

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

КРИЛОВА АННА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.71/.72-002.77-007.-2-06:616.153.857]-085.254.7:615.275

**ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТРУКТУРНО-МОДИФІКУЮЧИХ
ТА ГІПОУРИКЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ
ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ**

14.01.12 – ревматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Шуба Неоніла Михайлівна**, професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Сміян Світлана Іванівна**, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», м. Тернопіль.

доктор медичних наук, професор **Гнилорібов Андрій Михайлович**, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу експериментальної хірургії та лабораторної діагностики Державної установи «Інститут невідкладної та відновної хірургії ім. В. К. Гусака НАМН України», м. Київ.

Захист відбудеться «30» травня 2016 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий «28» квітня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Остеоартроз є найбільш поширеним захворюванням суглобів розвинених країн світу, яке вражає приблизно 15 % населення. Захворювання зазвичай маніфестує у пацієнтів старше 40 років, серед осіб в віці 65 років ОА діагностували у 50 % випадків, а в віці старше 75 років – в 80 % [Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2013]. Поширеність ОА збільшується з кожним роком, за результатами епідеміологічних досліджень в США протягом останнього десятиліття зростає з 21 до 27 мільйонів чоловік серед дорослого населення [Plotnikoff R., 2015].

В Україні частота розповсюдження остеоартрозу та сольових артропатій залишається високою протягом останніх років. Поширеність ОА в Україні (2013 рік) становить 3448,2 на 100 тис. населення та значно збільшується по мірі старіння населення, а захворюваність нараховується 597,8 випадків на рік [Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2014].

Остеоартроз є однією з основних причин втрати працездатності, а завдяки переважному ураженню суглобів нижніх кінцівок (кульшові, колінні суглоби) – інвалідності серед літніх людей [Johnson V.L., Hunter D.J., 2014].

На остеоартроз переважно хворіють люди похилого віку, які мають коморбідні стани – ішемічну хворобу серця, ураження центральної нервової системи, печінки, метаболічний синдром [Коваленко В.Н., Шуба Н.М., 2013].

Гіперурикемія, як компонент метаболічного синдрому, у пацієнтів є предиктором кардіоваскулярної смертності, розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та нефролітіазу [Lottmann K. et al., 2012]. Підвищення рівня сечової кислоти також є незалежним чинником ризику розвитку субклінічного коронарного атеросклерозу, а у пацієнтів із артеріальною гіпертензією найбільш ймовірно відображає порушення ниркової гемодинаміки, викликає мікроальбумінурію та дисфункцію ендотелію [Krishnan E. et al., 2011, Bardin T., 2011].

В останні роки були показані асоціація між гіперурикемією та остеоартрозом колінних суглобів [Challa S., 2013], підвищеним ризиком ендопротезування кульшового суглоба [Roddy E., 2012], зв'язок між важкістю перебігу ОА та рівнем сечової кислоти синовіальної рідини [Denoble A.E., 2011]. Крім того, було продемонстровано, що кристали сечової кислоти у синовіальній рідині здатні стимулювати синтез прозапальних цитокінів таких, як IL-1 β і TNF- α , які в свою чергу викликають розвиток хронічного синовіту, запалення периартикулярних тканин та сприяють поступовому руйнуванню хряща, а отже посиленню прогресування остеоартроза [Denoble A.E., 2011, Stannus O., 2010].

Різні етіологічні фактори та складний патогенез ураження суглобів при остеоартрозі диктують необхідність тривалого та комплексного лікування препаратами з різною патогенетичною дією та з урахуванням супутньої патології [Bruyere O., 2014, Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2013]. Існуючі терапевтичні підходи не в повній мірі враховують вплив гіперурикемії на механізми розвитку остеоартрозу, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та є взаємообтяжуючим фактором в розвитку даних патологічних процесів.

Тому, враховуючи поширеність даної патології, особливо в поєднанні з гіперурикемією, необхідність дослідження нових аспектів лікування остеоартрозу, недостатню вивченість ефективності застосування структурно-модифікуючих та окремих гіпоурикемічних препаратів при остеоартрозі з гіперурикемією, подальше дослідження проблеми залишається актуальним і на сьогоднішній день.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота є самостійним фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та ревматології НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України «Вивчення ефективності структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів у лікуванні пацієнтів на остеоартроз з синдромом гіперурикемії» (Державний реєстраційний номер 0114U002217). Автор є співвиконавцем даної теми.

Мета і задачі дослідження. Оптимізація лікування хворих на остеоартроз з супутньою гіперурикемією шляхом розробки та обґрунтування диференційованого підходу до ефективною терапії структурно-модифікуючими та гіпоурикемічними препаратами.

Задачі дослідження:

1. Визначити особливості клінічних проявів та перебігу суглобового синдрому при остеоартрозі з супутньою гіперурикемією.
2. Вивчити ефективність діацереїну у хворих на остеоартроз з гіперурикемією та його вплив на показники запального процесу, пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів.
3. Дослідити ефективність хондроїтин сульфату у хворих на остеоартроз з гіперурикемією і його вплив на показники запального процесу, пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів.
4. Встановити вплив калій-натрій-гідроцитратного комплексу на пуриновий обмін у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.
5. Виявити ефективність хондроїтин сульфату в комбінації з калій-натрій-гідроцитратним комплексом у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.
6. Визначити диференційований підхід до лікування хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

Об'єкт дослідження: остеоартроз, гіперурикемія.

Предмет дослідження: клінічні особливості суглобового синдрому у хворих на остеоартроз з супутньою гіперурикемією, ефективність структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів в терапії остеоартрозу з супутньою гіперурикемією, їх плейотропні ефекти, вплив на показники пуринового обміну та запального процесу.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, оцінка артрологічного статусу хворих), анкетні (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників), лабораторні (визначення показників ліпідного, вуглеводного обміну, печінкових маркерів, рівнів сечовини, креатиніну та його кліренсу, сечової кислоти в крові та сечі, рН сечі, загального аналізу сечі, а також показники: IL-1, TNF- α , гомоцистеїн, NO, IGF-1, TGF- β), інструментальні (вимірювання артеріального тиску, рентгенологічне дослідження колінних суглобів, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та позаочеревинного простору) дослідження, методи біомедичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено взаємозв'язки між більш тяжким перебігом остеоартрозу та наявністю гіперурикемії за показниками ВАШ, індексів WOMAC та Лекена, ураженням більшої кількості суглобів (переважав поліостеоартроз за відсутності моноартрозу), вищою стадією рентгенологічного процесу. Поглиблено вивчено вплив хондроїтин сульфату та діацереїну на показники запального (IL-1, TNF- α , СРБ, ШОЕ, індекс активності запалення), протизапального процесу (IGF-1, TGF- β), вільних радикалів, які приймають участь в деструкції хряща (NO). Вперше виявлений плейотропний ефект діацереїну на вуглеводний обмін (зниження глюкози) та пуриновий обмін (зниження сечової кислоти). Вперше визначені покази та ефективність калій-натрій-гідроцитратного комплексу, а саме його позитивний вплив на пуриновий обмін та артеріальний тиск.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і впроваджено в практику визначення рівня сечової кислоти для оцінки та прогнозу перебігу остеоартрозу при супутній гіперурикемії та для диференційованого вибору лікування структурно-модифікуючими та гіпоурикемічними препаратами.

