними й онкологічними захворюваннями, з вираженими порушеннями функцій нирок і печінки, пацієнтів

жіночої статі. До групи контролю було включено 31 чоловіка без подагри, системних чи аутоімунних захворювань.

Усім хворим було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження відповідно до протоколу ведення хворого на подагру. Окрім того, за допомогою ВАШ оцінювали виразність больового синдрому. Для оцінки активності захворювання використовували комплексний показник активності GAS (Scirè C. A., Carrara G., 2016). Функціональну здатність хворих визначали за Health Assessment Questionnaire (HAQ). Для оцінки ЯЖ використовували опитувальник SF-36. Для оцінки впливу подагри застосовували україномовну версію опитувальника GIS (Hirsch, J. D., Lee, S. J., 2008).

Біохімічні дослідження виконувались у Науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію МОЗ України № 049/15 від 02.03.2015). Визначення рівня СК та креатиніну в сироватці крові й сечі здійснювали фосфорно-вольфрамовим методом за допомогою наборів «Філісіт діагностика», Україна. Визначали кількість СК, що виділена з сечею, концентрацію СК та обсяг сечі. Кліренс СК обчислювали за формулою:  $(\text{СК в сечі} / \text{СК в крові}) \times \text{обсяг сечі за час виділення}$ . Розрахунковим методом встановлювали фракційну екскрецію, зниження якої відповідає підвищенню канальцевої реабсорбції розчинних солей СК. Фракційну екскрецію СК визначали за співвідношенням кліренсів СК і креатиніну  $\times 100 \%$ .

Вміст лептину (нг/мл), адипонектину (мкг/мл) та TLR 4 типу в сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами “Human Leptin ELISA Kit” (DRG, Germany), “Human Adiponectin ELISA” (Mediagnost, Germany), “ELISA Kit TLR 4 (Human)” (Cloud-Clone Corp, USA) відповідно до інструкції фірми-виробника. Оцінка виразності дисадипокінемії розраховувалася як співвідношення між вмістом адипонектину й лептину (А/Л) та представлялась у вигляді десяткового логарифму ( $\lg \text{ A/Л}$ ).

Проведено 52-тижневе відкрите контрольоване дослідження. У ньому взяло участь 110 хворих на подагру, які отримували стандартне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із подагрю та рекомендацій ACR/EULAR 2016. Через 24 та 52 тижні лікування оцінювали динаміку клінічних показників (кількості уражених суглобів, кількості загострень подагричного артриту, рівнів СК сироватки, інтенсивності болю за ВАШ, функціонального стану за HAQ, активності захворювання за шкалою GAS).

Статистична обробка матеріалу проводилась із застосуванням універсальних статистичних програм «MS Excel» та «Statistica SPSS22 for Windows». Частота кількісних показників представлена в абсолютних (n) та відносних (%) частотах із указанням довірчого інтервалу (ДІ). Результати представлені у вигляді « $M \pm \sigma$ », де M – середнє значення, а  $\sigma$  – середнє квадратичне відхилення, а також у вигляді  $Me [P25; P75]$ , де Me – медіана, P25; P75 – 25-й і 75-й проценти.

Для оцінки різниці між групами використовували параметричний t-критерій Ст'юдента, а при непараметричному розподілі – критерій Манна-Уїтні та дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis). Для визначення зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз. Порівняння двох незалежних

груп за якісними показниками проводилося за точним критерієм Фішера (Fisher exact test, 2-tailed). Для порівняння трьох груп із нормальним розподілом застосовували однофакторний дисперсійний аналіз із поправкою Бонферроні. Проводили множинний лінійний регресійний аналіз для визначення залежності ознак і розраховували коефіцієнт регресії ( $\beta$ ). Для оцінки предикторної потужності використовували ROC - аналіз. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

У дослідження було включено 151 хворого на подагру (100 % чоловіки). Середній вік хворих становив  $52,4 \pm 9,2$  роки з середньою тривалістю захворювання  $8,9 \pm 6,7$  роки. У 51 (33,7 %) хворих було виявлено тофуси. Кількість загострень подагричного артриту за останній рік складала в середньому  $3,8 \pm 2,7$ . Середня кількість уражених суглобів становила  $8,0 \pm 5,4$ , причому в 67,5 % пацієнтів патологічним процесом було уражено більше ніж 4 суглоби. Серед обстежених переважали хворі з II рентгенологічною стадією – 78 (51,6 %). Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому становив  $31,8 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>, при чому 102 (67,5 %) хворих на подагру мали ожиріння того чи іншого ступеня. Сироватковий рівень СК у хворих становив  $477,2 \pm 120,5$  мкмоль/л, а також у хворих на подагру було зафіксовано зниження кліренсу СК –  $6,4 \pm 3,2$  мл/хв. У більшості хворих відмічалась висока активність захворювання за шкалою GAS, що в середньому становила  $5,9 \pm 2,1$ . Інтенсивність болю за ВАШ виявилася в середньому на рівні  $5,5 \pm 2,4$  см.