Запропоновані методи терапії із включенням до схеми лікування остеоартрозу з гіперурикемією діацереїну або комбінації препаратів хондоїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу, можуть бути застосовані у клінічній практиці стаціонарних відділень терапевтичного, ревматологічного, ортопедичного профілів, а також лікарями загальної практики-сімейної медицини.

Впровадження результатів дослідження в практику. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практику роботи терапевтичних відділень Київської міської клінічної лікарні № 7, відділення ревматології та кардіології Київської міської клінічної лікарні № 6, що підтверджується відповідними актами впровадження. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України. За результатами дослідження опубліковано інформаційний лист «Застосування структурно-модифікуючих препаратів у лікуванні хворих на остеоартроз та гіперурикемію» (2015 р.)

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто проаналізував наукову літературу та патентну інформацію з проблеми, що вивчалась. Автор самостійно проводив відбір, приймав участь у діагностично-лікувальному процесі пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією. Самостійно виконав обробку отриманих результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень: створив базу даних, провів статистичний аналіз результатів дослідження. Формулювання висновків та практичних рекомендацій проведено сумісно з науковим керівником. Самостійно проводив оформлення та підготовку матеріалів до друку. Дисертантом не використано ідеї та розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. За результатами досліджень, що включені до дисертаційної роботи, були зроблені доповіді на VI Національному конгресі ревматологів України (Київ, 19–21 листопада 2013 р.), конференції Асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби суглобів: сучасні підходи до

діагностики та лікування» (Київ, 18–19 березня 2014 р.), науково-практичній конференції молодих вчених «Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я» (Київ, 30 квітня 2015 р.), науково-практичній конференції «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (Київ, 13 травня 2015 р.), науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України «Стандартизовані підходи до діагностики та лікування ревматичних хвороб» (Київ, 22–23 жовтня 2015 р.).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедри терапії та ревматології терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, за участю відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології, відділу серцевої недостатності, відділу симптоматичної гіпертензії, відділу імунології, відділу дисліпідемій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» 22 вересня 2015 року (протокол № 1).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, серед яких 7 статей у спеціалізованих наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, із них – 1 без співавторів, 1 стаття у виданні, що включено до міжнародної наукометричної бази даних, 3 статті в інших наукових виданнях України, 3 тез в матеріалах конгресів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 172 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 223 джерела (32 з них кирилицею та 191 латиницею) та додатків. Робота проілюстрована 46 таблицями та 8 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. У дослідження було включено 132 пацієнти (102 жінок, 30 чоловіків), які знаходились на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні КМКЛ № 7 за період 2010–2015 роки. Дослідження схвалено локальною етичною комісією (протокол засідання етичної експертизи НМАПО імені П.Л. Шупика КЕ № 3 від 04.03.2013 р.) і всі учасники дослідження ознайомилися і підписали відповідну форму інформованої згоди. 102 пацієнти (88 жінок, 14 чоловіків), які були включені у дослідження, страждали на ОА колінних суглобів I–III рентгенологічної стадії за Kellgren–Lawrence та 30 пацієнтів (14 жінок, 16 чоловіків) мали лише гіперурикемію (рівень сечової кислоти сироватки крові >360 мкмоль/л).

Середній вік усіх хворих становив 60,00 (IQR: 52,00–65,75) років. Надлишкову масу тіла (ІМТ більше $24,9$ кг/м²) мали 119 (90,15±2,59 %) хворих. Індекс маси тіла у середньому становив 30,49 (IQR: 27,66–33,30) кг/м². Тривалість захворювання склала 5,00 (IQR: 4,00–10,00) років.

Діагноз остеоартрозу встановлювали за критеріями Американського коледжу ревматологів (ACR) 1986 року та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2010 року перегляду. 102 пацієнти, які страждали на остеоартроз мали переважно

II рентгенологічну стадію та гонартроз. На початку дослідження серед усіх пацієнтів середнє значення болю за ВАШ у спокої складо 42,00 (IQR: 40,00–52,00) мм, при ходьбі – 58,00 (IQR: 54,00–63,25) мм, індекс Лекена – 10,00 (IQR: 8,75–12,00) балів, сумарний показник індексу WOMAC – 1123,50 (IQR: 988,25–1260,00) мм, що відповідало важкому перебігу захворювання. Серед імунологічних показників виявлено підвищений рівень IL-1 β 19,00 (IQR: 13,99–24,65) пг/мл та знижений рівень IGF-1 – 36,50 нг/мл, рівень NO склав 3,69 (IQR: 3,00–4,09) мкмоль/л. Індекс активності запалення не перевищував 1 і становив 0,68 (IQR: 0,37–1,42). Нормальний рівень сечової кислоти мали 33 \pm 4,66 % хворих, підвищений (>360 мкмоль/л) – 67 \pm 4,66 % пацієнтів, які страждали на остеоартроз. Середній рівень сечової кислоти у пацієнтів з остеоартрозом становив 411,50 (IQR: 351,50–494,75) мкмоль/л.

30 пацієнтів, які страждали на гіперурикемію, характеризувались підвищеним рівнем сечової кислоти сироватки крові 464,5 (IQR: 393,0–578,0) мкмоль/л, нормальними показниками екскреції сечової кислоти з сечею 3,00 (IQR: 2,00–4,00) ммоль/добу (1,48–4,43 ммоль/добу) та низьким показником рН сечі 5,00 (IQR: 5,00–6,00). Мікронефролітиаз (конкременти менше 6 мм) за даними ультразвукового дослідження органів позаочеревинного простору був у 26 пацієнтів, сечокам'яна хвороба діагностована у 4 пацієнтів (розмір конкрементів від 6 до 10 мм). Уратурія (наявність кристалів сечової кислоти в сечі) за даними лабораторного дослідження сечі спостерігалась у всіх 30 пацієнтів.

Усі хворі були розділені на чотири групи залежно від призначеної терапії. Пацієнти I групи приймали діацереїн в дозі 50 мг двічі на добу протягом 6 місяців. Пацієнти II групи приймали хондроїтин сульфат в дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 місяців. Пацієнти III групи приймали хондроїтин сульфат по 1 г на добу протягом 6 місяців та калій-натрій-гідрогенфосфатний комплекс. Пацієнти IV групи приймали калій-натрій-гідрогенфосфатний комплекс по 3 мірні ложки (5–7,5 г гранул, що еквівалентно 44–66 ммоль) на добу в три прийоми, після їжі протягом 1 місяця. Аналіз даних клінічних, лабораторних та інструментальних показників на початку дослідження не виявив суттєвої достовірної різниці між хворими у чотирьох групах.

Всім хворим до початку лікування і через 3 і 6 місяців терапії проводилися традиційні клінічні методи дослідження, що включали збір сімейного та індивідуального анамнезу. Інтенсивність суглобового синдрому оцінювалась за наступними параметрами: біль у спокої (0–10 см за ВАШ), біль при русі (0–10 см за ВАШ), індекс WOMAC, індекс Лекена.

Імунологічні дослідження включали кількісне визначення в сироватці крові рівня IL-1 β (Bender MedSystems GmbH, Австрія), TNF- α (Orgenium, Фінляндія), IGF-1 (DRG, Німеччина), TGF- β (DRG, Німеччина) імуноферментним методом. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі Lab-line – 100 (WestMedica, Австрія). Для аналізу стану обміну NO вивчали вміст у крові обстежених хворих рівня нітритів, як кінцевого продукту метаболізму оксиду азоту за допомогою реактиву Гріса. Розраховували індекс активності запалення, як співвідношення прозапальних цитокінів до протизапальних.

Визначення концентрації гомоцистеїну в крові проводили за допомогою набору реактивів «DIALAB», Австрія, холестерину – «HUMAN», Німеччина,

сечової кислоти – «Філіст-Діагностика», Україна. Кліренс креатиніну визначали за формулою Кокрофта–Голта.

pH сечі визначали за допомогою лакмусового теста. Рівень сечової кислоти в сечі визначали за допомогою набору реактивів «Філіст-Діагностика», Україна.

Всім хворим, що знаходились під нашим наглядом, проводились загальноклінічні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові (ммоль/л), біохімічний аналіз крові з визначенням білірубіну (мкмоль/л), креатиніну (мкмоль/л), АЛАТ, АсАТ, сечовини (ммоль/л), проводилось визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Для визначення СРБ використовували набір реагентів, який призначається для кількісного визначення С – реактивного білка у сироватці крові пацієнта.

Всім пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження колінних суглобів в прямій (передньозадній) і боковій проекції за допомогою стаціонарного рентгенівського апарата Sirescop CX (ВАТ «Київський завод реле та автоматики», Україна, 1999р.) в положенні стоячи без навантаження на досліджуваний суглоб при згинанні коліна на 30°. Стадію ураження визначали за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence (1957). З метою діагностики сечокам'яної хвороби або іншої ниркової патології проводили ультразвукове дослідження органів позаочеревинного простору. Ультразвукове дослідження нирок виконувалось на апараті Алока SSD 4000 (ALOKA CO, LTD, Японія, 2003р.) з використанням конвексного датчика UST-987 (діапазон частот: 5–10 MHz).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли тестом Колмогорова-Смірнова. Для опису даних використовували медіану та міжквартильний інтервал (Me, IQR), при нормальному розподілі середнє арифметичне значення та стандартну похибку ($M \pm m$), частоту та стандартну похибку ($P \pm m$). Оскільки отримані в результаті клінічного дослідження дані, мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, для порівняння груп ми використовували непараметричні методи статистики – U-критерій Манна – Уїтні (для незалежних груп) та критерій Вілкоксона (для залежних груп). Для дослідження взаємозв'язку кількісних показників використовували кореляційний аналіз, знаходили критерій Спірмена (r), для якісних – використовували аналіз таблиць спряженості, знаходили критерій χ^2 , силу взаємозв'язку ϕ та відносний ризик RR, 95 % CI. Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Exel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та обробки даних «STATISTICA® 6.0» (StatSoft Inc., США), «SPSS Statistics 20» (IBM, США).

Результати дослідження. Внаслідок проведеного дослідження було виявлено відмінності у клінічній картині остеоартрозу у хворих із супутньою гіперурикемією. Для цього 102 пацієнти з остеоартрозом в залежності від рівня сечової кислоти сироватки крові були розподілені на дві групи. I групу склали 34 пацієнти, які мали остеоартроз без гіперурикемії, II групу – 68 чоловік, які мали остеоартроз та гіперурикемію. Обидві групи були співставні за загальноклінічними показниками та статистично не відрізнялись між собою.

Серед отриманих даних слід зазначити підвищення ІМТ (більше 24,9 кг/м²) у хворих як I та II групи. Проте ІМТ був статистично достовірною вищим ($p < 0,001$)

у другій групі, тобто в той час як пацієнти першої групи мали лише надлишкову масу тіла, у хворих II групи спостерігалось ожиріння I-го ступеня.

Аналізуючи тяжкість ураження за рентгенологічними ознаками, можна відмітити, що пацієнти обох груп мали переважно II стадію за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence ($70\pm 7,86\%$ та $74\pm 5,32\%$ відповідно). Проте слід зазначити, що в першій групі зустрічалась у $21\pm 6,99\%$ I стадія OA, в той час як в другій групі вона була відсутньою. Крім того, у другій групі із більшою частотою спостерігалась III рентгенологічна стадія – $26\pm 5,32\%$ в порівнянні з I групою – $9\pm 4,91\%$.

Більш детально проаналізувавши характер ураження опорно – рухового апарату, можна відмітити майже однакову частоту олігоартрозного ураження в обох групах ($82\pm 6,59\%$ та $53\pm 6,05\%$ відповідно). У хворих з гіперурикемією було відмічено частіше виникнення поліостеоартрозу ($47\pm 6,05\%$), в порівнянні з пацієнтами без гіперурикемії ($9\pm 4,91\%$). Моноартроз спостерігався у невеликого відсотка ($9\pm 4,91\%$) першої групи, в той час в другій групі моноартрозу зовсім не спостерігалось.

Рівень болю за ВАШ у хворих на остеоартроз та гіперурикемію ($60,00$ (IQR: $56,00$ – $65,75$) мм) був достовірно вищим ($p<0,001$), ніж у пацієнтів на OA з нормальним рівнем сечової кислоти ($54,00$ (IQR: $48,00$ – $58,00$) мм), в середньому на $11,1\%$. Індекс Лекена у хворих другої групи становив $11,00$ (IQR: $10,00$ – $12,00$) балів і також був вищим у середньому на $22,2\%$ порівняно з першою ($9,00$ (IQR: $7,75$ – $11,25$)). Крім того, рівень болю за індексом WOMAC у хворих із супутньою гіперурикемією ($244,50$ (IQR: $225,00$ – $283,75$) мм) також виявився вищим ($p<0,05$), ніж у осіб з нормальним рівнем сечової кислоти ($227,50$ (IQR: $197,50$ – $246,00$) мм), у середньому на $7,4\%$. Показник обмеженості рухливості суглоба вранці і протягом дня за WOMAC у пацієнтів другої групи ($118,00$ (IQR: $106,50$ – $139,50$) мм) був також достовірно вищим ($p<0,05$), ніж у осіб першої ($101,00$ (IQR: $86,00$ – $122,00$) мм), у середньому на $16,8\%$. Показник обмеження повсякденної активності за WOMAC у осіб на остеоартроз та гіперурикемію ($773,00$ (IQR: $730,25$ – $931,75$) мм) був достовірно вищим ($p<0,001$), ніж у хворих на остеоартроз із нормальним рівнем сечової кислоти ($734,00$ (IQR: $589,00$ – $754,25$) мм), у середньому на $5,3\%$. Таким чином, сумарний індекс WOMAC у осіб з гіперурикемією був достовірно вищим ($p<0,001$), у середньому на $9,2\%$, порівняно з особами з нормальним рівнем сечової кислоти.