З метою всебічної оцінки та характеристики хворих на подагру нами було перекладено та валідизовано специфічний опитувальник для хворих на подагру GIS. GIS оцінює вплив подагри в п'яти категоріях: 4 запитання належать до категорії “загальний вплив подагри”, 2 – стосуються побічної дії ліків від подагри, 3 запитання наступної категорії стосуються ефективності лікування подагри, 11 запитань стосовно самопочуття під час нападу та 4 запитання щодо труднощів під час нападу подагри. Всі шкали GIS оцінюються окремо від 0 до 100 балів, причому більш високі значення вказують на більший вплив подагри. Процедура перекладу здійснювалась згідно з рекомендаціями Beaton (Beaton D. E. et al., 2000). Надійність україномовної версії оцінювали за методом тест-ретест з 4-тижневим інтервалом з використанням міжрангового коефіцієнта кореляції. Оцінка валідності опитувальника була проведена шляхом зіставлення даних GIS із категоріями HAQ та сумарним показником HAQ, категоріями SF-36 і сумарними психічним та фізичним компонентами за допомогою кореляційного аналізу.

Оцінка надійності GIS тесту-ретесту свідчила, що МКК є прийнятним для всіх категорій GIS (міжранговий коефіцієнт кореляції =  $0,7-0,88$  із  $p < 0,001$ ). Аналіз зв'язку категорій GIS та HAQ виявив середньої сили позитивну кореляцію з більшістю категорій HAQ. У той час як із категоріями опитувальника SF-36 зафіксований середньої сили негативний асоціативний зв'язок, причому кореляція однакової сили була виявлена як серед категорій SF-36, які формують фізичний компонент, так і серед категорій, які формують психічний компонент. Усі категорії GIS статистично достовірно корелювали з кількістю нападів протягом останнього року, кількістю уражених суглобів і кількістю тофусів.

**Результати дослідження.** Результати досліджень адипокінового профілю засвідчили, що у хворих на подагру спостерігалось підвищення на 54 % рівня



лептину з одночасним зниженням на 53 % рівня адипонектину в крові та зниженням на 22 % Ig A/Л. Гіперлептинемія (рівень лептину >5,91 нг/мл) виявлялась у 49,7 % осіб, гіпоадипонектинемія (рівень адипонектину <3,61 мкг/мл) - у 66,9 % і дисадипокінемія (Ig A/Л <3,2) – у 82,1 %. Серед хворих на подагру порушення адипокінового статусу були найбільш виразними у пацієнтів із наявністю тофусів. Наростання дисадипокінемії у хворих на подагру асоціювалось зі збільшенням важкості клінічної картини захворювання, порушенням пуринового обміну, зниженням функціональної здатності за НАQ та збільшенням інтенсивності болю за ВАШ (табл.1).

Таблиця 1

**Клініко-демографічна характеристика в залежності від кватильного розподілу показника Ig A/Л**

Показники		Розподіл хворих за показником Ig A/Л			
		(<2,34)	(2,34-2,66)	(2,66-3,10)	(>3,1)
		1 кватиль n=37	2 кватиль n=37	3 кватиль n=39	4 кватиль n=38
Вік, роки	M±σ	54,5±7,0	52,6±7,5	51,6±9,3	50,89±11,9
Тривалість захворювання	M±σ	12,6±7,4	11,1±7,3	6,7±4,4 <sup>*#</sup>	5,8±4,7 <sup>*#</sup>
Кількість нападів протягом року	M±σ	5,2±3,4	4,8±2,8	3,2±1,8 <sup>*#</sup>	2,4±1,6 <sup>*#&amp;</sup>
Кількість уражених суглобів	M±σ	12,7±4,9	9,05±5,3 <sup>*</sup>	5,8±3,7 <sup>*#</sup>	4,9±4,0 <sup>*#</sup>
Кількість тофусів	M±σ	15,8±16,2	8,7±16,5	2,1±11,4 <sup>*#</sup>	0 <sup>*#</sup>
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	M±σ	34,5±3,1	32,5±2,9 <sup>*</sup>	30,8±3,1 <sup>*</sup>	29,8±2,4 <sup>*#</sup>
ОТ, см	M±σ	109,5±11,6	101,8±10,5 <sup>*</sup>	98,5±13,3	96,1±8,4 <sup>*#</sup>
ОТ/ОС	M±σ	1,02±0,08	0,98±0,08 <sup>*</sup>	0,96±0,08	0,94±0,09 <sup>*#</sup>
СК в крові, мкмоль/л	M±σ	552,1±127,1	496,5±104,1	456,8±104,5 <sup>*</sup>	406,4±98,9 <sup>*#</sup>
НАQ	M±σ	1,1±0,7	0,9±0,8	0,6±0,5 <sup>*#</sup>	0,5±0,7 <sup>*#</sup>
ВАШ, см	M±σ	6,7±1,7	6,1±2,1	4,4±2,2 <sup>*#</sup>	4,6±2,7 <sup>*#</sup>