В першій групі рівень ШОЕ $12,00$ (IQR: $8,00$ – $21,00$) мм/год, у другій групі – $15,00$ (IQR: $10,00$ – $23,75$) мм/год, СРБ $2,95$ (IQR: $2,00$ – $3,00$) мг/л та $4,0$ (IQR: $3,06$ – $4,15$) мг/л відповідно. При дослідженні прозапальних цитокінів було виявлено підвищений рівень IL-1 у пацієнтів обох груп. Проте цей показник більше ніж в $1,5$ був вищий у пацієнтів на OA з гіперурикемією. Рівень NO також достовірно ($p<0,001$) був вищий у другій групі ($4,0$ (IQR: $3,06$ – $4,15$) мкмоль/л) в порівнянні з першою ($2,95$ (IQR: $2,00$ – $3,00$) мкмоль/л). Було визначено, що рівень IGF-1 був нижчий за норму в обох групах. Проте більш значне його зниження на $54,1\%$ спостерігалось в другій групі $33,76$ (IQR: $15,00$ – $45,00$) нг/мл, в порівнянні з першою $52,00$ (IQR: $45,00$ – $69,21$) нг/мл ($p<0,001$). Індекс активності запалення в обох групах не перевищував 1, проте у пацієнтів на остеоартроз із гіперурикемією все ж цей

показник був статистично достовірно вищим ($p < 0,05$) та наближався до 1. Рівень гомоцистеїну у пацієнтів з гіперурикемією 8,56 (IQR: 7,00–9,00) мкмоль/л був статистично достовірно ($p < 0,001$) вищий за рівень гомоцистеїну у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти 6,36 (IQR: 4,10–7,00) мкмоль/л.

В результаті проведеного кореляційного аналізу показників клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів з остеоартрозом, був виявлений незначний кореляційний зв'язок показників рівня сечової кислоти та ІМТ ($r = 0,34$, $p = 0,03$), рентгенологічної стадії остеоартрозу ($r = 0,341$, $p < 0,001$) і кількості уражених суглобів ($r = 0,39$, $p < 0,001$). Виявлений помірний кореляційний зв'язок показників рівня сечової кислоти та ВАШ при ходьбі ($r = 0,49$, $p < 0,001$) і незначний з індексом Лекена ($r = 0,29$, $p = 0,003$), болю ($r = 0,21$, $p = 0,035$) та обмеженням повсякденної активності ($r = 0,22$, $p = 0,026$) за індексом WOMAC. Сильний кореляційний зв'язок було виявлено між показниками рівня сечової кислоти та рівнем СРБ ($r = 0,77$, $p < 0,001$), індексом активності запалення ($r = 0,73$, $p < 0,001$). Рівень сечової кислоти корелював з рівнем ІЛ-1 ($r = 0,54$, $p < 0,001$), NO ($r = 0,54$, $p < 0,001$), рівнем гомоцистеїну ($r = 0,41$, $p = 0,002$) та зворотно з рівнем IGF-1 ($r = -0,55$, $p < 0,001$).

Крім того, було проведено оцінку ризиків впливу гіперурикемії. Було виявлено, що у пацієнтів з гіперурикемією ризик ураження більше 3-х суглобів був в 5 разів вищим ($\chi^2 = 14,7$; $\phi = 0,38$; RR=5,33, 95 % CI: 1,76–16,18; $p < 0,001$), прогресування рентгенологічної стадії більше другої в 3 рази ($\chi^2 = 4,32$; $\phi = 0,21$; RR=3,00, 95 % CI: 0,95–9,48; $p = 0,04$), розвитку більш вираженого больового синдрому в 4 рази ($\chi^2 = 13,25$; $\phi = 0,36$; RR= 4,13, 95 % CI: 1,59–10,69; $p < 0,001$), рівня СРБ більше 5 мг/л в 12 разів ($\chi^2 = 41,51$; $\phi = 0,64$; RR= 12,5, 95 % CI: 3,23–48,32; $p < 0,001$) та ризик індексу активності запалення більше 1, тобто порушення балансу цитокінів (посилення запальних процесів), був в 7,5 разів вищим ($\chi^2 = 15,3$; $\phi = 0,39$; RR= 7,5, 95 % CI: 1,9–29,5; $p < 0,001$), ніж у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти.

У 30 хворих з гіперурикемією і мікронефролітіазом відмічений істотний вплив прийому калій-натрій-гідрогенфосфатного комплексу на пуриновий обмін, а саме статистично достовірно ($p < 0,001$) зниження рівня сечової кислоти в крові з 464,50 (IQR: 393,00–578,00) мкмоль/л до 348,00 (IQR: 303,00–384,75) мкмоль/л, підвищення екскреції сечової кислоти з сечею з 3,00 (IQR: 2,00–4,00) до 4,00 (IQR: 4,00–5,00) мкмоль/добу і підтримання рН сечі на рівні 6,2–6,8. Крім того, відмічено зменшення розмірів конкрементів у нирках за даними УЗД нирок. Також, досить важливим виявилось статистично достовірно зниження рівня як систолічного, так і діастолічного АТ (без зміни антигіпертензивної терапії), оскільки 87 % пацієнтів групи страждали на АГ. Отримані результати динаміки АТ, можливо, пов'язані зі збільшенням добового діурезу (до лікування – $1,41 \pm 0,03$ л, після лікування – $1,70 \pm 0,05$), зниженням рівня сечової кислоти в крові і підвищенням її екскреції з сечею.

При дослідженні впливу структурно-модифікуючих препаратів, було виявлено позитивний вплив діацереїну, ХС та комбінації препаратів (хондроїтин сульфат та

калій-натрій-гідроксидний комплекс) на динаміку показників суглобового синдрому, а саме статистично достовірне зниження інтенсивності болю по ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена.