Примітки:

1. <sup>\*</sup> - достовірні відмінності відносно кватилью 1 (p<0,05);
2. <sup>#</sup> - достовірні відмінності відносно кватилью 2 (p<0,05);
3. <sup>&</sup> - достовірні відмінності відносно кватилью 3 (p<0,05).

Кореляційний аналіз між адипокіновим профілем та клініко-лабораторними показниками виявив наявність зворотнього асоціативного зв'язку Ig A/Л з кількістю загострень подагричного артриту (r = -0,24), кількістю уражених суглобів (r = -0,23), інтенсивністю болю за ВАШ (r = -0,34) та сироватковим рівнем СК (r = -0,44), p<0,05.

Адипокіни проявляли певну залежність від активності подагри, яку визначали за шкалою GAS. З'ясувалось, що збільшення активності захворювання

супроводжувалось зростанням рівня лептину, зниженням рівня адипонектину в сироватці крові та зменшенням співвідношення адипонектин/лептин (рис.1).

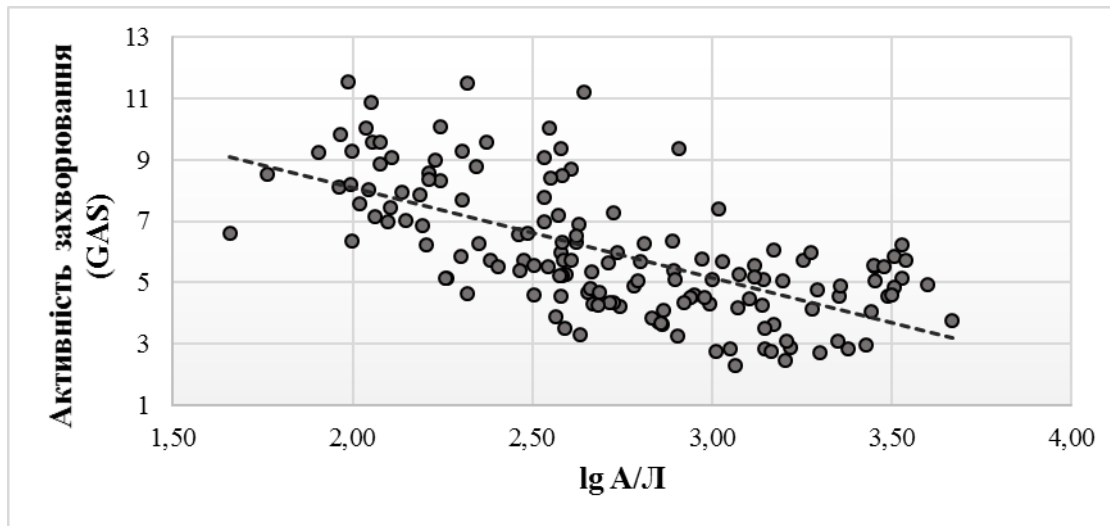


Рис. 1. Показник lg A/L у залежності від активності захворювання.

Наступним фрагментом нашої роботи була оцінка вмісту TLR 4 у хворих на подагру та наявності зв'язку між їх рівнем та адипокіновим профілем. Дослідження рівня TLR 4 виявило відмінності між особами з групи контролю та хворими на подагру ( $280,2 \pm 8,7$  та  $301,4 \pm 12,2$  пг/мл;  $p < 0,001$ ). Кореляційний аналіз засвідчив, що зростання сироваткового вмісту TLR 4 асоціюється з тривалістю захворювання, кількістю уражених суглобів, та інтенсивністю болю за ВАШ ( $r = 0,44; 0,48; 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) і не корелює з віком.

З'ясувалось, що зростання рівня TLR 4 супроводжується поглибленням порушень адипокінового статусу. Так, у хворих із високим вмістом TLR4 ( $>305,15$  пг/мл) рівні лептину були в 2,3 раза вищими, ніж у хворих із низькими рівнями ( $<294,0$  пг/мл). Також спостерігалось поступове зниження логарифмованого співвідношення A/L від 1-го до 4-го квантилю – з 3,08 до 2,47. Підвищення рівня TLR 4 типу супроводжувалось зниженням вмісту адипонектину, однак відмінності були не настільки вираженими й найнижчий рівень адипонектину виявився у хворих із рівнем TLR 4 від 300,0 до 305,15 пг/мл.