На початку дослідження значення показників артрологічного статусу статистично не відрізнялись між собою. Через 6 місяців лікування виявлено, що динаміка зниження ВАШ у спокої та скутість за WOMAC однакова в усіх трьох групах, проте в першій групі можна відмітити статистично достовірно ($p < 0,05$) більше зниження показників ВАШ при ходьбі, індексу Лекена та інтенсивності болю і обмеженості функціональної активності за WOMAC, ніж у другій. У третій групі також спостерігалось більш виражене ($p < 0,05$) зниження показників ВАШ при ходьбі, ніж у другій. Перша та третя група не відрізнялись між собою (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у групах до та після лікування

Показник		ВАШ у спокої, мм (0–100)		ВАШ при ходьбі, мм (0–100)		Індекс Лекена, бали (0–25)	
		Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Група I (n=54)	До лікування	42,0	39,8–50,5	56,0	52,0–64,0	10,0	8,0–12,0
	Через 6 місяців	24,0*	18,0–28,0	24,0*#	22,0–32,0	5,0*#	4,0–7,0
Група II (n=32)	До лікування	42,0	40,0–49,5	58,0	54,2–62,7	10,0	9,0–12,0
	Через 6 місяців	19,0*	16,5–26,0	36,0*	34,0–42,0	7,0*	6,0–8,0
Група III (n=16)	До лікування	48,0	44,5–54,0	58,0	56,0–61,5	10,5	8,3–12,0
	Через 6 місяців	22,0*	22,0–24,0	25,0*#	19,0–35,5	6,0*	4,25–7,0

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні із даними до лікування; # – $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.

У пацієнтів першої та третьої групи ефективність лікування спостерігали швидше, ніж у другій. Так статистично достовірно знизилась показники болю з 238,00 (IQR: 217,25–287,75) мм до 186,00 (IQR: 125,00–202,25) мм та функціональної активності з 765,50 (IQR: 612,00–902,75) мм до 617,00 (IQR: 528,00–692,00) мм за WOMAC в першій групі та функціональної активності з 748,00 (IQR: 576,00–968,25) мм до 700,50 (IQR: 576,75–721,75) мм за WOMAC в третій, в порівнянні з другою з 243,00 (IQR: 225,00–272,75) мм до 215,00 (IQR: 196,50–227,50) мм та з 751,00 (IQR: 737,75–785,50) мм до 718,50 (IQR: 696,00–731,00) мм уже через 3 місяці.

Протягом дослідження було виявлено, що в I та III групах середня тривалість днів прийому НПЗП (53,50 (IQR: 46,00–56,00) днів, 53,00 (IQR: 43,00–56,00) днів) та кількість загострень захворювання (5,00 (IQR: 4,00–5,00) і 4,00 (IQR: 3,00–4,75)) за період спостереження статистично не відрізнялась, в той час як в II групі ці показники були статистично достовірно вищими – середня тривалість днів прийому НПЗП 58,00 (IQR: 53,50–66,75) днів, кількість загострень 5,00 (IQR: 4,00–6,00).

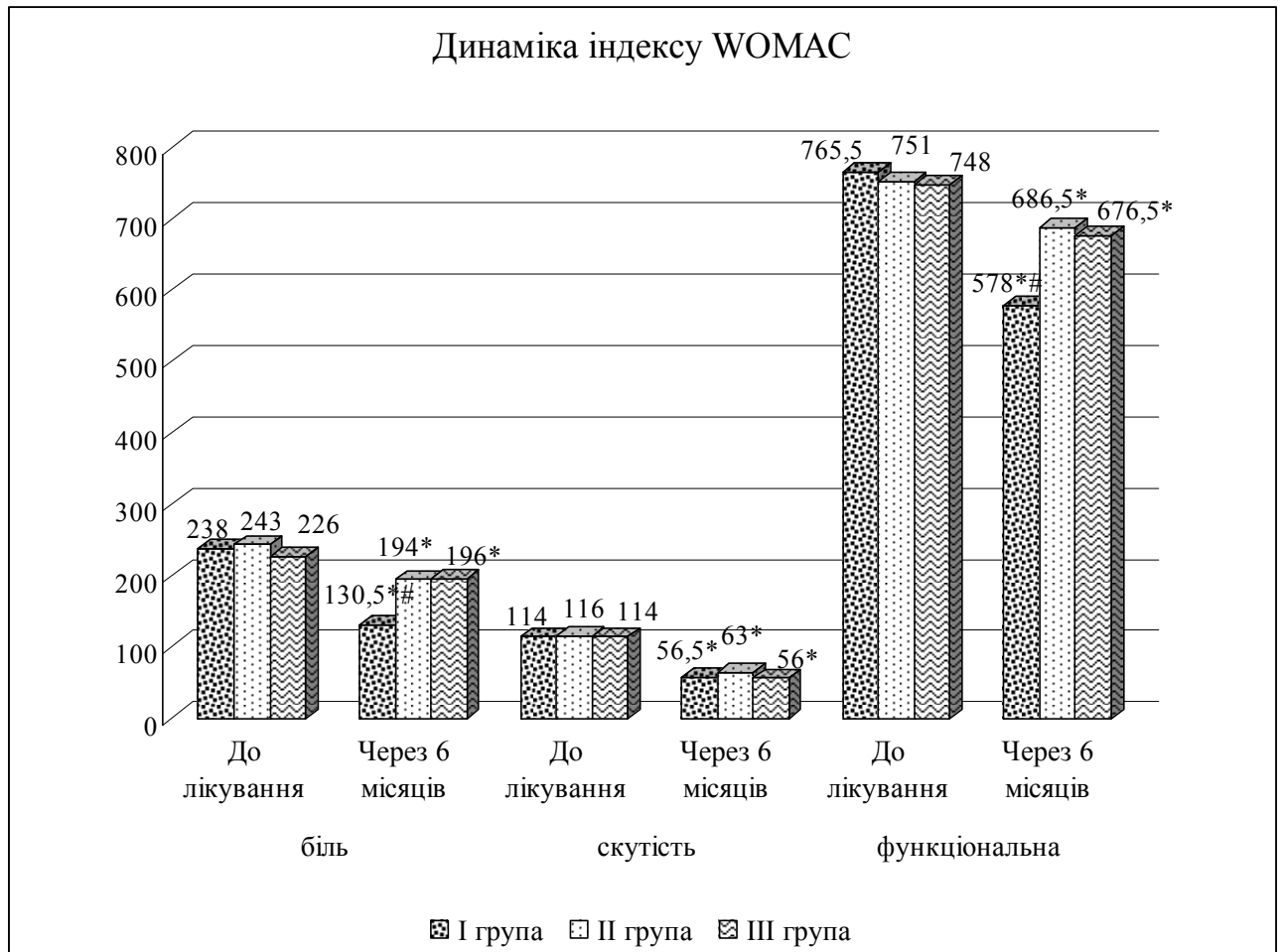


Рис. 1 Динаміка показників індексу WOMAC у групах до та після лікування.

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні із даними до лікування, # – $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.

При лікуванні у всіх трьох групах отримано статистично достовірне зниження IL-1, NO, індексу запалення, а також статистично достовірне підвищення IGF-1. Проте більш виражене зниження IL-1 спостерігалось у I та III групах, в порівнянні з II (табл. 2). Перша та третя група не відрізнялись між собою.

У групі, де був застосований діацереїн додатково було виявлено зниження рівня TNF-а, майже в 2 рази, з 22,31 (IQR: 17,33–29,30) пг/мл до 11,20 (IQR: 8,70–14,70) пг/мл та підвищення в 4,2 рази рівня TGF- β з 25,96 (IQR: 11,66–43,58) пг/мл до 109,11 (IQR: 97,47–163,87) пг/мл.