Додаткові докази зв'язку адипокінового профілю з вмістом TLR 4 були отримані за результатами кореляційного аналізу. Між вмістом TLR 4 та показниками адипокінового статусу у хворих на подагру реєструвались достовірні зв'язки середньої сили, при цьому з рівнем лептину реєструвався прямий асоціативний зв'язок ( $r = 0,51$ ), а з рівнем адипонектину – обернений ( $r = -0,41$ ). Найбільш тісний зв'язок виявлявся між інтегральним показником дисадипокінемії – відношенням lg A/L та рівнем TLR 4 ( $r = -0,54$ ).

Множинний регресійний аналіз засвідчив, що вміст TLR 4 та інтегральний показник дисадипокінемії – lg A/L виявились найбільш значимими незалежними предикторами підвищення активності основного захворювання за шкалою GAS ( $\beta = 0,24; -0,42$ ;  $p < 0,001$ ).

Відмічено асоціацію дисадипокінемії з низькою якістю життя хворих на подагру. Зменшення Ig A/Л супроводжувалось погіршенням ЯЖ як за опитувальником SF-36, так і за GIS (рис. 2). Окрім того, ми виявили, що активність захворювання має значний вплив на компоненти ЯЖ – збільшення активності захворювання супроводжується зниженням ЯЖ, важчим перебігом загострень подагричного артриту, частим виникненням побічних ефектів призначеного лікування та зниженням ефективності терапії. У той же час, під час квартильного аналізу ЯЖ у хворих на подагру залежно від вмісту TLR 4 в сироватці крові достовірних відмінностей не виявлялось.

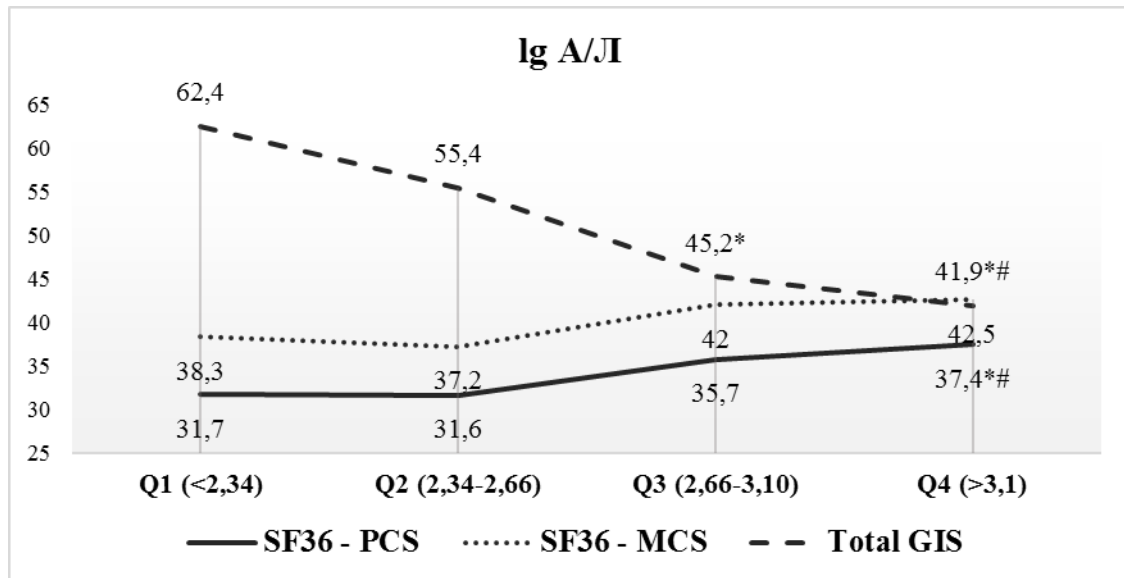


Рис. 2. Характеристика загального показника шкали впливу подагри GIS, сумарного фізичного та психічного компоненту SF36 залежно від квартильного розподілу за Ig A/Л.

Примітки: \* –  $p < 0,05$  відносно Q<sub>1</sub>; # -  $p < 0,05$  відносно Q<sub>2</sub>.

На наступному етапі нашої роботи ми оцінили ефективність стандартного лікування хворих на подагру залежно від характеру уратзнижувальної терапії. Було встановлено, що під впливом терапії у 110 хворих через 52 тижні спостерігалась достовірна позитивна динаміка клініко-лабораторних даних. При цьому в когорті хворих, що використовували в якості УЗТ алопуринол активність захворювання достовірно зменшилась на 22,8 %, у той час як у хворих, що використовували для нормалізації рівня СК фебуксостат, активність зменшилась на 31,4 %, достовірно зменшилась кількість уражених суглобів на 31,5 % та на 38,1 %, кількість загострень подагричного артриту на 48 % та на 42,6 % відповідно. З'ясувалось, що через 52 тижні динаміка рівня СК у групі хворих, що приймали алопуринол становила  $-27,7 \pm 16,0$  %, тоді як у групі хворих, що використовували для УЗТ фебуксостат  $-33,4 \pm 27,7$  %. Розрахунок шансових відношень засвідчив, що через 52 тижні лікування вірогідність досягнення цільових рівнів СК у хворих на подагру, що застосовують фебуксостат у дозі 80 мг на добу, є втричі вищою у порівнянні з

хворими, що отримують алопуринол у дозі 300 мг на добу (OR=2,98; 95 % ДІ 0,84; 10,55).

Оскільки на сьогодні відсутні критерії ефективності лікування у хворих на подагру, одним із завдань нашої роботи була розробка критеріїв ефективності тривалої терапії у хворих на подагру з подальшою їх валідизацією. Для оцінки ефективності 52-тижневої терапії хворих на подагру нами було запропоновано використовувати критерії, які підтвердили свою валідність і виявилися найбільш чутливими: 20 % зниження кількості загострень подагричного артриту за останній рік; 20 % зниження кількості уражених суглобів; 20 % зниження сироваткового рівня СК – Gout Responder Criteria 20 (GRC20). Респондером вважали хворого, у якого досягалось 20 % зниження усіх трьох показників. З метою оцінки валідності запропонованих критеріїв ми використали кореляційний аналіз. Оцінка зв'язку проводилася між динамікою активності захворювання  $\Delta$ GAS (різниця динаміки активності за шкалою GAS до лікування та після 52 тижнів терапії представленої у %) і динамікою запропонованих критеріїв до ( $\Delta$  кількості нападів протягом останнього року,  $\Delta$  кількості уражених суглобів,  $\Delta$  сироваткового вмісту СК у %). Було встановлено, що динаміка всіх запропонованих показників досить тісно корелювала з динамікою інтегрального показника активності подагри – GAS. Так, визначався прямий кореляційний зв'язок між динамікою активності захворювання за шкалою GAS та динамікою кількості загострень подагричного артриту протягом останнього року, динамікою вмісту СК в сироватці крові з коефіцієнтами кореляції ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) і ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ). Найбільшої сили асоціативний зв'язок був виявлений між  $\Delta$ GAS та  $\Delta$  кількості уражених суглобів ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ). Результати засвідчили, що критеріям респондер (зниження кількості уражених суглобів, кількості загострень подагричного артриту та сироваткового рівня СК на 20 %) відповідали 55,1 % пролікованих хворих.

Виявилось, що ефективність лікування значною мірою залежала від вихідних рівнів адипокінів. Порушення адипокінового профілю негативно відображалось на ефективності стандартної терапії. Так, найбільш інформативним предиктором стану «респондер» виявився інтегральний показник дисадипокінемії – lg A/Л. Поріг або точка відсікання (cut-off) становив  $>2,42$  з оптимальною чутливістю 81 % та специфічністю 81 %. Обраний нами предиктор має площу під кривою (AUC=0,879) з довірчим інтервалом (95 % ДІ 0,784; 0,974), що вказує на високу якість даної моделі. Менш значимими предикторами виявились рівень адипонектину  $>2,0$  мкг/мл (AUC = 0,854; 95 % ДІ 0,749; 0,959) з чутливістю 77 % та специфічністю 77 % як предиктор стану «респондер». За результатами проведеного ROC-аналізу вміст лептину в сироватці хворих на подагру має високу діагностичну цінність щодо виявлення нереспондерів за запропонованими нами критеріями. Рівень лептину  $>7,3$  нг/мл з чутливістю 77,3 % та специфічністю 66,7 % (AUC=0,802; 95 % ДІ 0,679; 0,925) виявився предиктором стану «нереспондер».

Таким чином, дисадипокінемія та рівні TLR 4 типу можуть відігравати важливу роль у патогенезі кристал-індукованого запалення. Дисадипокінемія є чутливим маркером резистентності до лікування у хворих на подагру.

## ВИСНОВКИ

У дисертації подано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини, а саме ревматології – на підставі вивчення вмісту TLR 4 та адипокінів у крові хворих на подагру уточнено їх клініко-патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні кристал-індукованого запалення й у формуванні резистентності до фармакотерапії, а також запропоновано нові критерії оцінки ефективності лікування хворих на подагру.

1. У хворих на подагру (n=151, 100 % чоловіки, середній вік  $52,4 \pm 9,2$  років) гіперлептинемія (рівень лептину  $>5,91$  нг/мл) виявлялась у 49,7 % осіб, гіпоадипонектинемія (рівень адипонектину  $<3,61$  мкг/мл) – у 66,9 % та дисадипокінемія (Ig A/Л  $<3,2$ ) – у 82,1%. Частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії була достовірно вищою у хворих на подагру з наявністю тофусів у 3,9; 1,7 та 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). Явище дисадипокінемії асоціювалось зі збільшенням важкості клінічної картини захворювання – більшою кількістю уражених суглобів, більшою кількістю загострень подагричного артриту протягом року, вищою інтенсивністю болю за ВАШ, та вищим рівнем СК сироватки крові ( $r = -0,23; -0,24; -0,35; -0,44; p < 0,01$ ).

2. У хворих на подагру зареєстровано підвищені рівні TLR 4 в сироватці крові ( $p < 0,001$ ). Хворі з високими рівнями TLR 4 ( $>305,15$  пг/мл) характеризувались більшою кількістю загострень подагричного артриту за останній рік, більшою кількістю уражених суглобів, виразнішим больовим синдромом за ВАШ (в 1,9-2,4 рази,  $p < 0,05$ ) на відміну від хворих з рівнем TLR 4  $<294,0$  пг/мл. Маркери дисадипокінемії та високі рівні TLR 4 у хворих на подагру асоціювались з високою активністю подагри за розрахунковою шкалою GAS. На підставі множинного регресійного аналізу встановлено, що підвищений вміст TLR 4 типу та зниження показника дисадипокінемії Ig A/Л є предикторами підвищення активності захворювання ( $\beta = 0,24; -0,42; p < 0,001$ ).

3. Здійснено валідацію та крос-культуральну адаптацію україномовної версії опитувальника GIS для оцінки якості життя хворих на подагру. Валідність версії підтверджена наявністю тісного кореляційного зв'язку між показниками GAS і SF-36.

4. Встановлено, що у хворих на подагру погіршення показників якості життя за опитувальниками GIS та SF-36 асоціювалось із підвищенням активності захворювання за шкалою GAS та з наростанням дисадипокінемії за Ig A/Л.

5. Стандартна терапія у хворих на подагру з використанням у якості уратознижувальної терапії алопуринолу чи фебуксостату забезпечувала істотне зниження вмісту сечової кислоти. У когорті хворих, що використовували алопуринол цільового рівня СК досягнуло в 42,4 % пацієнтів проти 68,7 % у групі хворих, що застосовували фебуксостат. Вірогідність досягнення цільових рівнів СК у хворих, що застосовували фебуксостат у дозі 80 мг на добу була втричі вищою у порівнянні з хворими, що отримували алопуринол у дозі 300 мг на добу (OR=2,98; 95 % ДІ 0,84; 10,55).

6. Запропоновано критерії оцінки ефективності лікування хворих на подагру, що дозволяють кваліфікувати хворих у категорії: респондер і нереспондер. Предиктором достатньої клінічної відповіді на лікування є значення показника дисадипокінемії – Ig A/Л  $>2,42$  з чутливістю 81 % та специфічністю 81 %. Рівень адипонектину  $>2,0$  мкг/мл з чутливістю 77 % та специфічністю 77 % також є предиктором стану респондер, а рівень лептину  $>7,3$  нг/мл - предиктором стану нереспондер (чутливість 77,3 % і специфічність 66,7 %).

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки якості життя, що пов'язана зі здоров'ям у хворих на подагру, рекомендується застосовувати україномовну версію специфічного для подагри опитувальника Gout Impact Scale.

2. У хворих на подагру для оцінки ефективності лікування рекомендується застосовувати Gout Responder Criteria 20: 20 % зниження кількості уражених суглобів, 20 % зниження кількості загострень подагричного артриту за останній рік та 20 % зниження сироваткового рівня СК). Респондерами вважати хворих, у яких досягнуто 20 % зниження усіх трьох показників.

3. Хворим на подагру доцільно визначати рівень лептину, адипонектину та їх логарифмоване співвідношення А/Л. Хворі з рівнем адипонектину  $>2,0$  мкг/мл та Ig A/Л  $>2,42$  мають високу ймовірність досягнення категорії респондер у відповідь на стандартну терапію, а хворих із рівнем лептину  $>7,3$  нг/мл можна віднести до категорії потенційних нереспондерів з необхідністю своєчасної корекції лікування.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Орлова ІВ. Вплив активності захворювання на якість життя хворих на подагру. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;5(14):127-131. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

2. Орлова ІВ, Станіславчук МА. TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. Вісник наукових досліджень. 2018;1:30-33. *(Особистий внесок: автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*

3. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІІ. Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. 2017;4(70):42-46. *(Особистий внесок: обстеження хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*

4. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Ефективність уратознижувальної терапії із застосуванням алопуринолу та фебуксостату у хворих на подагру. Вісник наукових досліджень. 2018;3:34-38. *(Особистий внесок: автором проведено відбір*

пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).

5. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. ScienceRise. Medical Science. 2018;3(23):18-22. *(Особистий внесок: обстеження хворих, обробка даних і їх аналіз, написання та підготовка статті до друку).*

6. Orlova IV, Stanislavchuk MA, Gunko IP. Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. Wiadomosci lekarskie. 2018;71(2 pt 2):289-294. *(Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

7. Orlova I, Stanislavchuk M, Andruschko I, Bereziuk O. Association of dysadipokinemia with TLR4 serum concentration in gout patients. Georgian medical news. 2018;10(283):59-62. *(Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

8. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІІ. Оцінка впливу тофусів на життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою за допомогою опитувальника Torhus Impact Questionnaire (TIQ-20) та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали науково-практичної конференції. 2017 листопад 22-23 Вінниця. Вінниця:2017. с. 99-100. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

9. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІІ. Якість життя хворих на подагру: зв'язок із клінічними проявами та коморбідністю. Український ревматологічний журнал. Матеріали всеукраїнського Конгресу ревматологів України; 2017 жовтень 18-20; Київ. Київ: 2017;3(69). с. 69. *(Особистий внесок: виконав відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку).*

10. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Оцінка якості життя хворих на подагру та її зв'язок з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції; 2016 квітень 20-23; Ужгород. Ужгород: 2016, с. 160. *(Особистий внесок: відбір пацієнтів та їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).*

11. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Рівні лептину у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції; 2016 квітень 27-28; Вінниця. Вінниця: 2016, с. 53–54. *(Особистий внесок: виконав відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку).*

12. Станіславчук М.А, Орлова ІВ, Гунько ІІ. Оцінка якості життя хворих з хронічною тофусною подагрою: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції 2017 квітн. 25-26; Вінниця. Вінниця: 2017, с. 79-80. *(Особистий внесок: провів набір матеріалу, статистичну обробку даних та підготував тези до друку).*

13. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Оцінка впливу наявності тофусів на якість життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним. Матеріали міжнародної конференції; 2017 жовт. 6; Вінниця. Вінниця: 2017. с. 53-54. *(Особистий внесок: відбір пацієнтів та їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).*

14. Orlova I, Stanislavchuk M. Relationship between joint pain and quality of life in patients with gout. EFIC 2016 Topical Symposium on Acute and Chronic Joint Pain; 2016, September 21-23; Dubrovnik. Dubrovnik: 2016, p. 58. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

15. Orlova I, Stanislavchuk M. The level of leptin in patients with gout and its association with the gout activity score. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;V77 (Suppl 2):660-660. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Орлова І.В. Дисадипокінемія та рівні TLR 4 типу у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національна академія медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена новому вирішенню актуального завдання ревматології, що полягає в удосконаленні діагностики та лікування у хворих на подагру шляхом вивчення рівнів адипокінів та Тол-подібних рецепторів (TLR) 4 типу в крові хворих на подагру, розробці критеріїв ефективності лікування та визначенні предикторів резистентності до стандартної терапії.

**Ключові слова:** подагра, дисадипокінемія, Іg А/Л, лептин, адипонектин, TLR 4, якість життя.

## АННОТАЦИЯ

**Орлова И.В. Дисадипокинемия и уровни TLR 4 типа у больных подагрой: связь с течением заболевания и эффективностью лечения.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеска» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.



Диссертация посвящена новому решению актуальной задачи ревматологии, которая заключается в совершенствовании диагностики и лечения у больных подагрой путем изучения уровней адипокинов и Тол-подобных рецепторов (TLR) 4 типа в крови больных подагрой, разработке критериев эффективности лечения и определении предикторов резистентности к стандартной терапии.

**Ключевые слова:** подагра, дисадипокинемия, Ig A/L, лептин, адипонектин, TLR 4, качество жизни.

## SUMMARY

**Orlova I. V. Dysadipokinemia dysadypokinemiya and TLR 4 levels in gout patients: the relationship with the disease feature and treatment efficacy** – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the Candidate of medical sciences scientific degree in specialty 14.01.12 rheumatology. – State Institution «National Scientific Center Institute of Cardiology named after academian M.D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The thesis work is devoted to a new solution of the actual problem of rheumatology, which consists in improving the diagnostics and treatment of gout patients by studying the blood levels of adipokines and TLR type 4 in patients with gout, development of criteria for the efficacy of treatment and determining the predictors of resistance to standard therapy.

The Gout Impact Scale (GIS) questionnaire was translated and validated for the first time. Its validity was proven on the basis of identified connection between the questionnaire categories and the SF-36 Quality of Life (QoL) score, the functional capacity score under the Health Assessment Questionnaire (HAQ), and clinical indicators, such as the number of attacks in the last year, the number of affected joints, and the number of tophi.

The assessment of adipokinee status showed that patients with gout presented 2.18 times higher leptin levels, 2.53 times lower adiponectin level, and 1.24 times lower logarithmic ratio of adiponectin and leptin serum levels (lg A/L) compared to a control group. Patients with tophi presented with more distinct changes of adipokine profile. The imbalance of adipokine products in gout patients was associated with a greater number of affected joints ( $r = -0.23$ ), the number of exacerbations of gouty arthritis during the year ( $r = -0.24$ ), and the severity of pain under VAS ( $r = -0.35$ ;  $p < 0.01$ ).

TLR4 serum levels also appeared significantly higher in the group of patients compared with practically healthy individuals ( $p < 0.01$ ). The increase of TLR4 concentration in gout patients correlated with the duration of the disease ( $r = 0.44$ ), the number of affected joints ( $r = 0.48$ ), the severity of pain under VAS ( $r = 0.49$ ), and disadipokinemia ( $r = -0.54$ ;  $p < 0.001$ ). It was also established that TLR4 levels and lg A/L were independent predictors of increased GAS severity with coefficients ( $\beta = 0.24$ ;  $-0.42$ ;  $p < 0.001$ ).

Patients with gout demonstrated a deterioration in the quality of life score under SF-36 questionnaire and an increased influence of the disease under GIS. The growth of

the disease severity under GAS was associated with a decrease in the quality of life.

After 52 weeks of standard therapy, the patients demonstrated a recurrence of clinical and laboratory parameters. Among patients administered Allopurinol, 42.4 % of patients managed to reach target UA level, while among patients receiving Febuxostat, the proportion of such patients was 68.7 %. In order to evaluate continuous treatment of gout patients and determine the percentage of responders, we proposed using such criteria as a 20 % reduction in the number of exacerbations during the last year, a 20 % reduction in the number of involved joints, and a 20 % decrease of serum UA. The relationship between the changes of these criteria and the reduction of GAS complex activity index was established. According to the criteria, a total decrease in the number of exacerbations during the last year, the number of involved joints, and UA level by 20 % was observed in 27 patients with the share of responders equal to 55.1 %.

According to the results of ROC analysis, the most statistically significant predictor of clinical response to standard pharmacotherapy in patients with gout was an increase in the integral index of dysadipokineemia - lg A/L >2.42 (81 % - sensitivity and 81 % - specificity). The adiponectin level >2.0 µg/ml (77 % - sensitivity and 77 % - specificity) turned out to be less significant predictor of the responder's status. At the same time, the level of leptin >7.3 ng/ml with a sensitivity of 77.3 % and a specificity of 66.7 % appeared to be the predictor of a non-responder status.

We proposed using the criteria for evaluation of the efficacy of continuous therapy in gout patients.

**Key words:** gout, dysadipokinemia, lg A/L, leptin, adiponectin TLR4, quality of life.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

<b>ВАШ</b>	– візуальна аналогова шкала
<b>ІМТ</b>	– індекс маси тіла
<b>ОС</b>	– обвід стегон
<b>ОТ</b>	– обвід талії
<b>ОТ/ОС</b>	– співвідношення обводу стегон до обводу талії
<b>СК</b>	– сечова кислота
<b>УЗТ</b>	– уратознижувальна терапія
<b>ЯЖ</b>	– якість життя
<b>GAS</b>	– індекс активності подагри (Gout activity score)
<b>GIS</b>	– шкала впливу подагри (Gout Impact Scale)
<b>HAQ</b>	– опитувальник оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire)
<b>lg A/L</b>	– логарифмоване співвідношення адипонектину до лептину
<b>MCS</b>	– психологічна складова здоров'я (Mental Component Summary)
<b>SF-36</b>	– опитувальник оцінки якості життя (Health Survey - 36)
<b>TLR 4</b>	– Тол-подібні рецептори 4 типу (Toll like receptors)
<b>PCS</b>	– фізична складова здоров'я (Physical Component Summary)