Відповідно, було виявлено більш виражене зниження індексу запалення ($p < 0,001$) у пацієнтів I групи з 0,74 (IQR: 0,39–1,23) у.о. до 0,13 (IQR: 0,09–0,16) у.о., в порівнянні з II та III групами, у яких динаміка індексу активності запалення не відрізнялась між собою (з 0,72 (IQR: 0,35–2,11) у.о до 0,22 (IQR: 0,16–0,31) у.о. у II та 0,68 (IQR: 0,48–0,86) у.о. до 0,2 (IQR: 0,2–0,3) у.о. у III).

Рівень ШОЕ статистично достовірно не змінювався протягом дослідження, а рівень СРБ статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився в усіх трьох групах: з 5,6 (IQR: 3,6–8,00) мг/л до 3,00 (IQR: 1,95–4,30) мг/л у групі, де застосувався діацереїн,

з 6,0 (IQR: 3,25–9,00) мг/л до 3,10 (IQR: 1,81–6,00) мг/л після прийому хондроїтин сульфату протягом 6 місяців, з 6,50 (IQR: 4,25–9,00) мг/л до 4,10 (IQR: 3,5–6,15) мг/л у групі комбінованого лікування.

Таблиця 2

**Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз
за весь період спостереження**

Показник		IL-1, пг/мл		NO, мкмоль/л		IGF-1, нг/мл	
		Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Група I (n=54)	До лікування	19,47	15,22–23,81	4,09	3,00–4,19	38,00	22,00–57,50
	Через 6 місяців	12,00*#	9,00–16,20	2,20*	1,00–3,44	98,00*	77,00–119,3
Група II (n=32)	До лікування	20,00	11,5–26,52	3,00	2,05–4,00	33,93	13,50–69,55
	Через 6 місяців	16,70*	9,80–18,62	2,00*	2,00–3,00	101,8*	69,10–103,2
Група III (n=16)	До лікування	19,00	14,00–26,73	3,11	3,00–4,00	38,78	33,67–52,53
	Через 6 місяців	12,00*#	9,00–16,2	2,28*	2,00–2,90	89,18*	77,1–103,12

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні із даними до лікування; # – $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.

Під час дослідження ефективності діацереїну ми спостерігали статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження глюкози крові з 5,1 (IQR: 4,8–5,8) ммоль/л до 5,00 (IQR: 4,00–5,40) ммоль/л. Що було виявлено і при дослідженні 12 пацієнтів із цукровим діабетом II типу, які входили до першої групи – глюкоза крові статистично достовірно ($p < 0,007$) знизилась з 7,15 (IQR: 5,23–9,30) ммоль/л до 6,00 (IQR: 5,00–7,00) ммоль/л. Крім того, в цій групі було проведено дослідження гомоцистеїну та отримано його статистично достовірне ($p = 0,007$) зниження з 7,81 (IQR: 6,15–9,00) мкмоль/л до 6,00 (IQR: 4,48–8,57) мкмоль/л.

Не було відмічено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, креатиніну та сечовини у всіх групах, що свідчить про можливість безпечного застосування препаратів у пацієнтів із супутньою патологією.

Проте, ми спостерігали статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня сечової кислоти при застосуванні діацереїна та комбінованого лікування, та статистично достовірне підвищення рівня сечової кислоти у групі, в якій пацієнти приймали лише хондроїтин сульфат, що важливо при лікуванні пацієнтів з гіперурикемією (рис. 2).

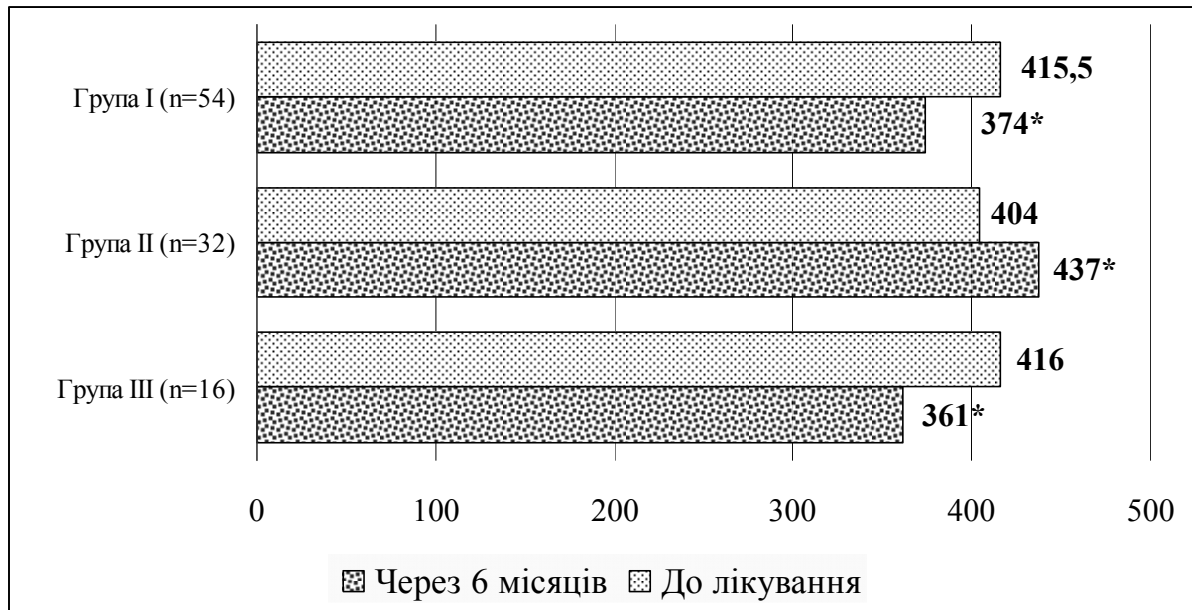


Рис. 2 Динаміка рівня сечової кислоти в групах за період спостереження
Примітка: * – $p < 0,05$ в порівнянні із даними до лікування.

Таким чином, ефективність застосування діацереїну та комбінованого лікування (хондроїтин сульфатом та калій-натрій-гідроксидним комплексом) була майже однаковою та мала переваги над монотерапією хондроїтин сульфатом у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової та практичної задачі ревматології – розроблена, обґрунтована диференційована ефективна терапія структурно-модифікуючими та гіпоурикемічними препаратами хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

1. Встановлено, що у хворих на остеоартроз з гіперурикемією (67 % від загального числа хворих на остеоартроз) спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання клінічно – по інтенсивності болю по ВАШ (на 11,1 %), індексу WOMAC за показниками болю на 7,4 %, скутості суглоба вранці і протягом дня – на 16,8 % та обмеженістю функціональної активності – на 5,3 %, індексом Лекена – на 22,2 % та рентгенологічно (більш вираженою стадією – лише II (74 %), III (26 %), порівнюючи без гіперурикемії – I (21 %), II (70 %), III (9 %)).

2. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та рівнем СРБ, ІЛ-1, NO, індексом активності запалення та зворотній – з рівнем IGF-1 у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією, що може свідчити про роль гіперурикемії в посиленні розвитку запального процесу у даній категорії хворих.

3. Продемонстрована ефективність прийому калій-натрій-гідроксидного комплексу у пацієнтів з гіперурикемією і мікронефролітазом на пуриновий обмін, а саме статистично достовірне зниження рівня сечової кислоти в крові ($p < 0,001$), збільшення екскреції сечової кислоти з сечею ($p < 0,001$), підтримання рН сечі на рівні 6,2–6,8 ($p < 0,001$), а також зниження систолічного ($p < 0,001$) та діастолічного ($p < 0,001$) артеріального тиску.

4. Встановлена клінічна ефективність діацереїну, хондроїтин сульфату та комбінації препаратів (хондроїтин сульфат та калій-натрій-гідроксидатний комплекс) та позитивна динаміка показників суглобового синдрому, а саме статистично достовірне зниження інтенсивності болю по ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена.

5. Виявлено, що терапія діацереїном та комбінацією хондроїтин сульфату з цитратними комплексами у хворих на остеоартроз з гіперурикемією за даними показників ВАШ при ходьбі, індексу Лекена та інтенсивності болю і обмеженості функціональної активності по WOMAC, показників кількості загострень остеоартрозу, середньої тривалості прийому НПЗП, більш ефективна та призводить до зниження рівня сечової кислоти, ніж при монотерапії ХС.

6. Отримано статистично достовірне зниження ІЛ-1, NO, індексу запалення, а також статистично достовірне підвищення IGF-1 при використанні хондроїтин сульфату та комбінації препаратів (хондроїтин сульфат та калій-натрій-гідроксидатний комплекс), а при прийомі діацереїну додатково ще й зниження TNF- α та підвищення TGF- β . Поряд із тим встановлено, що ІЛ-1 більше знижується ($p < 0,05$) при застосуванні діацереїна або комбінації хондроїтин сульфат та цитратного комплексу, в порівнянні з монотерапією хондроїтин сульфатом.

7. Констатовано статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня глюкози крові під час дослідження ефективності діацереїну у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

а. З метою диференційованого вибору лікування у хворих на остеоартроз рекомендовано визначення рівня сечової кислоти сироватки крові.

б. Рекомендовано застосовувати при остеоартрозі I-III рентгенологічної стадії хондроїтин сульфат 500 мг двічі на добу протягом 6 місяців як монотерапію, а при супутній гіперурикемії – комбінацію хондроїтин сульфат з калій-натрій-гідроксидатним комплексом.

с. У пацієнтів на остеоартроз I-III рентгенологічної стадії з гіперурикемією рекомендована терапія діацереїном 50 мг двічі на добу протягом 6 місяців, як препарату, який здатний впливати на рівень сечової кислоти.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Крилова А. С. Вивчення ефективності комбінації хондроїтин сульфата-4,6 та цитратного комплексу у пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією / А. С. Крилова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2015. – Вип. 24, кн. 2. – С. 153–159.

2. Шуба Н. М. Ефективність структурно-модифікувальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом і гіперурикемією / Н. М. Шуба, А. С. Крилова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2015. – № 4. – С. 69–73. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

3. Оцінка ефективності протизапальних препаратів повільної дії у хворих на гонартроз з гіперурикемією / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крилова, О. І. Гуленко // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 4 (62). – С. 49–52. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

4. Клінічні особливості перебігу остеоартрозу у поєднанні з гіперурикемією / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крилова, А. В. Пилипенко, Т. С. Хамбір // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 2 (60). – С. 24–27. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

5. Шуба Н. М. Ефективність діацереїну у хворих на гонартроз у практиці сімейного лікаря / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крилова // Сімейна медицина. – 2015. – № 3 (59). – С. 214–218. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

6. Шуба Н. М. Выбор структурно-модифицирующих и противовоспалительных препаратов у пациентов с остеоартрозом / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крылова // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 2 (52). – С. 67–73. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, збір та обробка клінічного матеріалу, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

7. Шуба Н. М. Влияние калия-натрия-гидроцитратного комплекса на показатели пуринового обмена и сопутствующей патологии у больных подагрой и гиперурикемией / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крилова // Український медичний часопис. – 2012. – № 6 (92). – С. 67–72. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

8. Вивчення ефективності структурно-модифікуючих препаратів у хворих на гонартроз / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крилова, Г. В. Данішевська // Ліки України. – 2015. – № 4 (190). – С. 66–70. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

9. Выбор антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и сопутствующими остеоартрозом и гиперурикемией / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. Г. Дубкова, А. С. Крылова // Ліки України. – 2014. – № 1 (177). – С. 64–68. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

10. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, Т. М. Тарасенко, А. С. Крилова // Український медичний часопис. – 2012. – № 2 (88). – С. 113–120. *Автором взято участь у проведенні аналізу літератури з проблеми, оформленні статті.*

11. Вивчення ефективності хондроїтин сульфату-4,6 у лікуванні остеоартрозу та його плейотропних ефектів / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крилова, Т. Н. Тарасенко // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 3 (49), Дод. № 1: Тези наук. доп. всеукр. наук.-практ. конф. Асоціації ревматологів України «Інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань», (Київ, 25–26 жовт. 2012 р.). – С. 110–111. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано тези та підготовлено до друку.*

12. Крилова А. С. Застосування структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією / А. С. Крилова // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика «Інновації молодих вчених медиків і їх впровадження в практичну охорону здоров'я», (Київ, 30 квіт. 2015 р.) : тези доп. – К., 2015. – С. 4–5.

13. Шуба Н. М. Особливості перебігу та лікування структурно-модифікуючими препаратами остеоартрозу з гіперурикемією / Н. М. Шуба, А. С. Крилова // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 3 (61), Дод. № 1: Тези наук. доп. всеукр. наук.-практ. конф. Асоціації ревматологів України «Стандартизовані підходи до лікування ревматичних хвороб», (Київ, 22–23 жовт. 2015 р.). – С. 94–95. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, визначено мету та завдання дослідження, проведено статистичну обробку даних, написано тези та підготовлено до друку.*

АНОТАЦІЯ

Крилова А. С. Вивчення ефективності структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів у лікуванні остеоартрозу з гіперурикемією. – 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» Національної академії медичних наук, Київ, 2016.

Дисертація присвячена обґрунтуванню диференційованого підходу у лікуванні хворих на остеоартроз структурно-модифікуючими препаратами залежно від рівня сечової кислоти крові.

Виявлено особливості перебігу та клінічних проявів остеоартрозу у хворих із супутньою гіперурикемією. Встановлено взаємозв'язок рівня сечової кислоти та рівнів СРБ, ІЛ-1, NO, IGF-1, індексу активності запалення у хворих на остеоартроз при наявності супутньої гіперурикемії. Виявлено позитивний вплив діацереїну та комбінації хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу не лише на показники суглобового синдрому, а і на рівень сечової кислоти крові.

Ключові слова: остеоартроз, гіперурикемія, діацереїн, хондроїтин сульфат, калій-натрій-гідроцитратний комплекс.

АННОТАЦИЯ

Крылова А. С. Изучение эффективности структурно-модифицирующих и гипоурикемических препаратов при лечении остеоартроза с гиперурикемией. – 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. Стражеско» Национальной академии медицинских наук, Киев, 2016.

Диссертационная работа посвящена обоснованию дифференцированного подхода в лечении больных с остеоартрозом структурно-модифицирующими препаратами в зависимости от уровня мочевой кислоты крови.

Основу работы составляют данные клинико-инструментального обследования 132 пациентов. 102 пациента (88 женщин, 14 мужчин), которые были включены в исследование, страдали ОА коленных суставов I–III рентгенологической стадии по Kellgren-Lawrence и 30 пациентов (14 женщин, 16 мужчин) имели гиперурикемию (уровень мочевой кислоты сыворотки крови > 360 мкмоль / л). Средний возраст всех больных составил 60,00 (IQR: 52,00–65,75) лет. Индекс массы тела в среднем был 30,49 (IQR: 27,66–33,30) кг/м². Длительность заболевания составила 5,00 (IQR: 4,00–10,00) лет.

Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от назначенной терапии. Пациенты I группы принимали диацереин в дозе 50 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев. Пациенты II группы принимали хондроитин сульфат в дозе 500 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев. Пациенты III группы принимали хондроитин сульфат по 1 г в сутки в течение 6 месяцев и калий-натрий-гидроцитратный комплекс. Пациенты IV группы принимали калий-натрий-гидроцитратный комплекс по 3 мерные ложки (5–7,5 г гранул, что эквивалентно 44–66 ммоль) в сутки в три приема, после еды в течение 1 месяца.

Клиническое обследование больных, которое включало оценку боли по шкале ВАШ и функциональных нарушений по индексам WOMAC и Лекена, лабораторное исследование осуществлялись в начале наблюдения и через 3 и 6 месяцев. Рентгенологическое исследование коленных суставов в прямой и боковой проекциях проводилось больным в начале лечения и через 6 месяцев. С целью диагностики мочекаменной болезни или другой почечной патологии проводили ультразвуковое исследование органов брюшинного пространства. Иммунологические исследования включали количественное определение в сыворотке крови уровня IL-1 β , TNF- α , IGF-1, TGF- β иммуноферментным методом. Рассчитывали индекс активности воспаления, как соотношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительным.

Выявлены особенности течения остеоартроза у пациентов с гиперурикемией: более выраженный болевой синдром по ВАШ в среднем на 11,1 % и по индексу WOMAC – на 7,4 %, показателям индекса Лекена в среднем на 22,2 %, скованности сустава утром и в течение дня – на 16,8 % и ограниченностью функциональной активности – на 53 % по индексу WOMAC, поражение большего количества суставов и прогрессирование остеоартроза, которое наблюдалось при рентгенологическом исследовании. Была обнаружена прямая корреляционная связь

между уровнем мочевой кислоты и уровнем СРБ, IL-1, NO, индексом активности воспаления, обратная – с уровнем IGF-1.

Получена клиническая эффективность диацереина, хондроитин сульфата и комбинации препаратов (хондроитин сульфат и калий-натрий-гидроцитратный комплекс) и положительная динамика показателей суставного синдрома, а именно статистически достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ, альгофункциональных индексов WOMAC и Лекена. Однако, было отмечено, что терапия диацереином и комбинацией хондроитин сульфат с цитратными комплексами у больных с остеоартрозом и гиперурикемией по данным показателей ВАШ при ходьбе, индекса Лекена и интенсивности боли и ограниченности функциональной активности по WOMAC, показателей количества обострений остеоартроза, средней продолжительности приема НПВП, более эффективна и приводит к снижению уровня мочевой кислоты, чем при монотерапии ХС. При приеме диацереина, хондроитин сульфата и комбинации препаратов (хондроитин сульфат и калий-натрий-гидроцитратный комплекс) получено статистически достоверное снижение IL-1, NO, индекса активности воспаления, а также статистически достоверное повышение IGF-1, а при приеме диацереина дополнительно еще и снижение TNF-а и повышение TGF- β . При этом установлено, что IL-1 снижается больше ($p < 0,05$) при применении диацереина и комбинированного лечения, чем при монотерапии хондроитин сульфатом.

Отмечено существенное влияние калий-натрий-гидроцитратного комплекса у пациентов с гиперурикемией и микронефролитиазом на пуриновый обмен, а именно статистически достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови ($p < 0,001$), повышение экскреции мочевой кислоты с мочой ($p < 0,001$) и поддержания pH мочи на уровне 6,2–6,8 ($p < 0,001$), а также снижение систолического ($p < 0,001$) и диастолического ($p < 0,001$) артериального давления.

Ключевые слова: остеоартроз, гиперурикемия, диацереин, хондроитин сульфат, калий-натрий-гидроцитратный комплекс.

ANNOTATION

Krylova A. S. The study of the efficacy of structural-modifying and hypouricemic drugs in patients with osteoarthritis and hyperuricemia. – In manuscript.

Dissertation for obtaining scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.12 – rheumatology. – State Institution «National Scientific Centre «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2016.

The dissertation is dedicated to the justification of a differentiated approach to the treatment of patients with osteoarthritis by structural-modifying drugs, depending on serum uric acid levels.

Found out the features of the course and clinical manifestations of osteoarthritis in patients with hyperuricemia. Revealed the interrelation of serum uric acid levels and IL-1, NO, IGF-1, C-reactive protein levels, inflammatory activity index in patients with osteoarthritis and hyperuricemia. Found out positive influence of diacerein and

combination of chondroitin sulfate and potassium-sodium-hydrocitrae complex not only on signs of joint syndrome, but also on the level of uric acid.

Keywords: osteoarthritis, hyperuricemia, diacerein, chondroitin sulfate, potassium-sodium-hydrocitrae complex.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ІМТ	– індекс маси тіла
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ОА	– остеоартроз
СК	– сечова кислота
СРБ	– С-реактивний білок
ХС	– хондроїтин сульфат
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
АСР	– Американська колегія ревматологів
СІ	– Confidence Interval, довірчий інтервал
IGF -1	– інсуліноподібний фактор росту 1
IL-1β	– інтерлейкін-1бета
IQR	– Interquartile range, міжквартильний інтервал
Me	– медіана
NO	– оксид азоту
RR	– відносний ризик
TGF-β	– трансформуючий фактор росту β
TNF-α	– фактор некрозу пухлин альфа
WOMAC	– Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Підписано до друку 26.04.2016 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 45.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua