

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

на правах рукопису

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

КРИЛОВА АННА СЕРГІЇВНА

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

14.01.12 – ревматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
ШУБА НЕОНІЛА МИХАЙЛІВНА
доктор медичних наук, професор

Київ — 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	12
1.1. Основні аспекти патогенезу остеоартрозу.....	12
1.2. Сучасні погляди на механізми дії структурно-модифікуючих препаратів та ефективність їх застосування при лікуванні остеоартрозу.....	18
1.3. Гіперурикемія як міждисциплінарна патологія та шляхи її корекції.....	27
1.4. Взаємозв'язок остеоартрозу та гіперурикемії.....	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	35
2.1. Клініко-рентгенологічна характеристика обстежених хворих.....	35
2.2. Методи дослідження.....	49
2.3. Схема застосування лікарських комплексів.....	57
2.4. Статистична обробка даних.....	58
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ.....	62
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІАЦЕРЕЇНУ ТА ЙОГО ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПУРИНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ.....	75
4.1. Ефективність діацереїну у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....	75

- 4.2. Вплив діацереїну на показники запального процесу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....80
- 4.3. Вплив діацереїну на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....83

РОЗДІЛ 5. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ ТА ЙОГО ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПУРИНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ.....88

- 5.1. Ефективність хондроїтин сульфату у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....88
- 5.2. Вплив хондроїтин сульфату на показники запального процесу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....93
- 5.3. Вплив хондроїтин сульфату на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....95

РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КАЛІЙ-НАТРІЙ ГІДРОЦИТРАТНОГО КОМПЛЕКСУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ІЗ СУПУТНІМ НЕФРОЛІТІАЗОМ.....99

РОЗДІЛ 7. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ ТА КАЛІЙ-НАТРІЙ-ГІДРОЦИТРАТНОГО КОМПЛЕКСУ ТА ЇХ ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПУРИНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ.....107

- 7.1. Ефективність хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....107

7.2. Вплив хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроксидного комплексу на показники запального процесу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....	112
7.3. Вплив хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроксидного комплексу на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....	114
7.4. Порівняння ефективності застосування діацереїну, хондроїтин сульфату та комбінації хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроксидного комплексу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.....	118
 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	126
 ВИСНОВКИ.....	140
 ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142
 СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
 ДОДАТКИ.....	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

ММП – металопротеази

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОА – остеоартроз

СК – сечова кислота

ХС – хондроїтин сульфат

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

EULAR – European League against Rheumatism, Європейська антиревматична ліга

HIF-2 альфа – фактор, індукуючий гіпоксію

IGF -1 – інсуліноподібний фактор росту

IL-1 β – інтерлейкін-1 бета

IQR – Interquartile range, міжквартильний інтервал

MAPK p38 – мітоген активована протеїнкіназа p38

Me – медіана

NF- κ B – нуклеарний фактор капа-бі

NO – оксид азоту

OARSI (Osteoarthritis Research Society International) – Міжнародна асоціація з вивчення остеоартрозу

OPG – остеопротегерин

RANK – рецептор активації нуклеарного фактора капа-бі

RANKL – ліганд рецепторів активації нуклеарного фактора капа-бі

TGF- β – трансформуючий фактор росту бета

TNF- α – фактор некрозу пухлин альфа

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

ВСТУП

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% [16]. Поширеність ОА збільшується з кожним роком, за результатами останніх епідеміологічних досліджень США протягом останнього десятиліття зросла з 21 до 27 мільйонів чоловік серед дорослого населення [158].

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 [28].

Остеоартроз є однією з основних причин втрати працездатності, а завдяки переважному ураженню суглобів нижніх кінцівок (кульшові, колінні суглоби) - інвалідності серед літніх людей [97].

До актуальності даної проблеми також слід віднести низький рівень виявлення остеоартрозу серед дорослого населення, звернення до лікаря на пізніх стадіях захворювання, коли консервативне лікування неефективне, не завжди обґрунтоване внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів. Залишається надзвичайно важливим питання ранньої діагностики хвороби: у більшості випадків хворий не може точно вказати час і причину появи симптомів ОА. Досить тривалий час захворювання навіть при наявності патогістологічних змін і рентгенографічних ознак має безсимптомний перебіг, особливо на ранніх стадіях хвороби, коли хворі ще мають перспективу уповільнення прогресування хвороби за допомогою структурно-модифікуючих препаратів [21].

На остеоартроз переважно хворіють люди похилого віку, які мають коморбідні стани - ішемічну хворобу серця, ураження центральної нервової системи, печінки, метаболічний синдром [16].

Гіперурикемія, як компонент метаболічного синдрому, у пацієнтів є предиктором кардіоваскулярної смертності, розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та нефролітіазу [121]. 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 [43,106].

В останні роки були показані асоціація між гіперурикемією та остеоартрозом колінних суглобів [54], підвищеним ризиком ендопротезування кульшового суглоба [169], зв'язок між важкістю перебігу ОА та рівнем сечової кислоти синовіальної рідини [63].

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 синовіїту, запалення периартикулярних тканин та сприяють поступовому руйнуванню хряща, а отже посиленню прогресування остеоартрозу [63, 184].

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 [16,52]. 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 ефективної 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 видано інформаційний лист.

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Основні аспекти патогенезу остеоартрозу

Остеоартроз - гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами і наслідками. До патологічних проявів ОА відносяться: пошкодження суглобового хряща, ураження субхондральної кістки, запальні процеси в синовіальній оболонці, ураження зв'язок та капсули суглоба, ураження м'язів. Взаємодія між процесами запалення, гіпоксії та механічного пошкодження роблять суглоб схильним до розвитку ОА [118].

Запалення, яке раніше вважали вторинним, зараз розглядається в якості первинної події при ОА [46,177]. Так, наявність синовііта (запалення синовіальної оболонки) було продемонстровано за допомогою МРТ при ранньому ОА, навіть за відсутності його клінічних проявів [119]. Серед різних факторів, які відповідальні за запалення в суглобі та патогенетичні зміни при ОА, виділяють цитокіни.

Цитокіни - низькомолекулярні білки (5-50 кДа), які є хімічними посередниками між клітинами і беруть участь в таких процесах, як ріст і диференціювання клітини, репарації тканин, ремодулюванні та регулюванні імунної відповіді, регулюють величину, характер і тривалість запальної відповіді при гострому та хронічному запаленні [81], а також на сьогодні розглядаються у якості біомаркерів при ОА [123]. Цитокіни і фактори росту, що беруть участь в патогенезі ОА виділяються хондроцитами, синовіальними клітинами, або остеоцитами [79] та поділяються на три категорії - це катаболічні цитокіни (IL-1 β , TNF, IL-17, та IL -18), регулюючі цитокіни (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, антагоніст рецептора IL-1, інтерферон- γ) і анаболічні цитокіни (IGF-1, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, фактори росту фібробластів [FGF-

2, FGF-4, FGF-8], кісткові морфогенетичні білки [BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, BMP-9 і BMP-13]) [81].

IL-1 та TNF α є найбільш добре вивченими цитокінами при ОА [184].

Катаболічна дія IL-1 та TNF α здійснюється через інгібування синтезу протеогліканів та колагену II типу [102] та підвищення експресії гена ММП [105]. На ранніх етапах ОА TNF α має більш високі значення та корелює із стадією ОА, що вказує на більш інтенсивну запальну реакцію [60].

IL-1 - індукує синтез простагландину E2 (ПГЕ2) і виробництво оксиду азоту (NO) через індукційну NO синтазу (iNOS), стимулює продукцію інших цитокінів, таких як IL-6, фактор інгібування лейкозу, IL -17, IL -18, хемокіни [80]. IL-1 β , на додаток до своєї дії як медіатор запалення, може стимулювати біль безпосередньо шляхом активації ноцицепторів (больових рецепторів) [148] і опосередковано сигналізуючи через складні каскади, які регулюються і / або активують інші молекули, які стимулюють біль [163]. Крім того, вивільнення IL-1 β у відповідь на пошкодження може сприяти постійному болю, стимулюючи нейронну збудливість і підвищуючи чутливість до болю (гіпералгезій) [163]. Таким чином, IL-1 викликає ушкодження хряща за допомогою стимуляції продукції інших цитокінів, матричних металопротеаз і NO, викликає запальний процес при ОА, апоптоз хондроцитів, активує остеокласти субхондральної кістки, що є причиною зміни субхондральної кістки, індукує синтез простагландинів та обумовлює стійкий больовий синдром, стимулює власну продукцію, що забезпечує постійне пошкодження хряща.

Серед анаболічних цитокінів найбільшу цікавість викликають IGF-1 та TGF- β . Інсуліноподібні фактори росту в великій кількості знаходяться в сироватці крові, мають ряд спільних властивостей з інсуліном (є його структурним і функціональним аналогом). IGF-2 – більш характерний для ембріональної стадії розвитку, тоді як IGF-1- домінуючий представник групи

у дорослої людини. IGF-1 сприяє проліферації і диференціюванню хондроцитів в пошкодженому матриксі та гальмує апоптоз [95], що свідчить про його участь в процесах репарації.

TGF- β є членом великого суперсімейства трансформуючих факторів росту, має спільні функціональні та сигнальні властивості з факторами росту кісткових морфогенетичних білків. Синтезуються багатьма клітинами організму, включаючи хондроцити та остеобласти. TGF- β регулює клітинну проліферацію, диференціювання, та функціонування екстрацелюлярного матриксу [167]. TGF- β стимулює синтез колагену і протеогліканів і знижує активність металопротеаз, індукованих IL-1 [75]. Крім того, TGF- β підвищує експресію TIMP (тканинного інгібітора металопротеаз), таким чином також інгібуючи їх активність.

За результатами останніх досліджень описана роль адипоцитокінів (або адипокінів), як медіаторів запалення [21,197]. IL-6, який переважно синтезується у жировій тканині у пацієнтів із ожирінням, також може продукуватися жировою тканиною надколінника та підколінника всередині суглоба [165,197]. Що підтверджує зв'язок між ожирінням та розвитком ОА через системне запалення.

Saito et al. [171] встановили центральну роль HIF-1 α в патогенезі ОА, який накопичується в результаті різноманітних стресів, запалення, біомеханічного пошкодження, що призводить до гіпертрофії хондроцитів. Підвищення HIF-2 α призводить до збільшення протеаз, які обумовлюють деградацію хряща, в той час як дефіцит HIF-2 α захищає хрящ від деградації та утворення остеофітів. Гіпертрофія хондроцитів індукує зниження синтезу колагену II типу і агрекану, підвищення експресії колагену X типу, підвищення ММП-13, сприяє патологічній кальцифікації та пов'язана з мітоген-активованою протеїн-кіназою, яка модулюється ERK1/2 (позаклітинна регульована кіназа 1/2) і p38 [166,197].

Важливе значення в розвитку ОА належить механічним факторам. Цікаво, що фізіологічна механічна стимуляція здатна інгібувати, викликане деградацією матрикса хряща, виділення IL-1 β [201,202]. З іншого боку, великі (пікові) навантаження та рівень натягу провокують пошкодження хряща та підвищують ризик його ураження [55].

Металопротеази (ММП) складають групу кальцій-залежних, цинковмісних протеаз, що беруть участь в ремоделюванні матриксу суглобової тканини. ММП задіяні не тільки в деградації хрящової тканини, але беруть участь і в підтримці гомеостазу нормального хряща [9]. Експериментальні дані свідчать про те, що матрична рибонуклеїнова кислота ММП-1, -3 і -13 постійно експресується в суглобовому хрящі. Крім того, ММП і продукти деградації агреканів присутні в синовіальній рідині здорових людей [120, 131]. Стромелізин-1 (ММП-3) відіграє важливу роль у розщепленні протеогліканів і підтримує гомеостаз хряща, а також необхідний для активації інших про-ММП, у тому числі про-колагенази [73]. ММП-13 в основному бере участь у розщепленні колагену хряща, крім того, вона вносить свій внесок у деградацію агрекана - компонента екстрацелюлярного матриксу [191].

На сьогоднішній день встановлено взаємозв'язок змін в кістковій тканині та деградацією хряща, також встановлений зв'язок мікротравм субхондральної кістки з пошкодженням хряща [166]. В результаті механічної компресії остеобластів субхондральної кістки підвищується продукція IL-6 та знижується рівень остеопротегерина. Зниження співвідношення остеопротегерина/RANKL призводить як до пошкодження кістки, так і хряща [112]. Kwan Tat et al. [109] показали, що хондроцити також експресують остеопротегерин, RANK, RANKL та встановили, що зниження співвідношення остеопротегерин/RANKL значно прискорює прогресування ОА.

В останні роки показана також провідна роль в патогенезі ОА супероксидних радикалів кисню, індукцйбельної NO-синтетази (iNOS), нуклеарного фактору капа β (NF- κ B). На сьогодні відомо три ізоформи NO-синтетази [126,127,145]: нейронна NO-синтетаза (nNOS), яка здійснює метаболічні процеси в нервовій тканині, ендотеліальна NO-синтетаза (eNOS), якій належить основна роль у вазодилатації та індукцйбельна NO-синтетаза (iNOS), якій притаманна значна роль у здійсненні фагоцитозу та запалення.

За останній час встановлена роль оксиду азоту (NO) в патогенезі ОА [33,34,72,122]. iNOS через NO може призводити безпосередньо до патологічних змін у суглобах. У хондроцитах iNOS індукується цитокінами, особливо IL-1 β та TNF- α , стимулюючи їх власну продукцію, що призводить до прогресуючої деструкції суглобового хряща. Надмірна продукція NO в суглобі пригнічує матриксний синтез та викликає його руйнацію. NO викликає пошкодження клітин внаслідок утворення пероксинітриду (ONOO⁻), а також апоптоз хондроцитів. Застосування інгібіторів iNOS в експериментальному артриті викликало зменшення запалення синовії, деструкції хряща та кістки.

Ще одним важливим фактором в патогенезі остеоартрозу є нуклеарний фактор капа – б ι (NF- κ B) [149]. NF- κ B розташований в цитоплазмі в неактивній формі, а під дією IL-1 β , TNF- α відбувається активація супероксидних радикалів і транслокація NF- κ B в ядро. NF- κ B, який індукується IL-1 β та іншими цитокінами є один із провідних регуляторів процесу запалення в різних тканинах при різних патологіях. Він контролює експресію генів запалення (транслокацію понад 150 генів), імунної відповіді та апоптозу.

Апоптоз - це енерго (АТФ)-залежний процес запуску генетичної програми знищення клітини за рахунок зміни регуляторного впливу ефекторних сигналів [193,198,199]. В дослідженнях *in vitro*, апоптоз хондроцитів може бути індукований шляхом впливу на хрящеві експлантати або культуру

хондроцитів біологічних [116,137,211] (наприклад, оксиду азоту (NO), колагенази) або механічних факторів [57,61,117,205]. Цей ефект може бути нівельований шляхом обробки інгібіторами каспаз [62,116], IGF-1 [116], N-ацетилцистеїном [144] і інгібітором p38 MAPK [211]. Апоптоз хондроцитів в значній мірі відповідальний за зниження кількості клітин в суглобовому хрящі і тому грає важливу роль у втраті хряща і розвитку ОА [217].

Дослідження метаболоміки обіцяють ідентифікацію нових біомаркерів сироватки крові при ОА, таких як співвідношення між амінокислотами з розгалуженим ланцюгом і гістидином [35,219]. В останні роки в якості біомаркера ОА також розглядають продукт перетворення ще однієї амінокислоти метіоніну - гомоцистеїн. Гомоцистеїн, будучи маркером ризику серцево-судинних захворювань, підвищений у пацієнтів з подагрою. Рівні гомоцистеїну незалежно корелюють з низьким рівнем швидкості клубочкової фільтрації, фолієвої кислоти і кобаламіна, і з високим рівнем уратів [147].

Вплив гомоцистеїну на хрящ може бути пов'язаний з його участю в утворенні колагену. Гомоцистеїн інгібує синтез нерозчинних волокон колагену в пробірці, втручаючись у його нормальне з'єднання [99], заважає хондроцит-опосередкованій мінералізації потенційно змінюючи функції та властивості кальцинованого хряща [103], опосередковано інгібує лізійл-оксидазу, яка каталізує зшивання молекул колагену, функції, необхідної для його мінералізації в кістковій тканині [125]. Наявність високого рівня гомоцистеїну призводить до зниження секреції остеокальцина і збільшення остеопонтина в остеобластах [172]. Він також стимулює диференціацію остеокластів підвищуючи кісткову резорбцію [91].

Отже, ОА – патологія з досить складним патогенезом, за участю різних медіаторів, що призводять до імунних порушень з розвитком запалення та деструкції хрящової тканини. З кожним роком розширюються уявлення про патогенез остеоартрозу, тому його розуміння є важливим для визначення напрямків лікування даної патології.

1.2. Сучасні погляди на механізми дії структурно-модифікуючих препаратів та ефективність їх застосування при лікуванні остеоартрозу.

Лікування пацієнтів з остеоартрозом є складною проблемою та базується на сучасних даних про патогенез цього захворювання. Медичне втручання виправдане на різних стадіях розвитку хвороби та включає: навчання – профілактика ОА (наприклад, інформація про користь зниження ваги), лікувальну фізкультуру, фармакологічні методи та методи ортопедичної хірургії, включаючи заміну суглобів на штучні [2,14,28].

На сьогодні медикаментозне лікування остеоартрозу проводиться препаратами, які розподіляють на дві групи: модифікуючі симптоми захворювання (симптоматичні) - швидко діючі і повільно діючі (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis- SYSADOA) та модифікуючі хворобу (патогенетичні) [1,24]. До першої групи належать симптоматичні препарати швидкої дії, а саме анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), здатні зменшувати інтенсивність болю, припухлість, скутість і покращувати функцію суглобів.

В даний час все більш значне місце в терапії ОА займають симптоматичні препарати повільної дії з можливою структурно-модифікуючою активністю (SYSADOA). Вони, як і НПЗП, включені до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги по лікуванню ОА колінних суглобів (2003 р.), кульшових суглобів (2005 р.), суглобів кистей (2007 р.), рекомендацій Міжнародної асоціації з вивчення остеоартрозу по менеджменту пацієнтів з коксартрозом та гонартрозом (2009 р.) [68,69,70,146].

Передбачається, що ці препарати мають не лише симптоматичну дію (зменшення болю, покращання функції суглобів), їх тривале використання здатне уповільнювати прогресування остеоартрозу [188]. Проте, дослідження цих препаратів та дискусія щодо їх застосування, триває і на сьогоднішній

день [30,32]. Так, згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів 2012 року та OARSI 2014 року, застосування всіх препаратів групи SYSADOA обмежено та не внесено до схеми лікування хворих на ОА [138]. На противагу цьому, в рекомендаціях ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопороза та остеоартроза) 2014 року, рецептурні препарати цієї групи були включені до алгоритму лікування ОА [52]. А їх виключення з рекомендацій пояснено наявністю біологічно активних добавок в США, які вільно продаються без рецепту та не мають клінічного ефекту. Крім того, дослідження 2015 року за допомогою МРТ показало структурно-модифікуючий ефект (відзначалася менша втрата об'єму хряща) комбінації хондроїтину і глюкозаміну [132]. Даний ефект не було ідентифіковано за допомогою рентгенівського дослідження, що може пояснити відсутність доказів достовірності впливу даних препаратів на структуру хряща лише вибором метода дослідження.

Зареєстрованими в Україні препаратами групи SYSADOA є хондроїтин сульфат, глюкозамін (глюкозаміна сульфат), препарати неомилюваних сполук сої та авокадо, діацереїн, екстракт кореня імбиря.

Хондроїтин сульфат – гідрофільний сульфатований глікозамінглікан, який складається з довгого нерозгалуженого ланцюга полісахариду з альтернативними одиницями N-ацетилгалактозаміна та глюкуронової кислоти. Компоненти N-ацетилгалактозаміна здебільшого моноссульфатовані (зазвичай в 4-й та 6-й позиції). Хондроїтин сульфат являє собою біологічний полімер, який діє як еластичний поєднуючий матрикс між протеїновими нитками у хрящі. Може бути отриманий з натуральних джерел (пташиний, бичачий, акулячий хрящ, які мають різне співвідношення хондроїтин сульфат- 4 до хондроїтин сульфат - 6) або в лабораторних умовах [22]. У дослідженні N.Volpi [209] показано, що хондроїтин сульфат пташиного походження має найвище співвідношення хондроїтин сульфат- 4 до хондроїтин сульфат -6 – 3-4, на відміну від бичачого та акулячого (1,5-2 та

<0,7 відповідно), завдяки чому має кращу переносимість та терапевтичну активність. Це важливо, так як ХС-4 приймає участь у метаболізмі як хрящової, так і кісткової тканини, а його втрата має важливе значення у розвитку ОА. Якість препарату, що містить хондроїтин сульфат, визначається: кількістю сульфатованих та несульфатованих хондроїтинів, ХС-4, ХС-6, співвідношенням ХС-4 і ХС-6, співвідношенням хондроїтин сульфату та домішок, очисткою діючої речовини, молекулярною масою та біодоступністю.

В останні роки отримані цікаві результати, які відображають механізми дії хондроїтин сульфату [87]. Хондроїтин сульфат запобігає апоптозу хондроцитів через попередження активації р38 мітогенактивуючої протеїнкінази, що викликає каскад запалення, підвищує синтез протеогліканів, знижує синтез PGE2, ММП, IL-1, -6, -8. Серед його механізмів дії також модуляція протеолітичної активності внаслідок інгібування ММП — стромелізину та колагенази, протизапальний ефект, через інгібування різноманітних запальних факторів IL-1 β , NF-kB, IL-6, ММП за рахунок пригнічення iNO-синтази, ЦОГ-2, PGE2, антиоксидантний ефект (зменшення пероксидації ліпідів, фрагментації ДНК, зменшення окиснення білків, зменшення гідроксильних радикалів кисню і супероксидних аніонів). Крім того він має структурно-модифікуючий вплив на субхондральну кістку через регуляцію співвідношення остеопротегерину/RANKL на остеобластах.

Структурно-модифікуюча дія хондроїтин сульфату досліджувалась та дискутувалась в багатьох дослідженнях за останні роки [92,93,98,112,141,214]. Серед них представляють інтерес декілька досліджень. Встановлено, що терапія хондроїтин сульфатом в дозі 800 мг/добу протягом 2 років показала сповільнення звуження суглобової щілини при гонартрозі та зменшення відсотка пацієнтів з рентгенографічною прогресією в порівнянні з плацебо (дослідження STOPP) [98].

За результатами подвійного сліпого плацебоконтрольованого пілотного дослідження [214] з використанням магнітно-резонансної терапії (МРТ) встановлено, що хондроїтин сульфат зменшує втрату хряща та пошкодження кісткової тканини у пацієнтів із гонартрозом. МРТ — дослідження, за допомогою якого найбільш точно оцінюють товщину та об'єм хряща, а також зміни в інших елементах суглоба — субхондральній кістці, меніску та синовіальній оболонці. Результати дослідження показали, що застосування ХС-4, ХС-6 у пацієнтів із гонартрозом зменшує втрату хряща через 6 та 12 місяців терапії за даними МРТ та значно зменшує пошкодження кістки через 12 місяців терапії [25].

Ще одним підтвердженням здатності ХС впливати на структуру хряща та сповільнювати прогресування ОА є 4-х річне дослідження 2013 року, в якому у пацієнтів, які приймали ХС, тотальне ендопротезування колінних суглобів було виконано значно пізніше, ніж у пацієнтів без зазначеної терапії [160]. Представляє також інтерес і нещодавно опубліковане 2-річне дослідження з Австралії, в якому продемонстровано структурно-модифікуючу дію (сповільнення звуження суглобової щілини) комбінації ХС та глюкозаміна при ОА колінних суглобів [77]. Структурно-модифікуючий ефект комбінації хондроїтин сульфату і глюкозаміну гідрохлориду підтверджений і в іншому дослідженні, коли незалежно від прийому анальгетиків або НПЗП через 24 місяці відзначалася менша втрата об'єму хряща за МРТ в порівнянні з пацієнтами, які не приймали таку комбінацію [132].

В дослідженнях останніх років показано, що застосування ХС може бути корисним і при інших захворюваннях, де NF- κ B та NO відіграють також ключову роль у патогенезі. Було показано, що хондроїтин сульфат зменшує активацію NF- κ B, що викликається ІЛ-1 β у гепатоцитах при гепатиті.

Хондроїтин сульфат знижував маркери системного запалення ІЛ-6 та СРБ, призводив до чіткого зниження проявів атеросклерозу при рестенозі стегнової артерії та зменшував прояви атеросклерозу в аорті [110]. Вплив

хондроїтин сульфату на атеросклероз із супутнім артритом *in vivo* показав, що ХС зменшує рівень С-реактивного білку, IL-6, COX-2, NF- κ B у плазмі крові та сповільнює прогресування атеросклерозу [89].

Хондроїтин сульфат продемонстрував нейропротекторну дію, яка проявлялась зменшенням кількості TNF- α в астроцитах мозку та інгібуванням NF- κ B, зменшуючи запалення та гальмуючи апоптоз нервової тканини при хворобі Альцгеймера [66]. Зменшуючи секрецію TNF- α та блокуючи транслокацію NF- κ B, ХС ефективно захищав від втрати нейронів при експериментальному аутоімунному енцефаломієліті і увеїті [66]. Крім того, встановлено, що при псоріазі 66% псоріатичних бляшок мають підвищену експресію NF- κ B. При застосуванні хондроїтин сульфату у пацієнтів з гонартрозом та псоріазом, було відмічено крім хондропротекторних властивостей, ще й зменшення псоріатичного ураження стоп [66].

Крім зазначених плеїотропних ефектів, досліджувався вплив хондроїтин сульфату на рівень сечової кислоти. Burt і Dutt [53] знайшли, що хондроїтин сульфат і фосфатидилхолін сприяли кристалізації солей моноурата натрія *in vitro*, що призводило до депонування солей моноурата натрія в тканинах. У цьому дослідженні була використана суміш з двох ізомерів хондроїтин сульфату, хондроїтин-4-сульфат та хондроїтин-6-сульфат у невідомих пропорціях, і не виключено, що ці два ізомера можуть мати зовсім різний вплив на депонування моноурата натрія. Laurent та Denoble [63,111] підтвердили, що сечова кислота *in vitro* була менш розчинна із збільшенням в синовіальній рідині кількості хондроїтин сульфату.

В групу структурно-модифікуючих препаратів входить і глюкозаміну сульфат [20]. Глюкозамін сульфат стимулює синтез протеогліканів хондроцитами, гіалуронової кислоти синовіальною оболонкою [206], пригнічує активність стромелізіну, колагенази, фосфоліпази A2 [139], агрекінази [174], зменшує утворення супероксидних радикалів, пригнічує

синтез оксиду азоту та активності лізосомальних ферментів [207], знижує рівень IL-1 β в синовіальній рідині [180], збільшує співвідношення остеопротегерин/RANKL і зменшує резорбцію кісткової тканини. Цей ефект зростає, коли глюкозамін використовується в комбінації з хондроїтин сульфатом [194]. Ефективність глюкозамін сульфату продемонстрована в декількох клінічних дослідженнях [90,152,162] та висвітлена в оновленому Кохранівському огляді [203].

В останні роки отримані важливі результати, які відображають механізми дії ще одного препарату - діацереїну, який показав ефективність при лікуванні обох основних форм ОА - коксартрозу [65,74] , а також гонартрозу [124,153,222], поліпшення клінічних симптомів захворювання та структурно-модифікуючий ефект. Діацереїн являє собою ацетильовану форму реїну, його отримують з реїну шляхом етерифікації. Це пероральний препарат для лікування пацієнтів з ОА, що діє як інгібітор IL-1 і його патологічних ефектів.

Можна виділити наступні механізми дії діацереїну на систему IL-1: екстрацелюлярну дію: зменшується кількість IL-1r (рецепторів до IL-1) на поверхні клітини, внаслідок чого відбувається інгібування активності IL-1 на IL-1r [216] і інтрацелюлярну: попереджає активацію неактивного IL-1b через IL-1-конвертируючий фермент (ICE) [142] і таким чином через інгібування внутрішньоклітинного шляху MAPK/ERK попереджає виділення цитокінів, NO (оксиду азоту), ADAMTS (дезінтегрину і металлопротеїнази), попереджає продукцію ММП (металопротеаз) через його вплив на NF-kB [133,140].

Діацереїн володіє антикатаболічними і проанаболічними властивостями. В якості антикатаболічного ефекту він інгібує: стимуляцію цитокінів, таких як IL-1 [142], IL-1-індукований NO [154], різні вільні радикали кисню [178], продукцію MMPs [154], апоптоз хондроцитів [155] і стимулює продукцію TIMPs (фактор інгібування металлопротеаз) [173]. Його проанаболічні властивості включають стимуляцію факторів росту TGF- β і IGF-1 [71],

екстрацелюлярні компоненти матриксу, такі як протеоглікани [216], агрекан [173] гіалуронова кислота, колаген II типу [133], навіть у присутності IL-1.

Крім того, діацереїн здатний діяти і на запалену клітину, шляхом інгібування IL-1 і вільнорадикальних продуктів запаленої клітини [173], продукції і фагоцитарної активності макрофагів і нейтрофілів, хемотаксису лейкоцитів. Через інгібування хемотаксису і фагоцитозу зменшується вивільнення цитокінів, вільних радикалів і протеолітичних ферментів, що протидіє руйнуванню матриксу хряща.

Діацереїн, пригнічуючи IL-1, знижує кількість хімічних медіаторів, таких як простагландини PGE₂, PGD₂ і PGF₂, які, як відомо, підвищують чутливість ноцицепторів (больових рецепторів). Це сприяє зменшенню вираженості болю при ОА.

Згідно останніх досліджень [185], крім зменшення руйнування колагену та зниження рівня колагену I типу, у клітинах оброблених діацереїном спостерігали підвищення рівня колагену II типу, зниження експресії фібронектину, стимулювання синтезу протеогліканів через вплив на FGFR (рецептор фактора росту фібробластів). Цікаво, що хондропротекторний ефект діацереїну спостерігався, навіть у присутності механічних факторів та механічної стимуляції, такої як швидка хода або біг підтюпцем.

На сьогоднішній день проведено 31 клінічне дослідження з вивчення клінічної ефективності та безпеки діацереїну при лікуванні хворих на ОА, за участю > 6000 пацієнтів [124,153,222]. Серед них представляють інтерес два дослідження, під керівництвом T.S. Fidelix (2006) [74] і M. Dougados (2001) [65]. У рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ECHODIAN, M. Dougados і співавтори оцінювали структурно-модифікуючу дію діацереїну у пацієнтів з первинним коксартрозом. Рентгенографічна прогресія (не менше 0,5 мм) була оцінена у групі діацереїну в порівнянні з групою плацебо. У пацієнтів, які приймали

діацереїн звуження суглобової щілини було меншим, проявлялося пізніше, і різниця стала статистично достовірною до кінця 3-го року.

У дослідженні T.S. Fidelix і співавторів 2006 року показаний послідовний, позитивний ефект діацереїну при лікуванні пацієнтів з ОА. У порівнянні з плацебо біль за ВАШ статистично достовірно зменшувався у пацієнтів, які приймали діацереїн. Також проаналізована рентгенографічна прогресія звуження суглобової щілини. При застосуванні діацереїну у пацієнтів з ОА кульшового суглоба було статистично достовірне сповільнення прогресії звуження суглобової щілини.

В дослідженнях останніх років все більше розглядається можливість призначення діацереїну і при інших захворюваннях, в патогенезі яких задіяний IL-1 β . Так, завдяки своїм протизапальним властивостям та впливу на рівні цитокінів (IL-1), які приймають участь запаленні і виникненні руйнування тканин пародонту, діацереїн є перспективним препаратом для лікування пародонтиту [164]. Крім того, наразі проходить дослідження місцевого застосування 1% крему діацереїну для лікування бульозного епідермолізу [210]. В дослідженні 2015 року було показано, що діацереїн, через його вплив на NF-kB, здатний зменшувати фіброз та покращувати ремодулювання лівого шлуночка при застосуванні протягом 4 тижнів після інфаркту міокарда у мишей [200].

Хронічне запалення присутнє при ожирінні і діабеті. Деякі цитокіни, зокрема, TNF- α і IL -1 β , беруть участь у апоптозі β -клітин підшлункової залози, що веде до зменшення секреції інсуліну з подальшим розвитком гіперглікемії. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які раніше не застосовували будь-які діабетичні препарати, було показано, що призначення діацереїну збільшувало секрецію інсуліну та зменшувало рівень глюкози крові [159].

Завдяки своїм протизапальним властивостям діацереїн призначається і при комбінації остеоартрозу та подагри [23]. Згідно останніх досліджень,

діацереїн може бути застосований для попередження рецидиву подагричного артрита та загострення подагри, як монотерапія, чи у комбінації з іншими уратзнижуючими чи протизапальними препаратами. На даний час проводиться дослідження, в якому пропонується лікування подагричного артриту комбінацією діацереїну з фебуксостатом [179]. Тому на сьогодні розглядається питання про включення до комплексного лікування подагри препаратів з групи, до якої входять діацереїн або реїн [40].

Ще одним представником групи SYSADOA є комплекс неомилуючих фітостеролів і жирних кислот [5,10], який пригнічує активність IL-1 та індуковану ним продукцію стромелізіну, IL-6, IL-8, синтез простагландину-E2 і колагенази, а також стимулює синтез колагену та протеогліканів хондроцитами хряща [50,115], експресію TGF- β 1 і - β 2, а також інгібітора активатора плазміногену (PAI)-1 [36,51]. Доказова база ефективності та безпеки застосування препаратів з екстрактів масел сої та авокадо базується на результатах багатьох плацебо-контрольованих клінічних рандомізованих досліджень [39,48,113,128,129] та метааналізу 2008 року [56].

Іншим рослинним препаратом цієї групи є екстракт кореня імбиря, який володіє вираженими знеболюючими протизапальними, жарознижуючими властивостями [7,41,187]. Він селективно інгібує ЦОГ-2, синтез простагландину-E2, IL -1, IL -2, лейкотрієнів, активує синтез IL -4, IL-10, сприяє уповільненню деструкції хрящової тканини, індукованої TNF- α , відновленню хрящової тканини [12,78]. З ефективності препаратів виконано 5 клінічних досліджень [38,47,83,213,218] та метааналіз 2015 року [44].

В останні роки розглядається можливість включити до групи SYSADOA антиостеопоротичний препарат - стронцію ранелат, механізм дії якого полягає в стимуляції формування хрящового та кісткового матриксу в здоровому та пошкодженному суглобі [6]. Стронцію ранелат стимулює синтез хондроцитів [76,161], IGF-1 [76, 88], OPG [157,195,196], блокує RANKL [157,166,196], стимулює WNT/бета-катеніновий шлях [157], знижує рівень

експресії металопротеаз (ММП-2, ММП-9) [196], знижує рівень екскреції з сечею колагену II типу [76,157]. Ефективність стронцію ранелату доведена в дослідженні SEKOIA у пацієнтів на ОА колінного суглоба [161], що було підтверджено і результатами аналізу кількісного МРТ французькими вченими 2015 року [156]. Використання препарату обмежено через ризик інфаркту міокарда у випробуваннях при остеопорозі, проте не було виявлено дисбалансу несприятливих серцевих подій з боку стронцію у пацієнтів з остеоартрозом [49].

Отже, на даний час зберігається актуальність призначення структурно-модифікуючих препаратів у хворих на ОА та розглядаються нові напрямки розвитку структурно-модифікуючої терапії.

1.3. Гіперурикемія як міждисциплінарна патологія та шляхи її корекції

Гіперурикемія - це порушення метаболізму сечової кислоти з підвищенням її рівня в плазмі крові понад 360 мкмоль/л у чоловіків і 320 мкмоль/л у жінок. Гіперурикемія може формувати клінічно маніфестну подагру [29]. Перехід гіперурикемії в подагру проходить певні стадії. Спочатку - це асимптомна гіперурикемія, для виявлення якої необхідно застосовувати інструментальні методи дослідження - УЗД та МРТ. Потім - запалення і пошкодження тканин, спочатку з розвитком гострих переमेжовуючих атак, а потім і хронічної «тофусної» подагри. Системні прояви подагри як «тофусної» хвороби пов'язані, по-перше, з депонуванням кристалів у тканинах, а саме: зв'язковому апараті, суглобах, хребті, очах, субендокардіально, а по-друге - з екскрецією сечової кислоти – подагрична нефропатія і подагрична гастропатія.

Гіперурикемія є міждисциплінарною патологією і одним з компонентів метаболічного синдрому. Основне місце в структурі метаболічного синдрому займають абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія і артеріальна гіпертензія.

Інсулінорезистентність призводить до зменшення екскреції нирками сечової кислоти (що пов'язано з підвищенням каналцевої реабсорбції натрію, індукованої інсуліном) і згодом - до гіперурикемії, яка, в свою чергу, призводить до підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну— п редиктора розвитку цукрового діабету 2-го типу [19,43]. Думка про те що гіперурикемія може свідчити про інсулінорезистентність, підтверджена у 8-річному дослідженні, яке довело зв'язок між рівнем сечової кислоти і інсулінорезистентністю [100].

За даними Y. Zhu і співавторів (2011) [223], наявність у пацієнта подагри збільшує частоту АГ на 74%, гіперурикемії - на 47%. Подагра, і гіперурикемія значно збільшують частоту хронічних захворювань нирок у даних пацієнтів, ожиріння, цукрового діабету, інфаркту міокарда та кардіоваскулярних подій, а найбільше - АГ.

У хворих на АГ підвищення рівня сечової кислоти є незалежним предиктором зростання ризику виникнення кардіоваскулярних подій (у тому числі фатальних) і загальної смертності [121]. Частота випадків кардіоваскулярної смертності на 1000 пацієнтів-років при гіперурикемії - 5,6, при наявності подагри 10,5 [107]. Гіперурикемія підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда серед пацієнтів з подагрою в 2,2 рази [108].

Крім того, в останні роки в ряді великих клінічних досліджень показано важливе місце гіперурикемії в патогенезі АГ, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності [4].

Таким чином, гіперурикемія [67, 106]: передуює і зумовлює розвиток АГ, цукрового діабета 2-го типу, відзначається у 26% пацієнтів з АГ (цифри збільшуються до 58% у тих, хто отримує антигіпертензивну терапію), розвивається у 1/3 пацієнтів, які отримують діуретики, може обумовлювати розвиток патології серця. Збільшує ризик виникнення АГ (збільшення ризику в 2-3 рази за 5-7 років), пошкодження нирок (збільшення ризиків у 5

разів за 2 роки при рівні сечової кислоти в плазмі крові > 330 мкМ / л), прогресування IgA-нефропатії.

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця зростання рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (або 60 мкмоль/л) призводить до підвищення смертності на 26%. Підвищення серцево-судинного ризику можна порівняти з підвищенням систолічного артеріального тиску на 10-12 мм рт.ст. [4].

Гіперурикемія є незалежним чинником ризику розвитку субклінічного коронарного атеросклерозу [106]. Аналогічні свідчення отримані і щодо каротидних артерій [150,192].

До числа прозапальних і проатерогенних ефектів сечової кислоти відносяться: стимуляція проліферації гладком'язових клітин ендотелію, активація макрофагів з вивільненням прозапальних медіаторів, а саме цитокінів - IL-1 α і -1 β , -6, TNF- α , хемокінів (IL-8), міні-молекул - простагландини, гістаміни, фосфоліпаза A2, ейкозаноїди, кініни, жирних кислот [135,136].

Кристали СК, які утворюються при рівні СК 408 мкм/л і вище фагоцитуються моноцитами, що призводить до підвищення рівня прозапального цитокіну IL-1 β і розвитку запального процесу в різних органах і тканинах, а також судинах. Крім того, кристали СК безпосередньо активують фермент ЦОГ-2 і призводять до накопичення простагландіна- E2 і розвитку запалення.

Рівень сечової кислоти корелює з екскрецією альбумінів з сечею, що є передвісником розвитку нефросклерозу, а порушенню ниркової гемодинаміки передують порушення метаболізму сечової кислоти у пацієнтів з нефропатією [19].

Тому, обидва стани (і гіперурикемію, і подагру) пов'язують з розвитком уратного нефролітіазу. Ураження нирок при подагрі умовно поділяють на обумовлене власне гіперурикемією і кристалоутворенням, та ураження, яке є атрибутом супутніх хвороб. Тому у пацієнтів з гіперурикемією та подагрою

дуже важливо провести вибір препаратів, які б позитивно впливали на пуриновий обмін та інші асоційовані з його порушенням стани. Оптимальне лікування - поєднання нефармакологічних і фармакологічних підходів, з урахуванням специфічних факторів ризику (рівень сечової кислоти, кількість попередніх атак при подагрі, рентгенографічна картина), стадії хвороби, загальних факторів ризику (вік, стать, ожиріння, гіперурикемічні препарати, супутні захворювання).

Антигіперурикемічна терапія показана хворим з персистуючою гіперурикемією і гострими нападами подагри, артропатією, тофусами або рентгенологічними змінами. Терапевтичною метою антигіперурикемічної терапії є розчинення наявних кристалів монурата і профілактика нового кристалоутворення. Це може бути досягнуто підтримкою рівня сечової кислоти нижче точки насичення (<360 мкмоль/л, або 6 мг/дл). Патогенетичним підходом до корекції гіперурикемії є застосування інгібіторів ксантиноксидази, які переривають патогенетичний каскад на етапі перетворення гіпоксантину в ксантин, і, як наслідок, сприяють зменшенню утворення СК. Антигіперурикемічна терапія була висвітлена в рекомендаціях 2011 [85], 2012 [104] та 2013 років [181].

Алопуринол - адекватна тривала антигіперурикемічна терапія. При токсичності алопуринолу призначають інші інгібітори ксантиноксидази (фебуксостат) або урикозуричні препарати. Урикозуричні агенти (пробенецид, сульфінпіразон) - альтернатива аллопуринолу у пацієнтів з нормальною функцією нирок, відносно протипоказані хворим з уролітіазом і неефективні у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Оскільки обидва стани (і гіперурикемія, і подагра) супроводжуються ураженням нирок, у хворих відзначають схильність до каменеутворення і формуванню уратної нефропатії, пов'язаної з поступовим відкладенням мікролітів в інтерстиції і пірамідках, розвитком уповільненого хронічного запалення і яка часто призводить до зниження екскреторної функції нирок. В

зв'язку з цим при лікуванні слід враховувати високий ризик пошкодження нирок і застосовувати препарати, що сприяють розчиненню і попередженню утворення сечокових і змішаних каменів. Крім того, при призначенні урикозуричних препаратів необхідно зменшувати надмірне закислення сечі прийомом цитратів [220].

Цитратні суміші коригують метаболічний ацидоз, підвищують рН сечі до 6,5-7. Зміна рН в лужну сторону сприяє поліпшенню розчинення оксалату кальцію і перешкоджає його кристалізації і комплексоутворенню в сечі. Розчинність сечової кислоти в лужному середовищі збільшується, а кристалізація уратів і оксалатів зменшується при збільшенні вмісту цитрату в сечі. За рахунок цього розчиняються дрібні уратні конкременти, значно знижується ймовірність їх утворення, збільшується екскреція з сечею кислих продуктів, у тому числі сечової кислоти.

Прийом цитратних препаратів (гексакалія-гексанатрія-тригідропентацитратний комплекс) додатково до інгібіторів ксантиноксидази у пацієнтів з гіперурикемією знижує рівень сечової кислоти в крові, збільшує швидкість клубочкової фільтрації і покращує функцію нирок. При уратній нефропатії тривале лікування частково відновлює функцію нирок [13,170].

Цитрати також використовували і в якості гіпоурикемічної терапії, так зниження сироваткового рівня сечової кислоти у хворих на подагру вказує на можливість застосування препарату для поліпшення показників обміну сечової кислоти [3].

Цитратні комплекси включені до рекомендацій Європейської Асоціації урологів 2013 року по лікуванню уратного нефролітіазу, згідно яких пероральна хемолітична терапія є не тільки корисним доповненням до екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ), черезшкірної нефролітотрипсії, ендоуретеролітотрипсії або відкритого хірургічного втручання для більш повного видалення фрагментів конкрементів, а й

терапевтичною альтернативою для видалення каменів, що складаються з сечової кислоти [82].

Крім того, існують дані про використання цитратних сумішей не лише при уратному нефролітіазі, а і для розчинення інших видів каменів. Так, експериментально доведено, що цитрат ефективний і при кальцієвому нефролітіазі [183], пригнічує ріст і агрегацію кристалів кальцію оксалату в різних неорганічних водних розчинах [190]. Hallson P.C. і співавтори [84], використовуючи цитрат, виявили зменшення кількості не тільки оксалату кальцію, але і фосфату кальцію. Є дані про підвищення розчинності в сечі комплексних магній-амонієвих фосфатів під впливом цитратів [11].

Цитратні комплекси практично позбавлені токсичності. Тим не менше, застосування цитратних сумішей небажано при гострій нирковій недостатності будь-якої етіології та клінічно значимих стадіях серцево-судинної недостатності. Лімітуючим фактором виступає не сам цитрат, а калій, виведення якого ускладнено при гострій нирковій недостатності. При важкій недостатності кровообігу лімітуючим фактором є підвищене надходження в організм натрію [17,18].

Поряд з вищезгаданими механізмами дії, солі лимонної кислоти додатково мають антисептичну, цитопротекторну та метаболічну дію, що також може застосовуватись в клінічній практиці. Strassner C. і Friesen A. повідомляють про зникнення кандидурії у 16 пацієнтів з 18 на фоні терапії цитратами, що, ймовірно, пов'язано зі зміною рН сечі [186]. Також є повідомлення про використання цитрату для корекції ацидозу внаслідок уретеросигмостомії [175].

Отже, на даний час зберігається актуальність призначення гіпоурикемічних препаратів, а також подальше дослідження їх ефективності.

1.4. Взаємозв'язок гіперурикемії та остеоартрозу

На ОА переважно хворіють люди похилого віку, які мають супутню патологію - ішемічну хворобу серця, ураження центральної нервової системи, печінки, метаболічний синдром [16].

Тому на сьогоднішній день розглядається взаємозв'язок ОА з іншими захворюваннями та його залежність від віку, статі, ожиріння та гіперурикемії (подагри). Дослідженню взаємозв'язку подагри та ОА присвячено багато робіт. Великі контрольовані дослідження показали, що суглоби пацієнтів, які мали гострі напади подагри, виявляють клінічні та рентгенологічні ознаки ОА, на відміну від суглобів без гострих нападів подагри [169]. Це стосується першого плюснефалангового суглоба, суглобів середнього відділу стопи, колінного суглоба і дистальних міжфалангових суглобів. Крайовий зріст і наростання кристалів МНУ спостерігався на фрагментах суглобового хряща [151].

Недавнє дослідження 7855 екземплярів постсекційного матеріалу таранної кістки виявили сильну кореляцію між розташуванням відкладень кристалів моноурата натрію (МНУ) і кальцію пірофосфату та ділянками пошкодження в суглобовому хрящі [143]. Пошкодження хряща, як правило, розташовувались в місцях біомеханічного стресу, таких як артикулярна поверхня голівки великогомілкової або малогомілкової кістки або де таранна кістка була протиставлена переднім остеофітам великогомілкової кістки. Крім того, характерний для ОА кістковий набряк, який клінічно виявляється і корелює з рентгенологічною стадією ОА, крєпітацією і обмеженням рухів в суглобі, може також виникати як результат вторинного пошкодження суглобів внаслідок подагри [168]. Цілком можливо, що ця асоціація між подагрою і генералізованим ОА, може бути пояснена спільними факторами ризику старіння і ожиріння [169]. Цей взаємозв'язок між подагрою та ОА можна розглядати як «замкнене коло», в якому дані стани посилюють один одного, а також посилюються старінням і ожирінням.

І остеоартроз, і подагра мають подібні патогенетичні механізми розвитку, пов'язані із вивільненням прозапальних цитокінів, які призводять до запалення. Рівень сечової кислоти в синовіальній рідині, корелює з IL-1 β . Солі моноурата натрію стимулюють інфламасоми та каспазу-1 в моноцитах та синовіальних моноклеарних клітинах, з активацією IL-1 β [134]. Утворення IL-1 β підвищує приплив нейтрофілів в суглоб та розвиток запалення [59]. Крім того, було показано, що кристали моноурата натрію, які присутні у синовіальній рідині стимулюють синтез моноцитами та синовіоцитами прозапальних цитокінів таких, як TNF- α , які в свою чергу викликають розвиток хронічного синовіїту, запалення периартикулярних тканин та сприяють поступовому руйнуванню хряща, а отже розвитку вторинного остеоартрозу [96]. А останні дослідження показали, що кристали моноурата натрію та TNF- α здатні індукувати апоптоз хондроцитів [130].

Проте, не зважаючи на дані дослідження, проблема поєднання ОА та гіперурикемії залишається ще не достатньо вивченою на сьогоднішній день. Лише у 2013 році була виявлена асоціація між гіперурикемією та остеоартрозом колінних суглобів [54]. Тісний зв'язок було також продемонстровано між важкістю остеоартрозу і рівнем сечової кислоти синовіальної рідини у пацієнтів з гонартрозом і відсутністю в анамнезі подагри, вказуючи, що він може бути використаний як біомаркер для важкості та прогресування остеоартрозу [63]. Крім того, в перехресному дослідженні остеоартрозу, підвищений рівень сечової кислоти сироватки асоціювався з генералізованим остеоартрозом у людей, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба [189].

Отже, в літературі є дані про зв'язок між гіперурикемією, подагрою та виникненням і прогресуванням ОА, але складність питання потребує подальшого його вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клініко-рентгенологічна характеристика обстежених хворих

У дослідження було включено 132 пацієнти (102 жінок, 30 чоловіків), які знаходились на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Київської міської клінічної лікарні №7 за період 2010-2015 роки. 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). Із 102 пацієнтів, які страждали на ОА колінних суглобів, 34 пацієнти (30 жінок, 4 чоловіків) мали нормальний рівень сечової кислоти крові, а 68 (58 жінок, 10 чоловіків) чоловік - рівень сечової кислоти сироватки крові >360 мкмоль/л. В таблиці 2.1 наведена загальна характеристика обстежених хворих.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика обстежених хворих

Показник	ОА без гіперурикемії (n=34)		ОА та гіперурикемія (n=68)		Гіперурикемія (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Вік, роки	60,00	50,75-63,25	61,5	54,25-66,00	56,50	50,50-69,00
ІМТ	28,7	25,51-30,91	31,2	29,02-34,41	30,78	27,38-33,76
Тривалість ОА, роки	5,00	4,00-7,25	6,00	4,00-10,00	5,00	2,75-7,25
Сечова кислота, мкмоль/л	309,5	267,75-352,00	450*	411,25-558,75	464,5*	393,00-578,00

Примітки: *- $p < 0,001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Підґрунтям для постановки діагнозу остеоартроз були скарги хворих, анамнез захворювання, дані клініко-інструментальних та лабораторних методів дослідження. Критерії постановки діагнозу відповідали діагностичним критеріям ACR (1986 рік) та EULAR (2010 рік) для гонартрозу [37, 221]:

Гонартроз.

Клінічні критерії:

1. Біль у колінному суглобі.
- 2а. Крепітація протягом більшості днів попереднього місяця.
- 2б. Ранкова скутість при активному русі менше 30 хвилин.
- 2в. Вік понад 37 років або
- 3а. Крепітація.
- 3б. Ранкова скутість мінімум 30 хвилин.
- 3в. Кісткові розростання або
- 4а. Відсутність крепітації.
- 4б. Кісткова деформація.

Чутливість становить 89%, специфічність – 88%.

Клінічні, лабораторні і рентгенологічні критерії:

1. Біль у колінному суглобі протягом попереднього місяця і
2. Остеофіти або
- 3а. Типова для ОА синовіальна рідина – світла, в'язка, число клітин менше 2000/мл (якщо немає відомостей про синовіальну рідину, то замість цього враховується вік менше 40 років).
- 3б. Ранкова скутість щонайменше 30 хвилин.
- 3в. Крепітація при активних рухах.

Чутливість критеріїв становить 94%, специфічність – 88%.

Наявність гіперурикемії вважали у тому разі, коли рівень сечової кислоти у сироватці крові був >360 мкмоль/л [85].

Серед усіх пацієнтів переважали жінки та складали $77 \pm 3,66\%$, чоловіки – $23 \pm 3,66\%$. Тобто, переважну більшість серед обстежених пацієнтів склали жінки, що підтверджує світові дані про статеву вибірковість ураження ОА (жінки хворіють на ОА в середньому в два рази частіше за чоловіків).

Середній вік усіх хворих становив 60,00 (IQR: 52,00-65,75) років, мінімальний вік – 30 років, максимальний – 80 років. Розподіл пацієнтів за віком був проведений у відповідності з робочою класифікацією вікових періодів, згідно яких люди від 30-44 років віднесені до молодого віку, 45-59 - до середнього віку, 60 і старше – до похилого віку. У досліджуваних групах переважали пацієнти похилого віку. Детальніше характеристика хворих за представленими параметрами продемонстрована у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених осіб за віком і статтю

Стать	Вік роки											
	30-39			40-49			50-59			60 і старше		
	Число осіб											
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
Жіноча	3	2	1,22	10	8	2,36	31	23	3,66	58	44	4,32
Чоловіча	2	2	1,22	4	3	1,48	14	11	2,72	10	7	2,22
Всього	5	4	1,71	14	11	2,72	45	34	4,12	68	51	4,35

Індекс маси тіла у середньому становив 30,49 (IQR: 27,66-33,30) $\text{кг}/\text{м}^2$. Підвищений показник ІМТ (більше 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) мали 119 ($90,15 \pm 2,59\%$) хворих. При цьому надлишкову масу тіла було діагностовано у 46 осіб, 1 ступінь ожиріння у 53 чоловік, 2 ступінь у 11 пацієнтів та 3 ступінь ожиріння у 9 хворих. У досліджуваних групах переважали пацієнти з 1 ступенем ожиріння.

Тривалість захворювання склала 5,00 (IQR: 4,00-10,00) років: до 3 років – 31 чоловік, від 4-7 років – 55 пацієнтів, понад 8 років - 46 чоловік. У

досліджуваних групах переважали пацієнти з тривалістю захворювання 4-7 років.

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-гідроксидний комплекс. Пацієнти IV групи приймали калій-натрій-гідроксидний 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. Всім пацієнтам досліджуваних груп з порушенням пуринового обміну рекомендували дотримуватись дієти, кинути палити, за можливості – розширити режим фізичних навантажень, нормалізувати масу тіла. У таблиці 2.3 наведена загальна характеристика обстежених хворих за групами.

Таблиця 2.3

Загальна характеристика обстежених хворих у групах дослідження

Показник	Група I (n=54)		Група II (n=32)		Група III (n=16)		Група IV (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Вік, роки	62,00	54,00- 68,00	55,50	52,00- 62,75	62,00	58,00- 64,00	56,50	50,50- 69,00
ІМТ, кг/м ²	30,49	27,34- 33,20	30,30	27,21- 35,44	29,87	28,41- 33,86	30,78	27,38- 33,76
Тривалість захворювання, роки	5,50	4,00- 10,00	5,50	4,00- 10,00	7,00	3,50- 10,00	5,00	2,75- 7,25

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Контроль ефективності терапії проводили через 1, 3 та 6 місяців від початку лікування. Опитування та огляд пацієнтів, яке включало оцінку болю та функціональних порушень за візуальною аналоговою шкалою та альгофункціональними індексами Лекена і WOMAC здійснювались на початку спостереження та через 3 та 6 місяців. Рентгенологічне дослідження колінних суглобів, ультразвукове дослідження органів позаочеревинного простору, лабораторне дослідження хворим проводилось на початку лікування та через 6 місяців.

Лабораторні показники у хворих на початку дослідження перебували в межах норми та не відрізнялись між групами (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Лабораторні показники у хворих на початку дослідження

Показник	Група I (n=54)		Група II (n=32)		Група III (n=16)		Група IV (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Білірубін, мкмоль/л	16,0	12,35- 17,05	16,10	12,80- 16,80	11,60	10,40- 15,10	15,00	10,00- 17,00
АлАТ	0,12	0,11- 0,14	0,12	0,10- 0,14	0,11	0,09- 0,12	0,12	0,10- 0,13
АсАТ	0,12	0,11- 0,14	0,12	0,08- 0,14	0,10	0,08- 0,13	0,11	0,10- 0,13
Холестерин, ммоль/л	5,4	4,3- 6,23	5,85	5,20- 6,70	5,59	4,88- 5,80	6,00	6,00- 7,00
Глюкоза, ммоль/л	5,1	4,8- 5,8	5,55	4,56- 6,53	5,40	4,80- 5,98	6,00	5,00- 6,00
ШОЕ, мм/год	15,0	10,00- 25,00	15,00	8,00- 17,75	13,00	8,25- 22,25	13,50	7,75- 26,00

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Рівень С-реактивного білку становив в середньому в досліджуваних групах 6,00 (IQR: 4,00-9,00) мг/л, рівень ШОЕ -15,00 (IQR: 9,00-23,75) мм/год та відповідали граничним показникам норми.

Серед показників пуринового обміну, рівень креатиніну та його кліренсу не перевищували норму та не відрізнялись у групах (87,00 (IQR: 78,00-101,75) мкмоль/л та 80,00 (IQR: 66,75-96,00) мл/хв відповідно). Рівень сечової кислоти становив 419,50 (IQR: 360,25-512,75) мкмоль/л, що перевищувало нормальні значення і свідчило про наявність гіперурикемії у досліджуваних пацієнтів. Показники пуринового обміну у досліджуваних хворих по групах представлені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Показники пуринового обміну у досліджуваних хворих

Показник	I група		II група		III група		IV група	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Креатинін крові, мкмоль/л	84,00	76,00-97,00	84,00	75,00-99,25	84,00	76,00-97,00	96,50	86,00-118,5
Кліренс креатиніну мл/хв	77,00	63,75-92,25	91,00	69,75-102,75	77,00	63,75-92,25	79,50	66,50-108,0
Сечова кислота, мкмоль/л	415,5	347,0-452,5	404,0	292,25-533,00	415,5	347,0-452,5	464,5	393,0-578,0

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

І хоча рівень сечової кислоти перевищував 360 мкмоль/л, статистично між групами не відрізнявся. Розподіл хворих за значенням рівня сечової кислоти у групах наведений у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Розподіл спостережень у групах залежно від рівня сечової кислоти

Рівень сечової кислоти	Кількість хворих, n			
	I група	II група	III група	IV група
Рівень сечової кислоти < 360 мкмоль/л	19	11	4	-
Рівень сечової кислоти > 360 мкмоль/л	35	21	12	30

Як бачимо, всі чотири групи були співставні за лабораторними показниками та суттєво не відрізнялись між собою.

Серед супутньої патології у досліджуваних хворих було діагностовано артеріальну гіпертензію у $93 \pm 2,22\%$ чоловік, ішемічну хворобу серця у $82 \pm 3,34\%$ випадків. Відмічена висока частота СКХ та мікронефролітіазу - $79 \pm 3,55\%$, що можливо пов'язано з наявністю гіперурикемії у переважній більшості ($74 \pm 3,82\%$) обстежених пацієнтів. У $69 \pm 4,03\%$ ($n=91$) випадків відмічалось поєднання декількох коморбідних захворювань. Розподіл супутньої патології представлений на рисунку 2.1.



Рис. 2.1 Розподіл супутньої патології у досліджуваних хворих.

Гіперурикемія є одним із компонентів метаболічного синдрому. Наявність його діагностували на підставі критеріїв, що рекомендовані Міжнародною діабетологічною федерацією (IDF, 2005), а саме [15]: ожиріння центрального типу, визначеного за об'ємом талії у сантиметрах, з урахуванням специфіки для різних етнічних груп: європейці: ≥ 94 см — у чоловіків, ≥ 80 см — у жінок, плюс наявність будь-яких двох факторів з чотирьох перерахованих: підвищений рівень тригліцеридів ($\geq 1,7$ ммоль/л, або 150 мг/дл); знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності ($< 1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) — у чоловіків, $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) — у жінок); артеріальна гіпертензія (рівень систолічного артеріального тиску ≥ 130 мм рт. ст. або рівень діастолічного артеріального тиску ≥ 85 мм рт. ст.) або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої артеріальної гіпертензії; підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або раніше діагностований цукровий діабет II типу. Метаболічний синдром виявлений у $50,8 \pm 4,35\%$ ($n=67$) обстежених хворих.

102 пацієнти, які страждали на остеоартроз характеризувались кількістю уражених суглобів, рентгенологічною стадією та функціональною здатністю хворого. Більш детально проаналізувавши характер ураження опорно – рухового апарату, можна відмітити, що обстежені пацієнти мали переважно II рентгенологічну стадію і функціональну недостатність II ст. та ураження 2-х суглобів, тобто олігоартроз (табл. 2.7).

При включенні пацієнтів в дослідження пацієнти скаржились на наявність больового синдрому переважно у колінних суглобах, рідше кульшових, гомілково-ступневих, плечових, ліктьових, суглобах кистей. Біль турбував в суглобах в кінці робочого дня або в нічний час, супроводжувався обмеженням активних і пасивних рухів у суглобах, відчуттям скутості, посилювався в положенні стоячи, після фізичного навантаження. Більшість хворих відмічали, що важче спускатися сходами, ніж підійматися. При фізикальному обстеженні виявляли: при огляді - кульгавість, деформацію

суглобів, при пальпації - суглобову крепітацію та симптом «хрусту» в уражених суглобах.

Таблиця 2.7

Клінічна характеристика хворих на остеоартроз

Показник	Кількість хворих	Відсоток, %	Похибка, m
Всього	102	100	-
чоловіків	14	14	3,44
жінок	88	86	3,44
Суглобовий синдром			
моноартроз	3	3	1,69
олігоартроз	64	63	4,78
поліартроз	35	34	4,69
Рентгенологічна стадія хвороби			
I	7	7	2,53
II	74	72	4,45
III	21	21	4,03
IV	0	0	0
Функціональна недостатність			
0 ст.	0	0	0
I ст.	7	7	2,53
II ст.	78	76	4,23
III ст.	17	17	3,72

Аналізуючи локалізацію ураження суглобів, можна відмітити, що всі обстежені пацієнти мали ураження колінних суглобів, тобто гонартроз. Проте у 34±4,69% спостерігався поліостеоартроз, тобто не лише ізольоване ураження колінних суглобів, а поєднання гонартрозу з остеоартрозом іншої

локалізації. Так у $32,3 \pm 4,63\%$, крім гонартрозу спостерігався коксартроз, ураження суглобів кисті - у $13,7 \pm 3,40\%$ пацієнтів. Локалізація ураження суглобів при остеоартрозі наведена в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Частота ураження суглобів у хворих на остеоартроз

Суглоб	Кількість хворих		
	абсолютне число	відсоток	похибка
Колінний	102	100	-
Колінний + Кульшовий	33	32,3	4,63
Колінний + Гомілковоступневий	18	17,6	3,77
Колінний + Суглоби кисті	14	13,7	3,40
Колінний + Плечовий	11	10,8	3,07
Колінний + Ліктьовий	6	5,9	2,33

Серед етіологічних чинників виникнення остеоартрозу колінних суглобів найбільшу питому вагу мали надмірна маса тіла (при ІМТ більше $24,9 \text{ кг/м}^2$) – $89,2 \pm 3,07\%$ ($n=91$), травматичне пошкодження в анамнезі – $48,1 \pm 4,95\%$ ($n=49$), спадковість – $21,2 \pm 4,05\%$ ($n=23$), тривале статичне навантаження - $47,1 \pm 4,94\%$ ($n=48$), професійні шкідливості – $27,5 \pm 4,42\%$ ($n=28$). Понад $10,7 \pm 3,06\%$ ($n=11$) пацієнтів причину захворювання уточнити не змогли. У $50,9 \pm 4,95\%$ ($n=51$) пацієнтів відмічалось поєднання декількох етіологічних чинників.

У переважної більшості пацієнтів відмічався виражений больовий синдром. На початку дослідження серед усіх пацієнтів середнє значення болю за ВАШ у спокої склало 42,00 (IQR: 40,00-52,00) мм, при ходьбі – 58,00 (IQR: 54,00-63,25) мм (табл. 2.9).

Рівень болю у спокої і при рухах за індексом WOMAC становив 238,00 (IQR: 222,00-274,00) мм. Показники болю за ВАШ у спокої і при ходьбі, а також за індексом WOMAC в трьох групах досліджених достовірно не відрізнялися.

Таблиця 2.9

Виразність больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою у хворих на остеоартроз на початку дослідження у групах

Група	Виразність болю за ВАШ, мм (0-100)			
	в спокої		при ходьбі	
	Me	IQR	Me	IQR
I група	42,00	39,75-50,50	56,00	52,00-64,00
II група	42,00	40,00-49,50	58,00	54,25-62,75
III група	48,00	44,50-54,00	58,00	56,00-61,50

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Показник обмеження рухів за індексом WOMAC в групах досліджуваних на початку спостереження становив в середньому 114,00 (IQR: 95,50-138,00) мм, показник обмеження у виконанні щоденної діяльності – 751,00 (IQR: 679,25-861,00) мм. Сумарний показник індексу WOMAC в середньому склав 1123,50 (IQR: 988,25-1260,00) мм (табл. 2.10).

Індекс Лекена до початку лікування становив в середньому 10,00 (IQR: 8,75-12,00) балів, що відповідало важкому перебігу захворювання.

Достовірних відмінностей між показниками індексів Лекена та WOMAC в групах не спостерігалось.

Таблиця 2.10

Показники індексу WOMAC на початку дослідження по групах у хворих на остеоартроз

Група	Розділ А (Біль у спокої і при рухах, мм) (0-500)		Розділ Б (Обмеження рухливості, мм) (0-200)		Розділ В (Обмеження у виконанні щоденної діяльності, мм) (0-1700)		Сумарний показник анкети WOMAC, мм (0-2400)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
I група	238	217,25-287,75	114	92,00-134,25	765,5	612,00-902,75	1115,5	920,00-1312,25
II група	243	225-272,7	116	96-140,2	751	737,75-785,5	1127,0	1082,5-1207,25
III група	226	192-258	114	95-134	748	576-968,25	1119,5	874,25-1325,5

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Хоча за сучасними критеріями ACR не виділяють ураження суглобів за рентгенологічними змінами, в нашій роботі були враховані рентгенологічні стадії остеоартрозу. У дослідження були включені пацієнти із остеоартрозом колінних суглобів I, II та III рентгенологічної стадії за Kellgren–Lawrence. За даною класифікацією $7 \pm 2,53\%$ пацієнтів мали першу, $72 \pm 4,45\%$ хворих мали другу і $21 \pm 4,03\%$ – третю рентгенологічну стадію остеоартрозу. Розподіл спостережень за рентгенологічними стадіями у групах наведений у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

Розподіл спостережень за рентгенологічними стадіями по групах

Показник	Кількість хворих, n		
	I група	II група	III група
I рентгенологічна стадія	4	3	0
II рентгенологічна стадія	38	22	14
III рентгенологічна стадія	12	7	2

Показники болю та функціонального стану пацієнтів свідчать, що хворі, які брали участь у дослідженні, мали важкий перебіг остеоартрозу.

На початку дослідження 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 та перевищував норму. Тобто більшість пацієнтів з остеоартрозом мали гіперурикемію.

Середній рівень ШОЕ склав 15,00 (IQR: 9,00- 23,25) мм/год, рівень СРБ – 6,00 (IQR: 4,00-9,00) мг/л.

Серед імунологічних показників виявлено підвищений рівень IL-1 19,00 (IQR: 13,99-24,65) пг/мл (в порівнянні з референтними величинами 2–11 пг/мл) та знижений рівень IGF-1 -36,50 (IQR: 22,00-61,75) нг/мл (нормальні значення 150 – 350 нг/мл). Ідентична динаміка прозапальних цитокінів (IL-1 β) та показників запалення (СРБ та ШОЕ) свідчить про їх співставність та про наявність значного кореляційного зв'язку між цими показниками. Дані результати можуть свідчити про наявність запального процесу у пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією. А знижений рівень IGF-1 – про недостатність процесів репарації в організмі. Середній рівень NO 3,69 (IQR: 3,00-4,09) мкмоль/л перебував в межах норми (1,80 - 4,80 мкмоль/л). Індекс активності запалення не перевищував 1, що свідчить про нормальний баланс

цитокінів, і становив 0,68 (IQR: 0,37-1,42). Розподіл спостережень за імунологічними показниками по групах представлений в таблиці 2.12.

Таблиця 2.12

**Імунологічні показники на початку дослідження по групах у хворих на
остеоартроз**

Показник	І група		ІІ група		ІІІ група	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
IL-1, пг/мл	19,47	15,22- 23,81	20,00	11,50- 26,52	19,00	14,00- 26,73
NO, мкмоль/л	4,09	3,00- 4,19	3,00	2,05- 4,00	3,11	3,00- 4,00
IGF-1,нг/мл	38,00	22,00- 57,50	33,93	13,50- 69,55	38,78	33,67- 52,53
Індекс активності запалення	0,74	0,39- 1,23	0,72	0,35- 2,11	0,68	0,48- 0,86

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

30 пацієнтів, які страждали лише на гіперурикемію увійшли до IV групи. Групу склали 14 жінок і 16 чоловіків, у віці від 30 до 77 років. Від 30-44 років було 3 хворих, 45-59 – 15 чоловік, 60 і старше – 12 хворих. Тривалість захворювання була 5,00 (IQR: 2,75-7,25) років (менше 3 років – 9 чоловік, від 4-7 років – 14 пацієнтів, понад 8 років - 7 чоловік).

Пацієнти 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). Мікронефролітіаз (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. Інші показники пуринового обміну - середній рівень креатиніну 96,50 (IQR: 86,00-118,50) мкмоль/л та його кліренсу 79,50 (IQR: 66,50-108,00) мл/хв, а також рівень сечовини 7,00 (IQR: 5,75-9,00) ммоль/л перебували в межах нормальних значень і не відрізнялись від інших груп.

Аналіз даних клінічних, лабораторних та інструментальних показників на початку дослідження не виявив суттєвої достовірної різниці між хворими у чотирьох групах.

Контрольне обстеження хворих проводилось протягом року кожні три місяці. Для оцінки безпечності препаратів через чотири тижні після початку їх прийому усі хворі пройшли клініко-лабораторне обстеження. Істотних змін у результатах досліджень не виявлено, тому хворі продовжили лікування препаратами під подальшим динамічним спостереженням.

2.2. Методи дослідження

Відповідно до мети та задач дисертаційної роботи, було проведено комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. При включенні пацієнта до дослідження, проводилось його детальне клінічне обстеження. Обов'язково враховувалися скарги хворого, наявність та інтенсивність больового синдрому, обмеження рухів (скутість), обмеження у виконанні щоденної діяльності, ступінь порушення функції суглобів. З анамнезу визначалась тривалість захворювання, динаміка та прогресування суглобового синдрому, терапія та її ефективність у даного конкретного хворого, наявність побічних ефектів терапії. 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.

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Діагноз остеоартроз колінних суглобів, що відповідає критеріям ACR, 1986 рік, EULAR 2010 рік [37, 221].
2. Підвищений рівень сечової кислоти в крові (за даними біохімічного аналізу крові) та / або уратурія (за даними лабораторного дослідження сечі) і наявність конкрементів у нирках (за даними УЗД нирок).
3. Чоловіки та жінки, будь-якої раси, в віці 30-80 років.
4. До початку дослідження пацієнти страждали від больових відчуттів не менше 15 з 30 днів, а загальні симптоми захворювання відмічались протягом не менше півроку.
5. Рентгенологічне підтвердження діагнозу остеоартроз (стадія за Келгреном-Лоуренсом I-III).
6. Оцінка за шкалою ВАШ 40 мм і більше при ходьбі.
7. Індекс Лекена від 4 балів.
8. Супутні захворювання: артеріальна гіпертензія I-III ступеня (сistolічний АТ >140 мм.рт.ст., діастолічний АТ > 90 мм.рт.ст.), ІХС: стенокардія напруги I-III ФК, цукровий діабет II типу.
9. Доза гіпотензивних та цукрознижуючих препаратів повинна бути незмінною протягом всього дослідження, тривалість прийому на момент включення в дослідження повинна складати не менше 3 місяців. Пацієнти, які не приймають на момент первинного огляду препарати вказаних груп, також можуть бути включені в дослідження.

Критерії невключення:

1. Гіперчутливість до досліджуваного препарата.
2. Одночасне застосування інших хондропротекторів.
3. Супутні захворювання: загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання органів кровотворення, тяжкі

інфекційні захворювання, вірусні гепатити, печінкова, ниркова недостатність, клінічно значимі стадії серцево-легеневої недостатності.

4. Наявність злоякісних новоутворень.
5. Недієздатність або обмежена дієздатність.
6. Участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Критерії виключення :

1. Невиконання рекомендацій по прийому досліджуваних препаратів.
2. Самовільне, передчасне переривання курсу лікування.
3. Несвоєчасне проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Всім хворим до початку лікування і через 3 і 6 місяців терапії проводилися традиційні клінічні методи дослідження, що включали збір сімейного та індивідуального анамнезу. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. ІМТ 25,0-30,0 кг/м² розцінювали як надлишкова маса тіла, 30,0-35,0 кг/м² - 1-й ступінь ожиріння, 35-40,0 кг/м² - 2-й ступінь ожиріння, більше 40,0 кг/м² - 3-й ступінь ожиріння.

Інтенсивність суглобового синдрому оцінювалася за наступними параметрами: біль у спокої (0 - 10 см за ВАШ), біль при русі (0 – 10 см за ВАШ), індекс WOMAC, індекс Лекенса.

ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS, візуальна аналогова шкала) – являє собою пластинку довжиною 10 см (100 мм), яка складається з двох частин: рухомої та нерухомої. На ній з однієї сторони хворий відмічає ступінь інтенсивності болю (немає болю, слабкий, помірний, сильний, дуже сильний). Використовують вертикальну рухому частину шкали. На зворотній частині пластинки відображений еквівалент інтенсивності болю в см (мм) необхідний для оцінки результатів дослідження. Шкала визначає рівень сили болю пацієнта [86,94,212].

З метою оцінки тяжкості остеоартрозу колінного або кульшового суглоба сьогодні загальноприйнятим є використання альгофункціонального індексу

Лекена - опитувального листа для самостійного заповнення хворим, питання якого розподілені на три групи: біль або дискомфорт, максимальна дистанція ходьби та повсякденна активність. Бальну оцінку кожного питання (біль у спокої та при ходьбі - 5 питань, максимальної відстані, що можна пройти – 1 питання, повсякденної активності – 4 питання) підсумовують та встановлюють важкість захворювання: легкий ОА – 1-4, помірний ОА – 5-7, тяжкий ОА – 8-10, дуже тяжкий ОА – 11-12, вкрай тяжкий >12 балів [42,114]. Зразок опитувального листа індексу Лекена наведений в додатку А.

Іншим засобом оцінки суглобового статусу хворих на остеоартроз, а також ефективності проведених лікувальних заходів є розрахунок індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Зазначений тест складається із 24 запитань, що характеризують інтенсивність болю (5 запитань), скутість (2 запитання) і функціональну активність (17 запитань). Кожне запитання представлене у вигляді горизонтальної прямої довжиною 10 см (0 – відсутність симптомів, 10 – максимально виражені симптоми). Під час опитування респондент відмічає інтенсивність того чи іншого симптому на зазначеній прямій. Значення індексу WOMAC розраховується як сума відповідей на вищевказані запитання, а в подальшому корегується з урахуванням масштабного коефіцієнта. Шкала WOMAC доступна у вигляді Лайкерт-типу (5ти-бальна) та у форматі візуальної аналогової шкали (100 мм). За версією шкали Лайкерт-типу, бали підсумовуються для елементів у кожній підшкалі, з наступними можливими діапазонами: біль = 0-20, скутість = 0-8, функціональна активність = 0-68. У версії візуальної аналогової шкали використовується лінійка для вимірювання відстані (в мм). Для кожного елемента, можливий діапазон балів: 0-100. В результаті підрахунку можна отримати наступні значення: біль = 0-500, скутість = 0-200, функціональна активність = 0-1700. Це один з найбільш широко використовуваних опитувальників для визначення симптомів пов'язаних з ураженням нижніх кінцівок. Він був вивчений

протягом майже 30 років в самих різних варіантах і групах пацієнтів, та має багаті дані про його корисність, валідність та надійність. Тому не дивно, що останнім часом розглядається можливість та придатність його застосування через комп'ютер та мобільний телефон [45,182,204]. Зразок опитувального листа індексу WOMAC наведений в додатку Б.

Крім того, у пацієнтів підраховували кількість загострень остеоартрозу та середню кількість днів прийому нестероїдних протизапальних препаратів за весь період спостереження.

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). Проводились методом твердофазної ферментної аглютинації, використовуючи набори реагентів згідно інструкції, яка прикладалась до діагностичних наборів. Імуноферментний аналіз (ІФА, Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) - лабораторний імунологічний метод якісного або кількісного визначення різних сполук, макромолекул, вірусів та іншого, в основі якого лежить специфічна реакція антиген-антитіло. Виявлення утвореного комплексу проводять з використанням ферменту в якості мітки для реєстрації сигналу. Для визначення цитокінів використовували сироватку крові хворих, попередньо заморожену до -70°C для наступного одномоментного визначення рівнів цитокінів у всіх пацієнтів. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі Lab-line – 100 (WestMedica, Австрія). За норму вважали : TNF- α - 0–12,5 пг/мл, IL-1 - 2–11 пг/мл, TGF- β - 55,79–90,07 пг/мл, IGF-1-150 – 350 нг/мл. Для аналізу стану обміну NO вивчали вміст у крові обстежених хворих рівня нітритів, як кінцевого продукта метаболізму оксиду азота за допомогою реактиву Гріса відповідно до методу [8]. За норму вважали- NO - 1,80 - 4,80 мкмоль/л.

Розраховували індекс активності запалення, як співвідношення прозапальних цитокінів до протизапальних [215]. При значеннях індексу ≤ 1

вважали оптимальний баланс цитокінів, при індексу ≥ 1 , його порушення (посилення запальних процесів).

Визначення концентрації гомоцистеїна в крові проводили за допомогою набору реактивів «DIALAB», Австрія, холестерину -«HUMAN», Німеччина, сечової кислоти – «Філіст-Діагностика», Україна. За норму вважали: гомоцистеїн - 5 -15 мкмоль/л, холестерин < 5,70 ммоль/л, сечова кислота -200-360 мкмоль/л у чоловіків та 160-320 мкмоль/л у жінок.

Кліренс креатиніну визначали за формулою Кокрофта –Голта [58,64,176,208]:

$KK(\text{кліренс креатиніну}) = (\text{константа} * (140 - \text{вік(роки)}) * \text{масу тіла(кг)}) / \text{креатинін крові (мкмоль/л)}$), де константа 1,23 для чоловіків та 1,04 для жінок.

Для чоловіків норма –100-150 мл/хв, для жінок – 85-130 мл/хв.

pH сечі визначали за допомогою лакмусового теста. Індикаторну паперову смужку опускали у свіжу сечу. Потім порівнювали колір вологої смужки з діаграмою кольору і визначали відповідне значення pH.

Для визначення концентрації сечової кислоти в сечі, сечу збирали протягом доби. Після чого відбирали 30 — 50 мл в окремий контейнер. Рівень сечової кислоти в сечі визначали за допомогою набору реактивів «Філіст-Діагностика», Україна, враховуючи кількість сечі за добу. За норму вважали 1,48- 4,43 ммоль/добу.

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), ревматоїдного фактора експрес-методом. Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени натще (після 12 годинного голодування), за день до дослідження пацієнти утримувались від вживання алкогольних напоїв, кави соку, жирної їжі. Всі біохімічні дослідження проводили до початку лікування і через 6 місяців терапії.

Для визначення СРБ використовували набір реагентів, який призначається для кількісного визначення С – реактивного білка у сироватці крові пацієнта. Рівень СРБ визначався до 5 мг/л – як низький, вище 5 мг/л – підвищений. Крім того, проводилось визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Це лабораторний показник крові, який відображає співвідношення білкових фракцій плазми, яке вважається непрямою ознакою запального процесу. Визначення ШОЕ проводилось методом Панченка.

Всім пацієнтам на початку спостереження 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, 1999 р.). Метод вирізняється доступністю, простотою, економічністю і достатньою інформативністю [21, 31, 197]. Рентгенографія колінного суглоба виконувалася в положенні пацієнта стоячи без навантаження на досліджуваний суглоб і невеликому згинанні в колінному суглобі на 30°. У цьому положенні суглоб знаходиться під функціональним навантаженням, гарантується, що поверхні суглоба добре видно, забезпечується більш точна оцінка хрящової тканини, ніж у тому випадку, коли хворому проводиться дослідження в положенні лежачи. Кут нахилу рентгенівського променя по відношенню до горизонтальної площини повинен становити 10°, що забезпечує його проходження паралельно площині суглобової щілини [31].

Основні рентгенографічні ознаки остеоартрозу це звуження суглобової щілини, субхондральний остеосклероз та остеофіти. Звуження суглобової щілини – найважливіший рентгенологічний симптом. Рентгенологічна суглобова щілина в різних відділах суглоба має різну ширину, відповідно до рекомендацій її треба вимірювати у найвужчому місці. Субхондральний остеосклероз – ущільнення кісткової тканини розташованої під суглобовим хрящем. Цей симптом виявляється, як правило, в пізніх стадіях, тоді коли

суглобова щілина значно звужена. Остеофіти – обмежені патологічні кісткові нарости різної форми та розмірів на краях суглобових поверхонь кісток.

Стадію ураження визначали за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence (1957) [101]:

0 стадія — відсутність рентгенологічних ознак;

I стадія — незначне звуження суглобової щілини, нерівномірність суглобової щілини;

II стадія — звуження суглобової щілини менше ніж на 50%, її нерівномірність, ділянки субхондрального остеосклерозу, поодинокі вогнища остеопорозу, поодинокі остеофіти;

III стадія — звуження суглобової щілини більше ніж на 50%, її виражена нерівномірність, виражений субхондральний остеосклероз, численні вогнища остеопорозу, множинні, але невеликі остеофіти, наявність незначної деформації епіфізів;

IV стадія — значне звуження суглобової щілини аж до її зникнення, великі ділянки остеосклерозу в зонах навантаження, розлитий остеопороз, наявність кистовидних порожнин, масивні остеофіти та значна деформація епіфізів.

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, 2003 р.) з використанням конвексного датчика UST-987 (діапазон частот: 5-10 MHz). Оцінювались розміри, ехогенність, ехоструктура нирок, структура чашково-мискового комплексу, наявність конкрементів. Конкременти були розподілені за розміром від 2 до 4 мм, 4,5-6 мм, 6 - 10 мм, 11-20 мм, більше 20 мм. За мікронефролітіаз вважали конкременти розміром менше 6 мм [82].

Артеріальний тиск вимірювався механічним тонометром МТ-10 (Medical Technology Products, США, 2010 р.) однією і тією ж особою протягом всього

дослідження аускультативним методом на одній і тій же руці. Тиск вимірювалося у пацієнта в положенні сидячи і стоячи з інтервалом 5 хвилин. Артеріальний тиск реєструвався у вигляді середнього значення за результатами трьох вимірювань. Три вимірювання АТ в положенні сидячи виконувалися з інтервалом по дві хвилини між вимірюваннями.

2.3 Схема застосування лікарських комплексів

Оскільки більшість обстежених пацієнтів мали гонартроз II рентгенологічної стадії для терапії призначали хондроїтин сульфат згідно алгоритму лікування пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопороза та остеоартроза) 2014 року [52] або діацереїн, як інгібітор ІЛ-1, так як результати нашого дослідження продемонстрували підвищену концентрацію прозапальних цитокінів та показників запалення у хворих на остеоартроз з гіперурикемією. При вираженому больовому синдромі пацієнти приймали НПЗП за потребою, курсом не більше 14 днів, при необхідності проведений курс терапії НПЗП повторювали з інтервалом не менше 2 тижнів. Пацієнтам, які мали мікронефролітіаз та невисокі показники екскреції сечової кислоти з сечею, призначали цитратний комплекс. Всім пацієнтам досліджуваних груп з порушенням пуринового обміну рекомендували дотримуватись дієти, кинути палити, за можливості – розширити режим фізичних навантажень, нормалізувати масу тіла.

Пацієнти в залежності від призначеної терапії були розділені на чотири групи. Пацієнти I групи приймали діацереїн («ФЛЕКЦЕРИН», ПАТ «Київський вітамінний завод» номер реєстраційного посвідчення UA/12618/01/01) в дозі 50 мг двічі на добу протягом 6 місяців. Лікування починали половиною звичайної дози (тобто 50 мг/добу) протягом перших двох тижнів та припиняли застосування діацереїну у разі розвитку діареї.

Пацієнти II групи приймали хондроїтин сульфат («СТРУКТУМ», Pierre Fabre Medicament, номер реєстраційного посвідчення P.01.03/05713) 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-гідроксидний комплекс.

Пацієнти IV групи приймали калій-натрій-гідроксидний комплекс («УРАЛИТ-У» (Uralyt-U) номер реєстраційного посвідчення АТС G04B). Препарат застосовували по 3 мірні ложки (5 - 7,5 г гранул, що еквівалентно 44 - 66 ммоль) на добу в три прийоми, після їжі протягом 1 місяця. Регулярно перевіряли рівні цитрата та значення рН сечі, та відповідно цьому встановлювали індивідуальну дозу.

2.4. Статистична обробка даних

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли тестом Колмогорова-Смірнова. Оскільки отримані в результаті клінічного дослідження дані, мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, ми використовували непараметричні методи статистики. Для опису даних використовували медіану та міжквартильний інтервал (Me, IQR), при нормальному розподілі середнє арифметичне значення та стандартну похибку ($M \pm m$), частоту та стандартна похибку ($P \pm m$). Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера „Microsoft Excel 2007” (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та обробки даних „STATISTICA® 6.0” (StatSoft Inc., США), „ SPSS Statistics 20” (IBM, США). Вірогідність різниці визначали з перевіркою „нульової гіпотези”, за допомогою методів непараметричної статистики U-критерій Мана — Уїтні (для незалежних груп) та критерій Вілкоксона (для залежних груп). При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними. 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% довірчий інтервал (CI) [26,27].

Дані, наведені у цьому розділі, опубліковані у статті:

1. 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.*

2. 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, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

3. 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.*

4. 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.*

5. 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.

6. 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.*

7. 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.*

8. 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.*

9. 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.

10. 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.

11. 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.*

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СУГЛОБОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЮ

Вивчення зв'язку між гіперурикемією та остеоартрозом, викликає інтерес у медичній спільноті. Клінічним проявам остеоартрозу присвячена величезна кількість публікацій, але особливостям його перебігу при супутній гіперурикемії у вітчизняній літературі приділялося мало уваги. Це, на наш погляд, обумовлено тим, що в світі проведено не так багато досліджень з саме цього аспекту проблеми, а ті що були проведені, мають різні результати. Наявні у літературі дані про поширеність гіперурикемії серед хворих на остеоартроз значно варіюють. За нашими даними обстеження 102 хворих на остеоартроз I–III рентгенологічної стадії за Kellgren–Lawrence нормальний рівень сечової кислоти мали $33 \pm 4,66\%$ хворих, підвищений (>360 мкмоль/л) – $67 \pm 4,66\%$ пацієнтів. Тому, нами було проведено зіставлення показників рівня сечової кислоти і показників віку, статі, ІМТ, рівнів болю за ВАШ і WOMAC, тривалості скутості та обмеження повсякденної активності за WOMAC, індексу Лекена, рентгенологічної стадії, рівнів С-реактивного білку, ШОЕ, прозапальних цитокінів, індексу активності запалення у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією та без неї.

В дослідження було включено 102 пацієнти з остеоартрозом (88 жінок та 14 чоловіків) в віці від 35 до 80 років. Пацієнти в залежності від рівня сечової кислоти сироватки крові були розподілені на дві групи. I групу склали 34 пацієнти, які мали остеоартроз без гіперурикемії, середній вік 60,00 (IQR: 50,75-63,25) років, II групу – 68 чоловік, які мали остеоартроз та гіперурикемію (рівень сечової кислоти сироватки крові >360 мкмоль/л), середній вік 61,5 (IQR: 54,25-66,00) років. Загальна характеристика обстежених хворих представлена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика обстежених хворих

Показник	Група I (n=34)		Група II (n=68)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR		
вік, роки	60,00	50,75-63,25	61,5	54,25-66,00	958,5	0,160
Стать:					-	-
Чоловіки	4		10			
Жінки	30		58			
ІМТ	28,7	25,51-30,91	31,2	29,02-34,41	679,5	0,001
Тривалість ОА, роки	5,00	4,00-7,25	6,00	4,00-10,00	832,5	0,061
Сечова кислота, мкмоль/л	309,5	267,75- 352,00	450,00	411,25- 558,75	0,001	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Серед отриманих даних слід зазначити підвищення ІМТ (більше 24,9 кг/м²) у хворих як I та II групи. Проте ІМТ був статистично достовірно вищим ($p < 0,001$) у другій групі, тобто в той час як пацієнти першої групи мали лише надлишкову масу тіла (28,7 (IQR: 25,51-30,91) кг/м²), у хворих II групи спостерігалось ожиріння 1-го ступеня (31,2 (IQR: 29,02-34,41) кг/м²).

Обидві групи були співставні за загальноклінічними показниками, такими як глюкоза крові, холестерин, білірубін, креатинін, печінкові маркери та статистично не відрізнялись між собою (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Загальноклінічні показники

Показник	Група I (n=34)		Група II (n=68)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимос ті, p*
	Me	IQR	Me	IQR		
Білірубін, мкмоль/л	16,3	12,2-17,0	14,3	11,7-16,8	1006,00	0,287
Креатинін, мкмоль/л	81,00	72,00-93,00	86,50	78,50-100	900,00	0,069
АлАТ	0,12	0,10-0,13	0,12	0,10-0,14	1000,5	0,265
АсАТ	0,12	0,10- 0,13	0,12	0,10-0,14	1085,5	0,615
Холестерин, ммоль/л	5,25	4,68-5,8	5,6	4,8-6,4	963,00	0,170
Глюкоза, ммоль/л	5,0	4,50-5,93	5,4	4,9-5,95	936,00	0,144

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

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 ОА, 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 – $9 \pm 4,91\%$ (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл хворих на остеоартроз і гіперурикемію за рентгенологічною стадією

Рентгенологічна стадія хвороби	Пацієнти					
	Група I (n=34)			Група II (n=68)		
	абс. число	%	похибка	абс.число	%	похибка
I	7	21	6,99	-	-	-
II	24	70	7,86	50	74	5,32
III	3	9	4,91	18	26	5,32
Разом	34	100	-	68	100	-

Більш детально проаналізувавши характер ураження опорно – рухового апарату, в обох групах можна відмітити переважання олігоартрозного ураження ($82\pm 6,59\%$ та $53\pm 6,05\%$ відповідно). У хворих з гіперурикемією було відмічено більш частіше виникнення поліостеоартрозу ($47\pm 6,05\%$), в порівнянні з пацієнтами без гіперурикемії ($9\pm 4,91\%$).Monoартроз спостерігався у невеликого відсотка ($9\pm 4,91\%$) першої групи, в той час в другій групі моноартрозу зовсім не спостерігалось (рис. 3.1).



Рис. 3.1 Прояви моноартрозу, олігоартрозу, поліартрозу в обстежених групах

Було виявлено відмінності у клінічній картині остеоартрозу у хворих із супутньою гіперурикемією. Спостерігався достовірно більш виражений більовий синдром. Так, 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 ОА 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)) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники артрологічного статусу у обстежених хворих

Показник	Група I (n=34)		Група II (n=68)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимо сті, p*
	Me	IQR	Me	IQR		
ВАШ, мм (0-100)	54,00	48,00- 58,00	60,00	56,00- 65,75	553,5	0,001
Індекс Лекена, бали (0-25)	9,00	7,75- 11,25	11,00	10,00- 12,00	729,00	0,002
WOMAC (біль), мм (0-500)	227,50	197,50- 246,00	244,50	225,00- 283,75	783,500	0,008
WOMAC (скутість), мм (0-200)	101,00	86,00- 122,00	118,00	106,50- 139,50	857,500	0,034
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	734,00	589,00- 754,25	773,00	730,25- 931,75	630,000	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

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 % (табл. 3.4). 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 (рис. 3.2).

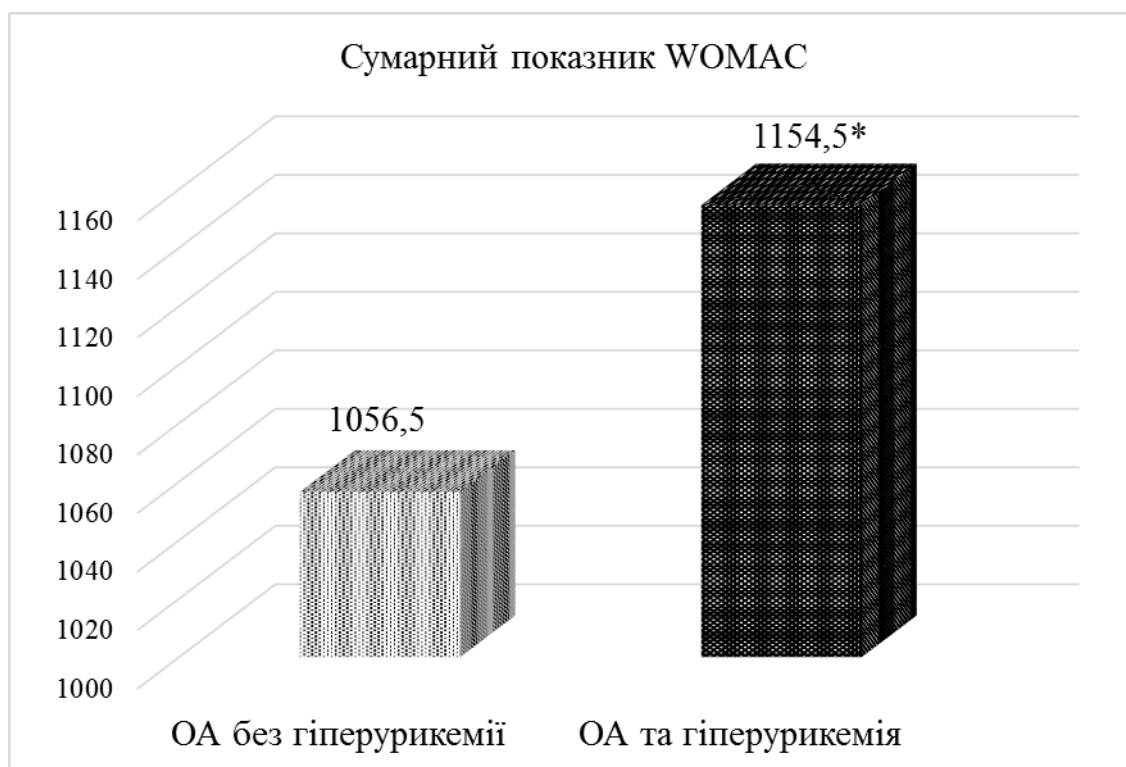


Рис. 3.2 Сумарний індекс WOMAC в обстежених групах

Примітки: *- $p<0,001$ в порівнянні між групами пацієнтів на ОА з гіперурикемією та без.

В першій групі рівень ШОЕ не перевищував норму та складав 12,00 (IQR: 8,00-21,00) мм/год, в той час, як у другій групі - був вищий ніж у першій - 15,00 (IQR: 10,00-23,75) мм/год, хоча і статистично недостовірно.

Слід відмітити, що СРБ в другій групі був значно вищий ($p < 0,001$) - 4,0 (IQR: 3,06-4,15) мг/л, в порівнянні з першою групою - 2,95 (IQR: 2,00-3,00) мг/л. Дані результати можуть свідчити про наявність більш вираженого запального процесу у пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією.

При дослідженні прозапальних цитокінів було виявлено підвищений рівень IL -1 у пацієнтів обох груп порівняно з референтними значеннями (IL - 1 - 2–11,2 пг/мл). Проте цей показник більше ніж в 1,5 був вищий у пацієнтів на ОА 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).

Ідентична динаміка прозапальних цитокінів (IL-1) та показників запалення (СРБ та ШОЕ) свідчить про їх співставність та про наявність більш вираженого запального процесу у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією.

Ще одним із важливих цитокінів, що приймає участь у метаболізмі хряща є IGF-1. IGF-1 сприяє проліферації і диференціюванню хондроцитів та гальмує апоптоз. Нами 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 ($p < 0,001$), що може пояснюватись більш вираженим зниженням процесів регенерації хрящової тканини у пацієнтів, які мали гіперурикемію (табл.3.5).

Співвідношення прозапальних показників до протизапальних (індекс активності запалення) в обох групах не перевищувало 1, проте у пацієнтів на остеоартроз із гіперурикемією все ж цей показник був статистично

достовірно вищим ($p < 0,05$) та наближався до 1. Що свідчить про більшу активність запального процесу у пацієнтів другої групи.

Таблиця 3.5

Імунологічні показники в обстежених групах

Показник	Група I (n=34)		Група II (n=68)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимос ті, p*
	Me	IQR	Me	IQR		
IL-1, пг/мл	13,95	10,75- 16,60	21,97	18,61- 26,73	428,5	0,001
NO, мкмоль/л	2,95	2,00- 3,00	4,0	3,06- 4,15	465,5	0,001
IGF-1, нг/мл	52,00	45,00- 69,21	33,76	15,00- 45,00	572,5	0,001
Індекс активності запалення, у.о.	0,33	0,27- 0,44	0,87	0,63- 2,34	315,00	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Наступним етапом нашого дослідження було проведення кореляційного аналізу з метою визначення взаємозв'язку остеоартрозу колінних суглобів та гіперурикемії у обстежуваних пацієнтів. В результаті проведеного кореляційного аналізу показників клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів з остеоартрозом було встановлено, що достовірного кореляційного зв'язку між рівнем сечової кислоти і віком хворих, тривалістю захворювання виявлено не було ($r < 0,2$). Був виявлений незначний кореляційний зв'язок показників рівня сечової кислоти та ІМТ ($r=0,341$, $p=0,03$), рентгенологічної стадії остеоартрозу ($r=0,341$, $p<0,001$) і кількості уражених суглобів ($r=0,397$, $p<0,001$). Наші дані аналізу свідчать про те, що розвиток гіперурикемії супроводжується ураженням більшої

кількості суглобів, посиленням важкості перебігу та прогресування остеоартрозу, яке спостерігається при рентгенологічному дослідженні.

Виявлений помірний кореляційний зв'язок показників рівня сечової кислоти та ВАШ при ходьбі ($r=0,492$, $p<0,001$) і незначний з індексом Лекена ($r=0,288$, $p=0,003$), болю ($r=0,209$, $p=0,035$) та обмеженням повсякденної активності ($r=0,220$, $p=0,026$) за індексом WOMAC. Результати аналізу свідчать про те, що підвищення рівня сечової кислоти вище 360 мкмоль/л супроводжується більш вираженим больовим синдромом та обмеженням повсякденної активності.

Також був виявлений незначний кореляційний зв'язок між рентгенологічною стадією остеоартрозу та тривалістю захворювання ($r=0,330$, $p=0,001$) та віком хворих ($r=0,273$, $p=0,006$). Ці дані кореляційного аналізу свідчать про вплив віку хворого та тривалості перебігу остеоартрозу на рентгенологічні ознаки та асоціацію остеоартрозу з похилим віком.

Виявлений в ході дослідження кореляційний зв'язок між індексом Лекена та показниками болю ($r=0,441$, $p<0,001$), скутості суглобів ($r=0,371$, $p<0,001$) і обмеження повсякденної діяльності за індексом WOMAC ($r = 0,461$, $p<0,001$) свідчить про співставність результатів цих альгофункціональних індексів та можливість використання одного з індексів в ході дослідження.

При дослідженні кореляційних зв'язків індексу активності запалення було виявлено, що він корелював з рентгенологічною стадією остеоартрозу ($r=0,236$, $p=0,017$), кількістю уражених суглобів ($r=0,323$, $p=0,001$), ВАШ при ходьбі ($r=0,348$, $p<0,001$), індексом Лекена ($r=0,4$, $p<0,001$), індексом WOMAC - біль ($r=0,207$, $p=0,037$), скутість ($r=0,347$, $p<0,001$) та обмеженням повсякденної активності ($r=0,261$, $p=0,008$). Що підтверджує вплив активності запального процесу на прогресування остеоартрозу.

Сильний кореляційний зв'язок було виявлено між показниками рівня сечової кислоти та рівнем СРБ ($r=0,770$, $p<0,001$), індексом активності запалення ($r=0,728$, $p<0,001$). Рівень сечової кислоти корелював з рівнем ІЛ-

1($r=0,539, p<0,001$), NO ($r=0,541, p<0,001$) та зворотно з рівнем IGF-1 ($r=-0,548, p<0,001$) (табл.3.6). Що свідчить про вплив рівня сечової кислоти на розвиток більш вираженого запального процесу у пацієнтів з остеоартрозом і гіперурикемією та зниження процесів регенерації хряща. Кореляційні зв'язки були виявлені між рівнями IL-1, NO, IGF-1, індексом активності запалення та рівнем СРБ, що свідчить про співставність цих показників. Не було виявлено взаємозв'язку між рівнем ШОЕ та рівнями IL-1, NO, IGF-1, СРБ та індексом активності запалення.

Таблиця 3.6

Кореляційні зв'язки між інтерлейкінами, рівнем сечової кислоти та маркерами запалення

Показники	СК	IL-1	NO	IGF-1	СРБ	ШОЕ	ІАЗ
СК	1	0, 539	0,541	- 0,548	0,770	0,039	0,728
IL-1	0, 539	1	0,392	-0,238	0,377	0,065	0,566
NO	0,541	0,392	1	-0,533	0,435	0,104	0,625
IGF-1	- 0,548	-0,238	-0,533	1	-0,413	-0,030	-0,893
СРБ	0,770	0,377	0,435	-0,413	1	0,075	0,611
ШОЕ	0,039	0,065	0,104	-0,030	0,075	1	0,069
ІАЗ	0,728	0,566	0,625	-0,893	0,611	0,069	1

При дослідженні кореляційних зв'язків окремо по групах було виявлено, що взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти та СРБ ($r=0,61, p<0,001$), IL-1 ($r=0,32, p=0,008$), індексом активності запалення ($r=0,58, p<0,001$) був сильніший у пацієнтів з гіперурикемією, ніж даних показників без неї (СРБ ($r=0,48, p<0,001$), IL-1 ($r=0,25, p<0,05$), індекс активності запалення ($r=0,39, p=0,024$)). А зв'язок між рівнем сечової кислоти та IGF-1, навпаки, був сильнішим у пацієнтів першої групи ($r=-0,53, p<0,001$), на відміну від другої ($r=-0,44, p<0,001$). Що може вказувати на зростання сили взаємозв'язку

факторів запалення з гіперурикемією при підвищенні рівня сечової кислоти, а ростових факторів при її зниженні.

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 ($\chi^2 = 14,7$; $RR=5,33$, 95% CI: 1,76 -16,18; $p<0,001$), прогресування рентгенологічної стадії більше другої в 3 рази ($\chi^2=4,32$; $RR=3,00$, 95% CI: 0,95-9,48; $p=0,04$), розвитку більш вираженого больового синдрому в 4 рази ($\chi^2 = 13,25$; $RR=4,13$, 95% CI: 1,59-10,69; $p<0,001$) та рівня СРБ більше 5 мг/л в 12 разів ($\chi^2 = 41,51$; $RR=12,5$, 95% CI: 3,23- 48,32; $p<0,001$), ніж у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Оцінка ризиків у пацієнтів з гіперурикемією

Показник	χ^2	Сила зв'язку, ϕ	Відносний ризик	
			Середнє значення	95% довірчий інтервал
Кількість уражених суглобів більше 3	14,70	0,38	5,33	1,76 - 16,18
Рентгенологічна стадія більше II	4,32	0,21	3,00	0,95-9,48
Біль за ВАШ більше 60 мм	13,25	0,36	4,13	1,59-10,69
Індекс Лекена більше 10 балів	8,68	0,29	2,17	1,19- 3,93
Рівень СРБ більше 5 мг/л	41,51	0,64	12,5	3,23- 48,32
Індекс активності запалення більше 1	15,3	0,39	7,5	1,9-29,5

Також, цікавим виявилось, що у пацієнтів з гіперурикемією ризик індексу активності запалення більше 1, тобто порушення балансу цитокінів

(посилення запальних процесів), був в 7,5 разів вищим ($\chi^2 = 15,3$; $RR=7,5$, 95% CI: 1,9-29,5; $p<0,001$), ніж у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти (табл. 3.7).

В результаті проведеного дослідження було виявлено, що пацієнти на ОА з гіперурикемією мали більш виражену рентгенологічну стадію, в порівнянні з пацієнтами на ОА без гіперурикемії. Для пацієнтів на ОА з гіперурикемією більш характерний поліостеоартроз та відсутність моноартрозу. Дані клінічного обстеження показали, що пацієнти на остеоартроз з гіперурикемією відрізнялися більш тяжким перебігом ОА, а саме вираженістю болю за ВАШ та WOMAC, більшими показниками індексу Лекена та обмеженістю функціональної активності за індексом WOMAC. Пацієнти на остеоартроз з гіперурикемією характеризувались наявністю більш вираженого запального процесу (за даними СРБ, NO, IL-1, індексу активності запалення) та зниження процесів регенерації хрящової тканини (за даними IGF-1). Був виявлений кореляційний зв'язок між показниками рівня сечової кислоти та ВАШ при ходьбі, індексом Лекена, рентгенологічної стадії остеоартрозу, кількості уражених суглобів, рівнем IL-1, NO, IGF-1 та сильний кореляційний зв'язок з рівнем СРБ та індексом активності запалення. При цьому сила взаємозв'язку факторів запалення з гіперурикемією зростала при підвищенні рівня сечової кислоти, а ростових факторів при її зниженні. У пацієнтів з гіперурикемією ризик ураження більше 3-х суглобів був в 5 разів, прогресування рентгенологічної стадії більше другої в 3 рази, розвитку більш вираженого больового синдрому в 4 рази, рівня СРБ більше 5 мг/л в 12 разів, ризик індексу активності запалення більше 1, тобто порушення балансу цитокінів (посилення запальних процесів), був в 7,5 разів вищим, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти. Тому, враховуючи отримані дані слід планувати диференційований підхід до лікування пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією.

Дані, наведені у цьому розділі, опубліковані у статті:

1. 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.*

2. 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.*

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІАЦЕРЕЇНУ ТА ЙОГО ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПУРИНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

4.1. Ефективність діацереїну у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

За останні роки остеоартроз розглядається, як запальний процес, в основі якого лежить продукція цитокінів, які запускають каскад запальної реакції, в результаті чого виникає пошкодження хрящової тканини. Серед симптоматичних препаратів повільної дії з можливою структурно-модифікуючою активністю (SYSADOA) є препарат, який діє як інгібітор IL-1 і його патологічних ефектів – діацереїн. Оскільки результати нашого дослідження продемонстрували підвищену концентрацію прозапальних цитокінів та показників запалення у обстежених пацієнтів, ми обрали саме цей препарат для лікування хворих на остеоартроз у першій групі.

З метою вивчення ефективності діацереїну у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією були оцінені результати дослідження за участю 54 хворих (49 жінок і 5 чоловіків), у віці від 30 до 75 років, I-III рентгенологічної стадії по Kellgren – Lawrence, які склали I групу дослідження. Тривалість захворювання у пацієнтів переважала від 5 до 10 років. Всі 54 пацієнти мали супутні захворювання, серед яких переважали гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця. Аналіз нашого матеріалу свідчить про ідентичність на початку дослідження всіх груп хворих за основними показниками, включаючи рівень сечової кислоти. Загальна характеристика обстежених пацієнтів представлена в таблиці 4.1.

Пацієнти цієї групи приймали діацереїн в дозі 50 мг двічі на добу протягом 6 місяців. Лікування починали половиною звичайної дози (тобто 50 мг/добу) протягом перших двох тижнів та припиняли застосування

діацереїну у разі розвитку діареї. З огляду на виражений больовий синдром, на початку лікування існувала необхідність призначення НПЗП, оскільки діацереїн має уповільнений початок дії, із симптоматичним поліпшенням через 2-4 тижнів від початку лікування і клінічно значущим покращенням через 4-6 тижнів.

Таблиця 4.1

Характеристика хворих, обстежених до лікування

Показник	Група
Кількість хворих	
із них:	54
чоловіки	5
жінки	49
Середній вік, роки	60,65±1,41
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	30,30±0,59
Тривалість захворювання, роки :	7,24±0,78
< 5 років	18
5-10 років	29
> 10 років	7
Кількість хворих, які мали стадію за Kellgren – Lawrence :	
I	4
II	38
III	12
Кількість хворих, які мають супутню патологію:	
гіпертонічна хвороба	52
ішемічна хвороба серця	44
цукровий діабет, тип II	11

Протягом дослідження було виявлено значний клінічний ефект діацереїну, що підтверджено клінічними показниками, рівнем болю за візуальною аналоговою шкалою, індексами Лекена та WOMAC, рівнями прозапальних цитокінів та показників запалення.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що до лікування інтенсивність больового синдрому у пацієнтів за шкалою ВАШ в середньому у спокої становила 42,00 (IQR: 39,75-50,50) мм, при ходьбі - 56,00 (IQR: 52,00-64,00) мм. Надалі при прийомі діацереїну спостерігалось поступове статистично достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому через 3 місяці за шкалою ВАШ у спокої 26,00 (23,50-32,00) мм ($p < 0,001$) та при ходьбі - 44,00 (IQR: 36,00-49,00) мм ($p < 0,001$). Через 6 місяців інтенсивність болю за шкалою ВАШ зменшилась майже в двічі – у спокої 24,00 (IQR: 18,00-28,00) мм ($p < 0,001$) та при ходьбі 24,00 (IQR: 22,00-32,00) мм ($p < 0,001$).

При оцінці альгофункціонального індексу Лекена, було виявлено його достовірне зниження: до початку дослідження індекс Лекена становив 10,00 (IQR: 8,00-12,00) балів, що відповідало важкому перебігу захворювання, через 3 місяці – 8,00 (IQR: 6,00-10,00) балів ($p < 0,001$), через 6 місяців - 5,00 (IQR: 4,00-7,00) балів ($p < 0,001$), тобто помірний ступінь важкості ОА. В цілому курс лікування сприяв зменшенню вираженості болю після стояння протягом 30 хвилин, збільшенню можливості хворих подолати максимальну дистанцію без болю, а також зменшення вираженості болю та дискомфорту при підйомі з положення сидячи згідно відповідей опитувального листа альгофункціонального індексу Лекена. Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією на фоні прийому діацереїну представлена в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

**Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у пацієнтів на фоні
прийому діацереїну**

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ у спокої, мм (0-100)	42,00	39,75- 50,50	26,00*	23,50- 32,00	24,00*	18,00- 28,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	56,00	52,00- 64,00	44,00*	36,00- 49,00	24,00*	22,00- 32,00
Індекс Лекена, бали (0-25)	10,00	8,00- 12,00	8,00*	6,00- 10,00	5,00*	4,00- 7,00

Примітки: *- $p < 0,001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Розраховали індекс WOMAC, який також достовірно зменшувався. Рівень болю за WOMAC на початку склав 238,00 (IQR: 217,25-287,75) мм, після 3 місяців - 186,00 (IQR: 125,00-202,25) мм ($p < 0,001$) та після 6 місяців – 130,50 (IQR: 98,00-168,50) мм ($p < 0,001$). Показник обмеження рухів в суглобі вранці та протягом дня за WOMAC на початку виявився 114,00 (IQR: 92,00-134,25) мм, після 3 місяців - 68,00 (IQR: 55,50-76,00) мм ($p < 0,001$) та після 6 місяців – 56,50 (IQR: 46,00-68,00) мм ($p < 0,001$). Показник обмеження повсякденної активності за WOMAC на початку склав 765,50 (IQR: 612,00-902,75) мм, після 3 місяців - 617,00 (IQR: 528,00-692,00) мм ($p < 0,001$) та після 6 місяців – 578,00 (IQR: 437,00-643,50) мм ($p < 0,001$). Таким чином, сумарний індекс WOMAC статистично достовірно знижувався ($p < 0,001$) з 1115,5 (IQR: 920,00-1312,25) мм до 852,00 (IQR: 721,75-969,25) мм через 3 та 750,00 (IQR: 657,50-858,00) мм через 6 місяців лікування. Загальна характеристика динаміки індексу WOMAC у пацієнтів на фоні прийому діацереїну представлена в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Динаміка показників індексу WOMAC у пацієнтів на фоні прийому
діацереїну**

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	238,00	217,25- 287,75	186,00*	125,00- 202,25	130,50*	98,00- 168,50
WOMAC(скутість),мм (0-200)	114,00	92,00- 134,25	68,00*	55,50- 76,00	56,50*	46,00- 68,00
WOMAC (функціональна активність),мм (0-1700)	765,50	612,00- 902,75	617,00*	528,00- 692,00	578,00*	437,00- 643,50
Сумарний індекс WOMAC (0-2400)	1115,5	920,00- 1312,25	852,00*	721,75- 969,25	750,00*	657,50- 858,00

Примітки: *- $p < 0,001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Кількість загострень захворювання в групі хворих, яким призначався діацереїн в середньому становило 5,00 (IQR: 4,00-5,00) за весь період спостереження (табл. 4.4).

Середня тривалість днів прийому НПЗП в групі хворих за весь період спостереження склала 53,50 (IQR: 46,00-56,00) днів (табл. 4.5). Тривалість днів прийому НПЗП була нижчою ($p < 0,001$), ніж в II групі та статистично не відрізнялась від III.

Таблиця 4.4

**Кількість загострень захворювання в групах за період
спостереження**

Показник	Група I (n=34)		Група II (n=68)		Група III (n=16)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Тривалість днів прийому НПЗП	5,00	4,00- 5,00	5,00	4,00- 6,00	4,00*	3,00- 4,75

Примітки: *- $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.

Таблиця 4.5

**Середня тривалість днів прийому НПЗП в групах за період
спостереження**

Показник	Група I (n=34)		Група II (n=68)		Група III (n=16)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Тривалість днів прийому НПЗП	53,50*	46,00- 56,00	58,00	53,50- 66,75	53,00*	43,00- 56,00

Примітки: *- $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.

Таким чином, динаміка показників болю за ВАШ, індексів WOMAC та Лекена свідчить про значний клінічний ефект діацереїну.

4.2. Вплив діацереїну на показники запального процесу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

При лікуванні хворих на ОА регуляція синтезу цитокінів та їх активності, а також інгібування вільних радикалів, які приймають участь у деструкції хряща, є центральним фактором для збереження хряща і відновлення гомеостазу в суглобі. Нейтралізація цитокінів та вільних радикалів на тлі

стимуляції факторів росту хряща є перспективним підходом до процесу контролю за пошкодженням хряща при ОА. Відомо, що діацереїн здатний діяти на запалену клітину, шляхом інгібування IL-1. Нами також був досліджений його вплив на інші прозапальні (TNF- α), анаболічні цитокіни (IGF-1, TGF- β), вільні радикали, які приймають участь в деструкції хряща (NO), індекс активності запалення.

На початку дослідження виявлено підвищений рівень IL-1 β 19,47 (IQR: 15,22-23,81) пг/мл (в порівнянні з референтними величинами 2–11 пг/мл) та TNF- α - 22,31 (IQR: 17,33-29,30) пг/мл (нормальні значення 0–12,5 пг/мл). Дані результати можуть свідчити про наявність запального процесу у пацієнтів I групи.

Наприкінці дослідження, через 6 місяців лікування, ми отримали статистично достовірне зниження рівня IL-1 з 19,47 (IQR: 15,22-23,81) пг/мл до 12,00 (IQR: 9,00-16,20) пг/мл та рівня TNF- α , майже в 2 рази, з 22,31 (IQR: 17,33-29,30) пг/мл до 11,20 (IQR: 8,70-14,70) пг/мл, вільних радикалів - NO з 4,09 (IQR: 3,00-4,19) мкмоль/л до 2,20 (IQR: 1,00-3,44) мкмоль/л, що підтверджує властивість діацереїну пригнічувати активність та синтез прозапальних цитокінів, таким чином знижуючи інтенсивність запального процесу у хворих на остеоартроз (табл. 4.6).

Цікавим було отримання статистично достовірного підвищення рівнів IGF-1, TGF- β , які на початку дослідження були значно нижчі за референтні величини (IGF-1- 150 – 350 нг/мл, TGF- β - 55,79–90,07 пг/мл). IGF-1 сприяє проліферації і диференціюванню хондроцитів, а TGF- β стимулює синтез колагену і протеогліканів. Було відмічено підвищення в 2,5 рази рівня IGF-1 та в 4,2 рази рівня TGF- β . Отримані дані свідчать, що діацереїн володіє проанаболічними властивостями та здатний підвищувати процеси регенерації хрящової тканини у пацієнтів з остеоартрозом (табл. 4.6).

Індекс активності запалення, хоча і не перевищував 1 до лікування, все ж статистично достовірно знизився з 0,74 (IQR: 0,39-1,23) у.о. до 0,13 (IQR: 0,09-0,16) у.о. (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз до та після лікування діацереїном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
IL-1, пг/мл	19,47	15,22-23,81	12,00	9,00-16,20	0,001
NO, мкмоль/л	4,09	3,00-4,19	2,20	1,00-3,44	0,001
IGF-1, нг/мл	38,00	22,00-57,50	98,00	77,00-119,25	0,001
TNF-α, пг/мл	22,31	17,33-29,30	11,20	8,70-14,70	0,001
TGF-β, пг/мл	25,96	11,66-43,58	109,11	97,47-163,87	0,001
Індекс активності запалення, у.о.	0,74	0,39-1,23	0,13	0,09-0,16	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Серед показників запального процесу також було оцінено динаміку СРБ та ШОЕ на фоні лікування діацереїном. Рівень СРБ статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився з 5,6 (IQR: 3,6-8,00) мг/л до 3,00 (IQR: 1,95-4,30) мг/л після лікування. Також статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився і рівень ШОЕ з 15,00 (IQR: 10,00-25,00) мм/год до 12,00 (IQR: 10,00-18,00) мм/год. Що співпадає з динамікою імунологічних показників.

Отримані результати підтверджують властивість діацереїну знижувати інтенсивність запального процесу та підвищувати процеси регенерації хрящової тканини у пацієнтів з остеоартрозом.

4.3. Вплив діацереїну на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

Пацієнти на остеоартроз зазвичай старше 40 років, а отже мають не одне коморбідне захворювання. Тому, при лікуванні хворих на ОА, важливо враховувати вплив застосованої терапії на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів та можливість безпечного застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією.

В ході дослідження не було відмічено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, які у більшості хворих на початку лікування були в межах нормальних значень (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Динаміка загальноклінічних показників до та після лікування діацереїном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	16,0	12,35-17,05	16,0	10,15-17,25	0,711
АлАТ	0,12	0,11-0,14	0,12	0,11-0,14	0,873
АсАТ	0,12	0,107-0,14	0,12	0,08-0,15	0,383
Холестерин, ммоль/л	5,4	4,3-6,23	5,0	4,1-6,0	0,912
Глюкоза, ммоль/л	5,1	4,8-5,8	5,00	4,00-5,40	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Проте, 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 (табл. 4.7). Що, можливо, пов'язано із зниженням прозапальних цитокінів (TNF- α та IL -1 β), які беруть участь у апоптозі β -клітин підшлункової залози,

що веде до зменшення секреції інсуліну з подальшим розвитком гіперглікемії. 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.

Завдяки своїм протизапальним властивостям діацереїн призначається при комбінації остеоартрозу та подагри. Проте, застосування діацереїну при гіперурикемії та його вплив на показники пуринового обміну залишається недостатньо вивченим. Нами було проведено дослідження впливу діацереїну на пуриновий обмін. При оцінці показників пуринового обміну, а саме креатиніну та його кліренсу, динаміки не спостерігалось. Проте було виявлено статистично достовірне ($p<0,001$) зниження рівня сечової кислоти, яка до лікування була 415,50 (IQR: 347,00-452,50) мкмоль/л, після лікування - 374,00 (IQR: 318,75-423,50) мкмоль/л (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Динаміка показників пуринового обміну на фоні лікування діацереїном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Креатинін, мкмоль/л	84,00	76,00-97,00	84,00	74,00-94,00	0,149
Кліренс креатиніну, мл/хв	77,00	63,75-92,25	82,00	68,00-96,75	0,125
Сечова кислота, мкмоль/л	415,50	347,00-452,5	374,00	318,75-423,50	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p<0,05$.

Крім того, було проведено дослідження гомоцистеїну. До лікування рівень гомоцистеїну був 7,81 (IQR: 6,15-9,00) мкмоль/л, після лікування статистично

достовірно ($p=0,007$) знизився до 6,00 (IQR: 4,48-8,57) мкмоль/л. При цьому було виявлено помірний кореляційний зв'язок ($r=0,408$, $p=0,002$) між рівнями гомоцистеїну та рівнем сечової кислоти. Рівень гомоцистеїну у 35 пацієнтів з гіперурикемією 8,56 (IQR: 7,00-9,00) мкмоль/л був статистично достовірно ($p<0,001$) вищий за рівень гомоцистеїну у 19 пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти 6,36 (IQR: 4,10-7,00) мкмоль/л. Отримані дані підтверджують взаємозв'язок між рівнями гомоцистеїну та рівнем сечової кислоти.

Вплив гомоцистеїну на хрящ може бути пов'язаний з його участю в утворенні колагену, а відповідно впливати і на перебіг остеоартрозу. В ході дослідження було виявлено кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та кількістю уражених суглобів ($r=0,324$, $p=0,017$) і показником обмеження повсякденної активності за WOMAC ($r=0,471$, $p=0,001$).

Протягом лікування у 7,4% осіб ($n=4$) відмічено нудоту, у 5,5% осіб ($n=3$) - болі в епігастрії, які пройшли самостійно та не потребували припинення терапії діацереїном або додаткового лікування. Також у 11,1% ($n=6$) хворих відмічено прискорення проходження вмісту через кишківник. Дані явища проходили самостійно та не створювали значних труднощів для пацієнтів.

В результаті дослідження виявлено позитивний вплив діацереїну на динаміку показників суглобового синдрому, а саме статистично достовірне зниження вираженості болю по ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена. При застосуванні діацереїну отримано статистично достовірне зниження прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1), вільних радикалів, які приймають участь у деструкції хряща (NO), СРБ, індексу запалення, а також статистично достовірне підвищення анаболічних цитокінів (TGF- β , IGF-1). Ці дані свідчать про властивість діацереїну знижувати інтенсивність запального процесу та підвищувати процеси регенерації хрящової тканини у пацієнтів з остеоартрозом. Не було відмічено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубіну, печінкових

маркерів, креатиніну та його кліренсу, що свідчить про можливість безпечного застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією, а статистично достовірне зниження рівня глюкози крові - у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. При застосуванні діацереїну відмічалось зниження рівня сечової кислоти, що важливо при лікуванні хворих із супутньою гіперурикемією. Крім того, статистично достовірно знижувався рівень гомоцистеїну, який помірно корелював з рівнем сечової кислоти, кількістю уражених суглобів і показником обмеження повсякденної активності за WOMAC.

Дані, наведені у цьому розділі, опубліковані у статтях:

1. 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, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

2. 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.*

3. Шуба Н.М. Ефективність діацереїну у хворих на гонартроз в 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.*

4. 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.*

5. 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.*

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ ТА ЙОГО ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПУРИНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

5.1. Ефективність хондроїтин сульфату у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

Основною метою лікування хворого на остеоартроз є покращення якості його життя за рахунок зменшення болю (симптом-модифікуючий ефект) і поліпшення функціональних можливостей. Згідно алгоритму лікування пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопороза та остеоартроза) 2014 року препаратом вибору є хондроїтин сульфат. Хондроїтин сульфат є природним компонентом хряща і вже давно використовується в клінічній практиці, в тому числі і в нашій країні. Оскільки більшість обстежених пацієнтів мали гонартроз II рентгенологічної стадії, ми обрали саме цей препарат для лікування хворих на остеоартроз у другій групі.

З метою вивчення ефективності хондроїтин сульфату у хворих на остеоартроз з гіперурикемією були оцінені результати дослідження за участю 32 хворих (26 жінок і 6 чоловіків), у віці від 35 до 75 років, I-III рентгенологічної стадії по Kellgren – Lawrence, які склали другу групу дослідження. Тривалість захворювання у пацієнтів переважала від 5 до 10 років. Всі 32 пацієнти мали супутню патологію, серед яких 90% складала гіпертонічна хвороба. На початку дослідження достовірних відмінностей між групами хворих за основними показниками, включаючи показники рівня сечової кислоти, не спостерігалось. Загальна характеристика обстежених пацієнтів представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристика хворих, обстежених до лікування

Показник	Група
Кількість хворих	
із них:	32
чоловіки	6
жінки	26
Середній вік, роки	57,16±1,44
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	31,45±1,08
Тривалість захворювання, роки :	6,38±0,61
< 5 років	10
5-10 років	18
> 10 років	4
Кількість хворих, які мали стадію за Kellgren – Lawrence :	
I	3
II	22
III	7
Кількість хворих, які мають супутню патологію:	
гіпертонічна хвороба	29
ішемічна хвороба серця	26
цукровий діабет, тип II	7

Пацієнти цієї групи приймали хондроїтин сульфат пташиного походження в дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 місяців. На початку лікування існувала необхідність призначення НПЗП додатково до основного лікування, оскільки дія хондроїтин сульфату зазвичай починається на другому місяці лікування. При вираженому больовому синдромі пацієнти приймали НПЗП за потребою,

курсом не більше 14 днів, при необхідності проведений курс терапії НПЗП повторювали з інтервалом не менше 2 тижнів.

Протягом дослідження було виявлено значний клінічний ефект хондроїтин сульфату, що підтверджено клінічними показниками, рівнем болю за візуальною аналоговою шкалою, індексами Лекена та WOMAC, рівнями прозапальних цитокінів та показниками запалення.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що до лікування інтенсивність больового синдрому у пацієнтів за шкалою ВАШ в середньому у спокої становила 42,00 (IQR: 40,00-49,50) мм, при ходьбі -58,00 (IQR: 54,25-62,75) мм. Надалі при прийомі хондроїтин сульфату спостерігалось поступове статистично достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому через 3 місяці за шкалою ВАШ у спокої 25,50 (IQR: 21,00-34,75) мм ($p<0,001$) та при ходьбі - 44,50 (IQR: 42,00-55,50) мм ($p<0,001$). Через 6 місяців інтенсивність болю за шкалою ВАШ зменшилась майже в двічі – у спокої 19,00 (IQR: 16,50-26,00) мм ($p<0,001$) та при ходьбі 36,00 (IQR: 34,00-42,00) мм ($p<0,001$).

При оцінці альгофункціонального індексу Лекена, було виявлено його достовірне зниження: до початку дослідження індекс Лекена становив 10,00 (9,00-12,00) балів, що відповідало важкому перебігу захворювання, через 3 місяці – 7,00 (6,00-8,00) балів ($p<0,001$), через 6 місяців - 7,00 (6,00-8,00) балів ($p<0,001$), тобто помірний ступінь важкості ОА. Розглянувши більш детально відповіді хворих на питання адаптованого опитувальника, можна відмітити, що після лікування хондроїтин сульфатом, зменшилась інтенсивність больового синдрому в спокої та дискомфорту при підйомі з положення сидячи, збільшилась максимальна відстань, яку пацієнти могли подолати без больових відчуттів. Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією на фоні прийому хондроїтин сульфату представлена в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у пацієнтів на фоні
прийому хондроїтин сульфату**

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ у спокої, мм (0-100)	42,00	40,00- 49,50	25,50*	21,00- 34,75	19,00*	16,50- 26,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	58,00	54,25- 62,75	44,50*	42,00- 55,50	36,00*	34,00- 42,00
Індекс Лекена, бали (0-25)	10,00	9,00- 12,00	7,00*	6,00- 8,00	7,00*	6,00- 8,00

Примітки: *- $p < 0,001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Розраховували індекс WOMAC, який також достовірно зменшувався. Рівень болю за WOMAC на початку склав 243,00 (IQR: 225,00-272,75) мм, після 3 місяців - 215,00 (IQR: 196,50-227,50) мм ($p < 0,001$) та після 6 місяців – 194,00 (IQR: 174,00-198,00) мм ($p < 0,001$). Показник обмеження рухів в суглобі вранці та протягом дня за WOMAC на початку виявився 116,00 (96,00-140,25) мм, після 3 місяців - 67,00 (IQR: 63,25-71,75) мм ($p < 0,001$) та після 6 місяців – 63,00 (IQR: 49,50-68,00) мм ($p < 0,001$). Показник обмеження повсякденної активності за WOMAC на початку склав 751,00 (IQR: 737,75-785,50) мм, після 3 місяців - 718,50 (IQR: 696,00-731,00) мм ($p < 0,001$) та після 6 місяців – 686,50 (IQR: 674,00-697,75) мм ($p < 0,001$). Таким чином, сумарний індекс WOMAC статистично достовірно знижувався ($p < 0,001$) з 1127,0 (IQR: 1082,50-1207,25) мм до 1001,50 (IQR: 973,0-1040,5) мм через 3 та 937,50 (IQR: 908,75-962,50) мм через 6 місяців лікування. Загальна характеристика динаміки індексу WOMAC у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією на фоні прийому хондроїтин сульфату представлена в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

**Динаміка показників індексу WOMAC у пацієнтів на фоні прийому
хондроїтин сульфату**

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	243,00	225,00- 272,75	215,00*	196,50 - 227,50	194,00 *	174,00- 198,00
WOMAC(скутість), мм (0-200)	116,00	96,00- 140,25	67,00*	63,25- 71,75	63,00*	49,50- 68,00
WOMAC (функціональна активність),мм (0-1700)	751,00	737,75- 785,50	718,50*	696,00 - 731,00	686,50 *	674,00- 697,75
Сумарний WOMAC, мм (0-2400)	1127,0	1082,50- 1207,25	1001,50 *	973,0- 1040,5	937,50 *	908,75- 962,50

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Кількість загострень захворювання в групі хворих, яким призначався ХС в середньому становило 5,00 (IQR: 4,00-6,00) за весь період спостереження. Цей показник був статистично достовірно вищий, ніж у ІІІ групі (4,00 (IQR: 3,00-4,75)) та статистично не відрізнявся від І (5,00 (IQR: 4,00-5,00)).

Середня тривалість днів прийому НПЗП в групі хворих за весь період спостереження склала 58,00 (IQR: 53,50-66,75) днів. Цей показник був статистично достовірно вищий, ніж у І (53,50 (IQR: 46,00-56,00) днів) та ІІІ групах (53,00 (IQR: 43,00-56,00) днів).

Таким чином, динаміка показників болю за ВАШ, індексів WOMAC та Лекена свідчить про значний клінічний ефект хондроїтин сульфату.

5.2. Вплив хондроїтин сульфату на показники запального процесу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

На сьогоднішній день запалення все частіше і частіше розглядається як провідний чинник розвитку основних симптомів ОА і його неухильного прогресування. Хондроїтин сульфат має виражений протизапальний ефект, який реалізується гальмуванням активності лізосомальних ферментів, супероксидних радикалів та експресії прозапальних цитокінів. Тому, нами було досліджено вплив хондроїтин сульфату на показники запального процесу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

При дослідженні прозапальних цитокінів було виявлено підвищений рівень IL -1 у пацієнтів цієї групи порівняно з референтними значеннями (IL -1 – 2-11 пг/мл). Наприкінці дослідження, через 6 місяців лікування, ми отримали статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня IL-1 з 20,00 (IQR: 11,50-26,52) пг/мл до 16,70 (IQR: 9,80-18,62) пг/мл.

Також спостерігалось статистично достовірне ($p < 0,002$) зниження NO, хоча його рівень на початку дослідження і не перевищував нормальних значень (NO - 1,80 - 4,80 мкмоль/л) (табл. 5.4).

Рівень проанаболічного цитокіна - IGF-1 на початку дослідження був значно нижчий за референтні величини (IGF-1-150–350 нг/мл). Цей показник статистично достовірно ($p < 0,001$) підвищився з 33,93 (IQR: 13,50-69,55) нг/мл до 101,80 (IQR: 69,10-103,16) нг/мл (табл. 5.4).

Індекс активності запалення, хоча і не перевищував 1, що свідчить про оптимальний баланс цитокінів, внаслідок підвищення протизапальних цитокінів, знижувався з 0,72 (IQR: 0,35-2,11) у.о. до 0,22 (IQR: 0,16-0,31) (табл. 5.4). Ці дані свідчать про властивість хондроїтин сульфату знижувати

прозапальні цитокіни, вільні радикали, що приймають участь в деструкції хряща та підвищувати проанаболічні цитокіни.

Таблиця 5.4

Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз до та після лікування хондроїтин сульфатом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
IL-1, пг/мл	20,00	11,50-26,52	16,70	9,80-18,62	0,001
NO, мкмоль/л	3,00	2,05-4,00	2,00	2,00-3,00	0,002
IGF-1, нг/мл	33,93	13,50-69,55	101,80	69,10-103,16	0,001
Індекс активності запалення, у.о.	0,72	0,35-2,11	0,22	0,16-0,31	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

При дослідженні інших показників запалення було виявлено, що рівень ШОЕ статистично достовірно не змінювався протягом дослідження -15,00 (IQR: 8,00-17,75) мм/год на початку лікування та 12,00 (IQR: 10,00-18,00) мм/год, після проведеної терапії. І лише рівень СРБ статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився 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. Що співпадає з динамікою імунологічних показників.

Отримані результати підтверджують вплив хондроїтин сульфату на інтенсивність запального процесу, знижуючи його, та здатність через анаболічні цитокіни підвищувати процеси регенерації хрящової тканини у пацієнтів з остеоартрозом.

5.3. Вплив хондроїтин сульфату на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

ОА являє собою захворювання, пов'язане з віком, тому йому властива висока поліморбідність, у хворого на ОА одночасно діагностують декілька супутніх хвороб. В дослідженнях останніх років було показано, що застосування ХС може бути корисним і при інших захворюваннях- гепатиті, атеросклерозі, хворобі Альцгеймера, псоріазі, а також деяких аутоімунних - через блокаду хондроїтин сульфатом транслокації NF-κB і фосфоліпази A2. Тому, нами було проведено оцінку показників пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

Не було відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, які у більшості хворих до включення у дослідження були в межах нормальних значень (табл. 5.5), що важливо для пацієнтів на остеоартроз, які мають супутню патологію.

Таблиця 5.5

Динаміка загальноклінічних показників у хворих на остеоартроз до та після лікування хондроїтин сульфатом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	16,10	12,80-16,80	16,00	13,00-17,00	0,384
АлАТ	0,125	0,10-0,14	0,12	0,11-0,14	0,616
АсАТ	0,12	0,083-0,140	0,12	0,11-0,14	0,940
Холестерин, ммоль/л	5,85	5,20- 6,70	6,0	5,00-6,00	0,06
Глюкоза, ммоль/л	5,55	4,56-6,53	6,00	5,00- 6,00	0,926

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Burt і Dutt відмічали, що хондроїтин сульфат і фосфатидилхолін сприяли кристалізації солей моноурата натрія, що призводило до депонування солей моноурата натрія в тканинах, а Laurent і Denoble підтвердили, що сечова

кислота була менш розчинна із збільшенням кількості хондроїтин сульфату, звичайного компонента синовіальної рідини при ОА. Проте, вплив хондроїтин сульфату на показники пуринового обміну залишається недостатньо вивченим.

Нами було проведено дослідження впливу хондроїтин сульфату на пуриновий обмін. При оцінці показників пуринового обміну, а саме креатиніну та його кліренсу, динаміки не спостерігалось. Проте було виявлено статистично достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня сечової кислоти, яка до лікування була 404,00 (IQR: 292,25-533,00) мкмоль/л, після лікування хондроїтин сульфатом - 437,00 (IQR: 365,75-547,5) мкмоль/л (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка показників пуринового обміну на фоні лікування хондроїтин сульфатом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Креатинін, мкмоль/л	84,00	75,00-99,25	87,00	82,00-96,00	0,261
Кліренс креатиніну, мл/хв	91,00	69,75-102,75	81,00	70,75-98,75	0,210
Сечова кислота, мкмоль/л	404,00	292,25-533,00	437,00	365,75-547,5	0,001

Примітки: $*$ - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Побічна дія при застосуванні препарату не відмічалась.

Внаслідок проведеного дослідження виявлено позитивний вплив хондроїтин сульфату на динаміку показників суглобового синдрому, а саме статистично достовірне зниження вираженості болю по ВАШ,

альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена. При застосуванні препарату отримано статистично достовірне зниження прозапальних цитокінів (IL-1), вільних радикалів, які приймають участь у деструкції хряща (NO), індексу запалення, СРБ, а також статистично достовірне підвищення анаболічних цитокінів (IGF-1). Не було відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, креатиніну та його кліренсу, що свідчить про можливість безпечного застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією. Проте, при застосуванні хондроїтин сульфату відмічалось підвищення рівня сечової кислоти, що важливо враховувати при лікуванні хворих з гіперурикемією.

Дані, наведені у цьому розділі, опубліковані у таких статтях та тезах:

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. 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.*

4. 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.

5. 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.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КАЛІЙ-НАТРІЙ ГІДРОЦИТРАТНОГО КОМПЛЕКСУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ІЗ СУПУТНІМ НЕФРОЛІТІАЗОМ

Терапевтичною метою гіпоурикемічної терапії є розчинення наявних кристалів монурата натрію і профілактика нового кристалоутворення. При лікуванні слід враховувати високий ризик пошкодження нирок і застосовувати препарати, що сприяють розчиненню і попередженню утворення сечокислих і змішаних каменів та практично позбавлені токсичності. Серед таких препаратів виділяють цитратні комплекси, які включені до рекомендацій 2013 року по лікуванню уратного нефролітіазу. Окрім розчинення дрібних конкрементів, при їх застосуванні збільшується екскреція з сечею кислих продуктів, у тому числі сечової кислоти, а отже, знижується і рівень сечової кислоти в крові. За даними різних авторів цитрати також використовували і в якості гіпоурикемічної терапії, так як зниження сироваткового рівня сечової кислоти вказує на можливість застосування препарату для поліпшення показників обміну сечової кислоти. Оскільки 30 обстежених пацієнтів, які приймали участь у нашому дослідженні, мали гіперурикемію, мікронефролітіаз та невисокі показники екскреції сечової кислоти з сечею, ми обрали саме цей препарат для лікування хворих у четвертій групі.

З метою вивчення ефективності калій-натрій-гідроцитратного комплексу у хворих на гіперурикемію із супутнім нефролітіазом були оцінені результати дослідження за участю 30 хворих (14 жінок і 16 чоловіків), у віці від 30 до 77 років, які увійшли до IV групи. Тривалість захворювання у пацієнтів переважала від 5 до 10 років. Всі 30 пацієнтів мали супутню патологію, серед яких 87% складала гіпертонічна хвороба. Аналіз нашого матеріалу свідчить про ідентичність на початку дослідження всіх груп

хворих за основними показниками, включаючи рівень сечової кислоти. Загальна характеристика обстежених пацієнтів представлена в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Характеристика хворих, обстежених до лікування

Показник	Група
Кількість хворих	30
із них:	
чоловіки	16
жінки	14
Середній вік, роки	58,00±2,13
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	31,35±1,06
Кількість хворих, які мають надлишкову масу тіла (ІМТ більше 24,9 кг/м ²)	28
Тривалість захворювання, роки	6,23±1,05
< 5 років	12
5-10 років	15
> 11 років	3
Кількість хворих, які мають супутню патологію:	
гіпертонічна хвороба	26
ішемічна хвороба серця	23
цукровий діабет, тип II	7

Пацієнти цієї групи приймали калій-натрій-гідроксидний комплекс, який застосовували по 3 мірні ложки (5 - 7,5 г гранул, що еквівалентно 44 - 66 ммоль) на добу в три прийоми, після їжі протягом 1 місяця. Регулярно перевіряли рівні цитрата та значення рН сечі, та відповідно цьому встановлювали індивідуальну дозу. Всім пацієнтам рекомендували

дотримуватись гіпоурикемічної дієти, кинути палити, за можливості – розширити режим фізичних навантажень, нормалізувати масу тіла.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що рівень сечової кислоти в крові в досліджуваній групі статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився з 464,50 (IQR: 393,00-578,00) мкмоль/л (до початку лікування) до 348,00 (IQR: 303,00-384,75) мкмоль/л (через 1 міс лікування), тобто нижче граничного значення - 360 мкмоль/л (рис. 6.1, табл. 6.2).



Рис. 6.1 Динаміка рівня сечової кислоти в крові у обстежених пацієнтів
Примітки: * - $p < 0,05$ в порівнянні з вихідними даними.

Застосування цитратних комплексів сприяє підтриманню рН сечі в межах 6,2-6,8, що значно знижує ймовірність утворення уратних конкрементів і підвищує екскрецію з сечею кислих продуктів, у тому числі сечової кислоти. Нами відмічено статистично достовірне ($p < 0,001$) підвищення рН сечі через 1 місяць застосування препарату з 5,00 (IQR: 5,00-6,00) до цільового 7,00 (IQR: 6,00-7,00) значення (рН=6,6) (табл.6.2).

Хоча рівень екскреції сечової кислоти з сечею на початку дослідження і не перевищував норми (1,48- 4,43 ммоль/добу), його значення було невисоким - $3,01 \pm 0,20$ ммоль/добу. В результаті проведеного дослідження

спостерігалось його статистично достовірне ($p < 0,001$) підвищення до $3,94 \pm 0,15$ ммоль/добу (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Динаміка показників пуринового обміну на фоні лікування калій-натрій-гідроцитратним комплексом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Сечова кислота, ммоль/л	464,50	393,00-578,00	348,00	303,00-384,75	0,001
Сечова кислота сечі, ммоль/добу	3,00	2,00-4,00	4,00	4,00-4,00	0,001
pH сечі	5,00	5,00-6,00	7,00	6,00-7,00	0,001
Креатинін, ммоль/л	96,50	86,00-118,50	88,50	78,00-110,75	0,024
Кліренс креатиніну, мл/хв	79,50	66,50-108,00	89,50	65,75-114,75	0,010
Сечовина крові, ммоль/л	7,00	5,75-9,00	6,00	5,00-8,00	0,122

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Крім того, спостерігалось статистично достовірне ($p = 0,024$) зниження рівня креатиніну сироватки корові з $107,00 \pm 6,97$ ммоль/л до $94,83 \pm 3,95$ ммоль/л та підвищення його кліренсу ($p = 0,010$) з $87,01 \pm 6,16$ мл/хв до $94,91 \pm 6,49$ мл/хв (табл. 6.2), тобто позитивний вплив на функцію нирок. Рівень сечовини не змінювався протягом дослідження та перебував в межах норми.

На початку дослідження мікронефролітіаз (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. Після 1 місяця лікування калій-натрій-гідроксидним комплексом показник кристалурії знизився до рівня визначення в сечі окремих кристалів (уратів) у всій групі. Також відмічено зменшення розмірів конкрементів у нирках за даними УЗД нирок, яке проводилось на початку дослідження та після лікування (табл. 6.3). Що підтверджує здатність цитратів розчиняти дрібні конкременти.

Таблиця 6.3

Мікронефролітіаз та уратурія до та після лікування калій-натрій-гідроксидним комплексом

Показник	Кількість пацієнтів	
	До лікування	Через 1 місяць лікування
Нефролітіаз (розмір конкрементів в нирках (за даними УЗД нирок)), мм:		
<4	16	18
4- 6	10	11
6-10	4	1
Уратурія (за даними лабораторного дослідження сечі):		
окремі кристали (урати)	0	12
урати (кристали сечової кислоти) в помірній кількості	12	16
урати (кристали сечової кислоти) в великій кількості	18	2

Цитратні комплекси практично позбавлені токсичності. Так, не було відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, які у більшості хворих до включення у дослідження були в межах нормальних значень (табл. 6.4), що важливо при лікуванні пацієнтів із супутньою патологією.

Таблиця 6.4

Динаміка загальноклінічних показників до та після лікування калій-натрій-гідроцитратним комплексом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, р*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	15,00	10,00-17,00	13,50	10,75-17,25	0,314
АлАТ	0,12	0,10-0,13	0,12	0,10-0,13	0,594
АсАТ	0,11	0,10-0,13	0,11	0,10-0,13	0,557
Холестерин, ммоль/л	6,00	6,00-7,00	6,0	5,00-6,00	0,099
Глюкоза, ммоль/л	6,00	5,00-6,00	6,00	5,00-6,00	0,359
ШОЕ, мм/год	13,50	7,75-26,00	12,00	5,75-20,50	0,094

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Побічна дія при застосуванні препарату не відмічалась.

Гіперурикемія передуює розвитку артеріальної гіпертензії та збільшує ризик її виникнення в 2-3 рази за 5-7 років. Крім того, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця зростання рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (або 60 мкмоль/л) призводить до підвищення систолічного артеріального тиску на 10-12 мм рт.ст. Призначення деяких антигіпертензивних препаратів (еналаприл, лозартан) за даними літератури призводить до зниження як АТ, так і рівня

сечової кислоти. Оскільки 87% пацієнтів групи страждали на АГ, ми вирішили дослідити чи призводить додавання до антигіпертензивної терапії (без підсилення патогенетичного лікування) цитратного комплексу до більш істотного зниження артеріального тиску у данних хворих.

Було проведено спостереження динаміки АТ: до початку прийому калій-натрій-гідроцитратного комплексу рівень систолічного АТ склав 150,00 (IQR: 138,75-150,00), діастолічного - 90,00 (IQR: 83,75-90,00) мм рт. ст. Статистично достовірне зниження показників отримано через 1 міс застосування препарату (систолічний АТ - 140,00 (IQR: 130,00-140,00) мм рт. ст. ($p < 0,001$), діастолічний - 80,00 (IQR: 80,00-81,25) мм рт. ст. ($p < 0,001$)). 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.

В результаті дослідження у хворих з гіперурикемією і мікронефролітіазом відмічений істотний вплив прийому калій-натрій-гідроцитратного комплексу на пуриновий обмін, а саме статистично достовірне зниження рівня сечової кислоти в крові, підвищення екскреції сечової кислоти з сечею і підтримання рН сечі на рівні 6,2-6,8. Крім того, відмічено зменшення розмірів конкрементів у нирках за даними УЗД нирок та уратурії за загальним аналізом сечі. Оскільки 87% пацієнтів групи страждали на АГ, досить важливим виявилось статистично достовірне зниження рівня як систолічного, так і діастолічного АТ (без зміни антигіпертензивної терапії), що можливо, пов'язано зі збільшенням добового діурезу, зниженням рівня сечової кислоти в крові і підвищенням її екскреції з сечею. Це дає можливість застосовувати калій-натрій-гідроцитратний комплекс з метою зниження рівня сечової кислоти та розчинення дрібних конкрементів у хворих на гіперурикемію та нефролітіаз, як монотерапію, так і в комбінації з іншими препаратами.

Дані, наведені у цьому розділі, опубліковані у статтях:

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

2. 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.*

РОЗДІЛ 7

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ ТА КАЛІЙ-НАТРІЙ-ГІДРОЦИТРАТНОГО КОМПЛЕКСУ ТА ЇХ ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ПУРИНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

7.1. Ефективність хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

Значна кількість етіологічних факторів та складний патогенез ураження суглобових і периартикулярних структур при остеоартрозі диктують необхідність тривалого та комплексного лікування препаратами з різною патогенетичною дією. Існуючі терапевтичні підходи не в повній мірі враховують вплив гіперурикемії на механізми розвитку остеоартрозу, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та сприяє взаємообтяженню даних патологічних процесів, а ефективність застосування комбінованої терапії, тобто структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів, при остеоартрозі з гіперурикемією залишається недостатньо вивченою і на сьогоднішній день.

З метою вивчення ефективності комбінації структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією були оцінені результати дослідження за участю 16 хворих (13 жінок і 3 чоловіків), у віці від 35 до 75 років, I-III рентгенологічної стадії по Kellgren – Lawtence, які увійшли до третьої групи. Тривалість захворювання у пацієнтів переважала від 5 до 10 років. Всі 16 пацієнтів мали супутні захворювання, серед яких переважали гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця. Аналіз нашого матеріалу свідчить про ідентичність на початку дослідження всіх груп хворих за основними показниками, включаючи рівень сечової

кислоти. Загальна характеристика обстежених пацієнтів представлена в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Характеристика хворих, обстежених до лікування

Показник	Група
Кількість хворих	
із них:	16
чоловіки	3
жінки	13
Середній вік, роки	60,75±1,47
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	32,38±1,61
Тривалість захворювання, роки :	7,31±1,20
< 5 років	4
5-10 років	10
> 11 років	2
Кількість хворих, які мали стадію за Kellgren – Lawrence :	
II	14
III	2
Кількість хворих, які мають супутню патологію:	
гіпертонічна хвороба	16
ішемічна хвороба серця	16
цукровий діабет, тип II	1
мікронефролітіаз	16

В зв'язку з тим, що всі пацієнти цієї групи мали мікронефролітіаз та невисокі показники екскреції сечової кислоти з сечею, вони приймали комбіновану терапію - хондроїтин сульфат та калій-натрій-гідроксидатний

комплекс. Для лікування використовували хондроїтин сульфат в дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 місяців та калій-натрій-гідроцитратний комплекс по 3 мірні ложки (5 - 7,5 г гранул, що еквівалентно 44 - 66 ммоль) на добу в три прийоми, після їжі. Регулярно перевіряли рівні цитрата та значення рН сечі, та відповідно цьому встановлювали індивідуальну дозу.

Протягом дослідження було виявлено значний клінічний ефект комбінованої терапії, що підтверджено клінічними показниками, рівнем болю за візуальною аналоговою шкалою, індексами Лекена та WOMAC, рівнями прозапальних цитокінів та показниками запалення.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що до лікування інтенсивність больового синдрому у пацієнтів за шкалою ВАШ в середньому у спокої становила 48,00 (IQR: 44,50-54,00) мм, при ходьбі - 58,00 (IQR: 56,00-61,50) мм.

Надалі при прийомі комбінованої терапії спостерігалось поступове статистично достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому через 3 місяці за шкалою ВАШ у спокої 26,50 (IQR: 26,00-28,00) мм ($p < 0,001$) та при ходьбі - 46,00 (IQR: 42,25-51,75) мм ($p < 0,001$). Через 6 місяців інтенсивність болю за шкалою ВАШ зменшилась майже в двічі – у спокої 22,00 (IQR: 22,00-24,00) мм ($p < 0,001$) та при ходьбі 25,00 (IQR: 19,00-35,50) мм ($p < 0,001$).

Результати оцінки тяжкості гонартрозу за індексом Лекена свідчать про позитивну його динаміку. Відмічено статистично достовірне зниження альгофункціонального індексу ($p < 0,001$), який відповідав важкому перебігу захворювання на початку дослідження, до помірного ступеня важкості ОА після лікування хондроїтин сульфатом та калій-натрій-гідроцитратним комплексом. Так, цей індекс знизився з 10,50 (IQR: 8,25-12,00) балів до 8,00 (IQR: 6,00-10,00) балів через 3 та 6,00 (IQR: 4,25-7,00) балів через 6 місяців лікування. Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією на фоні прийому комбінованого лікування

(хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу) представлена в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Динаміка показників ВАШ та індексу Лекена у пацієнтів на фоні прийому комбінованого лікування (хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу)

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ у спокої, мм (0-100)	48,00	44,50- 54,00	26,50*	26,00- 28,00	22,00*	22,00- 24,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	58,00	56,00- 61,50	46,00*	42,25- 51,75	25,00*	19,00- 35,50
Індекс Лекена, бали (0-25)	10,50	8,25- 12,00	8,00*	6,00- 10,00	6,00*	4,25- 7,00

Примітки: *- $p < 0,001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Було розраховано індекс WOMAC, який також достовірно зменшився. Рівень болю за WOMAC на початку дослідження становив 226,00 (IQR: 192,00-258,00) мм, після 6 місяців – 196,00 (IQR: 170,50-228,00) мм ($p < 0,001$). Показник обмеження рухів у суглобі вранці та протягом дня за WOMAC на початку лікування становив 114,00 (IQR: 95,00 -134,00) мм, через 6 місяців – 56,00 (IQR: 46,50-67,00) мм ($p < 0,001$). Показник обмеження повсякденної активності за WOMAC на початку дослідження становив 748,00 (IQR: 576,00-968,25) мм, через 6 місяців – 676,50 (IQR: 496,75-693,50) мм ($p < 0,001$). Таким чином, сумарний індекс WOMAC статистично достовірно знижувався ($p < 0,001$) з 1119,50 (IQR: 874,25-1325,5) мм до 986,00 (IQR: 797,25-1030,7) мм через 3 та 931,00 (IQR: 706,25-976,00) мм через 6 місяців лікування. Загальна характеристика динаміки показників індексу WOMAC у пацієнтів

на остеоартроз з гіперурикемією на фоні прийому комбінованого лікування (хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу) представлена в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Динаміка показників індексу WOMAC у пацієнтів на фоні прийому комбінованого лікування (хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу)

Показник	До лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	226,00	192,00-258,00	214,50**	177,75-230,50	196,00**	170,50-228,00
WOMAC (скутість), мм (0-200)	114,00	95,00 - 134,00	65,00**	56,00-68,00	56,00* *	46,50-67,00
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	748,00	576,00-968,25	700,50***	576,75-721,75	676,50*	496,75-693,50
Сумарний WOMAC, мм (0-2400)	1119,50	874,25-1325,5	986,00*	797,25-1030,7	931,00*	706,25-976,00

Примітки: *- $p < 0,001$, ** - $p < 0,001$, *** - $p < 0,003$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Кількість загострень захворювання в групі хворих, яким призначалось комбіноване лікування в середньому становило 4,00 (3,00-4,75) за весь період спостереження (табл. 7.4). Також достовірно ($p = 0,02$) цей показник був нижчим, ніж в II групі та статистично не відрізнявся від I.

Середня тривалість днів прийому НПЗП в групі хворих за весь період спостереження склала 53,00 (43,00-56,00) днів (табл. 7.4). Також достовірно ($p=0,017$) цей показник був нижчим, ніж в II групі та статистично не відрізнявся від I. Відповідне порівняння показників кількості загострень остеоартрозу, середньої тривалості прийому НПЗП свідчить про ефективність комбінованого лікування та його переваги над застосуванням лише одного хондроїтин сульфату.

Таблиця 7.4

**Середня тривалість днів прийому НПЗП та кількість загострень
захворювання в групах за період спостереження**

Показник	Група I (n=34)		Група II (n=68)		Група III (n=16)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Тривалість днів прийому НПЗП	53,50*	46,00 56,00	58,00	53,50- 66,75	53,00*	43,00- 56,00
Кількість загострень захворювання	5,00	4,00 5,00	5,00	4,00 6,00	4,00*	3,00 4,75

Примітки: *- $p<0,05$ в порівнянні з II групою.

Таким чином, динаміка показників болю за ВАШ, індексів WOMAC та Лекена свідчить про значний клінічний ефект комбінації хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроксидного комплексу.

7.2. Вплив хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроксидного комплексу на показники запального процесу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

В даний час отримані переконливі докази, що свідчать про важливу роль запалення в розвитку ОА. Для нього характерне персистуюче запалення, яке локалізується не тільки в синовіальній оболонці, але і в гіаліновому хрящі,

кістці і періартикулярних м'яких тканинах. Серед різних факторів, які відповідальні за запалення та патогенетичні зміни в суглобі, виділяють цитокіни.

При дослідженні прозапальних цитокінів було виявлено підвищений рівень IL-1 та знижений рівень IGF-1 у пацієнтів цієї групи порівняно з референтними значеннями (IL-1 – 2-11 пг/мл, IGF-1-150–350 нг/мл відповідно) на початку дослідження. Через 6 місяців лікування, ми отримали статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня IL-1 з 19,00 (IQR: 14,00-26,73) пг/мл до 12,00 (IQR: 9,00-16,20) пг/мл, а також статистично достовірне підвищення рівня IGF-1 з 38,78 (IQR: 33,67-52,53) нг/мл до 89,18 (IQR: 77,10-103,12) нг/мл (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз до та після комбінованого лікування хондроїтин сульфатом та калій-натрій-гідроцитратним комплексом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
IL-1, пг/мл	19,00	14,00-26,73	12,00	9,00-16,20	0,001
NO, мкмоль/л	3,11	3,00- 4,00	2,28	2,00-2,90	0,001
IGF-1, нг/мл	38,78	33,67-52,53	89,18	77,10-103,12	0,001
Індекс активності запалення, у.о.	0,68	0,48-0,86	0,2	0,2-0,3	0,001

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Індекс активності цитокінів, хоча і не перевищував 1, внаслідок підвищення протизапальних цитокінів, знижувався з 0,68 (IQR: 0,48-0,86) у.о. до 0,2 (IQR: 0,2-0,3) у.о.

Також спостерігалось статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня NO з 3,11 (IQR: 3,00-4,00) мкмоль/л до 2,28 (IQR: 2,00-2,90) мкмоль/л, хоча його рівень на початку дослідження і не перевищував нормальних значень (NO - 1,80 - 4,80 мкмоль/л) (табл. 7.5).

При оцінці маркерів запалення було виявлено, що рівень ШОЕ статистично достовірно не змінювався протягом дослідження - $14,75 \pm 2,09$ мм/год до та $14,13 \pm 1,08$ мм/год після лікування. І лише рівень СРБ статистично достовірно ($p < 0,002$) знизився з 6,50 (IQR: 4,25-9,00) мг/л до 4,10 (IQR: 3,5-6,15) мг/л після прийому комбінованого лікування протягом 6 місяців.

Наведені результати свідчать про здатність комбінованого лікування знижувати інтенсивність запального процесу та підвищувати процеси регенерації хряща у пацієнтів на остеоартроз.

7.3. Вплив хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

ОА є поширеною патологією, особливо часто зустрічається у людей середнього і літнього віку, які мають супутні захворювання. Тому, важливим є те, щоб препарати, які застосовуються при лікуванні ОА, впливали не лише на перебіг основного захворювання, а й здійснювали позитивну системну дію. Тому, було проведено дослідження впливу хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

Не було відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, які у більшості хворих до включення у дослідження були в межах нормальних значень (табл.7.6).

Таблиця 7.6

Динаміка загальноклінічних показників до та після комбінованого лікування хондроїтин сульфатом та калій-натрій-гідроксидним комплексом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	11,60	10,40-15,10	11,00	9,45-15,75	0,088
АлАТ	0,11	0,085-0,12	0,12	0,11-0,14	0,616
АсАТ	0,10	0,0825-0,128	0,10	0,08-0,11	0,189
Холестерин, ммоль/л	5,59	4,88-5,80	5,0	5,00-6,00	0,058
Глюкоза, ммоль/л	5,40	4,80-5,98	5,50	5,00-6,00	0,381

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

На сьогодні дослідженню впливу комбінації структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів на показники пуринового обміну присвячена невелика кількість робіт. За нашими даними, структурно-модифікуючий препарат – хондроїтин сульфат підвищує рівень сечової кислоти, а калій-натрій-гідроксидний комплекс, як гіпоурикемічний препарат, знижує його. Тому, нами було проведено дослідження впливу комбінованого лікування на пуриновий обмін.

На початку дослідження пацієнти характеризувались підвищеним рівнем сечової кислоти сироватки крові 416,00 (IQR: 362,00-568,00) мкмоль/л, невисокими показниками екскреції сечової кислоти з сечею 2,00 (IQR: 2,00-3,00) ммоль/добу (1,48- 4,43 ммоль/добу) та низьким показником pH сечі 5,5 (IQR: 5,4-5,6) (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Динаміка показників пуринового обміну на фоні комбінованого лікування хондроїтин сульфатом та калій-натрій-гідроксидним комплексом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Сечова кислота, мкмоль/л	416,00	362,00-568,00	361,00	316,25-443,50	0,001
Сечова кислота сечі, мкмоль/добу	2,00	2,00-3,00	4,00	3,00-4,00	0,003
pH сечі	5,5	5,4-5,6	6,6	6,4-6,75	0,001
Креатинін, мкмоль/л	87,00	76,25-99,25	85,00	79,00-93,50	0,737
Кліренс креатиніну, мл/хв	78,80	72,61-89,37	78,19	71,96-98,28	0,717
Сечовина крові, ммоль/л	6,05	5,45-6,875	6,00	6,00-6,00	0,379

Примітки: *- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Мікронефролітіаз (конкременти менше 6 мм) за даними ультразвукового дослідження органів позаочеревинного простору та уратурія (наявність кристалів сечової кислоти в сечі) за даними лабораторного дослідження сечі спостерігалась у всіх 16 пацієнтів. Інші показники пуринового обміну - середній рівень креатиніну 87,00 (IQR: 76,25-99,25) мкмоль/л та його кліренсу 78,80 (IQR: 72,61-89,37) мл/хв, а також рівень сечовини 6,05 (IQR:

5,45-6,875) ммоль/л перебували в межах нормальних значень і не відрізнялись від інших груп (табл. 7.7).

Було встановлено, що рівень сечової кислоти в крові в досліджуваній групі статистично достовірно ($p=0,001$) знизився з 416,00 (IQR: 362,00-568,00) мкмоль/л до початку лікування до 361,00 (IQR:316,25-443,50) мкмоль/л після лікування. А також статистично достовірно підвищились рН сечі ($p<0,001$) та екскреція сечової кислоти з сечею з 2,00 (IQR:2,00-3,00) мкмоль/добу до 4,00 (IQR:3,00-4,00) мкмоль/добу ($p<0,003$) внаслідок застосування комбінованої терапії (табл. 7.7). Рівень сечовини, креатиніну та його кліренсу не змінювався протягом дослідження та перебував в межах норми.

Побічна дія при застосуванні комбінації препаратів не відмічалась.

Внаслідок проведеного дослідження виявлено позитивний вплив хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу на динаміку показників суглобового синдрому, а саме статистично достовірне зниження враженості болю по ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена. При застосуванні даної комбінації препаратів отримано статистично достовірне зниження прозапальних цитокінів (IL-1), вільних радикалів, які приймають участь у деструкції хряща (NO), індексу активності запалення, СРБ, а також статистично достовірне підвищення анаболічних цитокінів (IGF-1). Не було відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, сечовини, креатиніну та його кліренсу, що свідчить про можливість безпечного застосування у пацієнтів із супутньою патологією. При комбінованому лікуванні, тобто при додаванні до хондроїтин сульфату, калій-натрій-гідроцитратного комплексу, ми спостерігали вплив і на пуриновий обмін, а саме статистично достовірне зниження рівня сечової кислоти, підвищення екскреції сечової кислоти з сечею, рН сечі, що важливо враховувати при лікуванні хворих з гіперурикемією.

7.4. Порівняння ефективності застосування діацереїну, хондроїтин-сульфату та комбінації хондроїтин сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу у хворих на остеоартроз з гіперурикемією

Хондроїтин сульфат та діацереїн є зареєстрованими в Україні структурно – модифікуючими препаратами. Вивченню їх застосування при остеоартрозі присвячено багато робіт, проте їх клінічна ефективність та можливість комбінації з цитратними комплексами у хворих на остеоартроз при наявності супутньої гіперурикемії залишається недостатньо вивченою. Нами було проведено порівняння ефективності їх застосування у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

Виявлено позитивний вплив діацереїну, ХС та комбінації препаратів (хондроїтин сульфат та калій-натрій-гідроцитратний комплекс) на динаміку показників суглобового синдрому, а саме статистично достовірне зниження вираженості болю по ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена. Розглянувши детальніше (табл. 7.8, рис. 7.1) можна побачити, що на початку дослідження значення показників артрологічного статусу однакові у всіх трьох групах та статистично не відрізняються 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 враженості 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.

Таблиця 7.8

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	8,25-12,0
	Через 6 місяців	22,0*	22,0-24,0	25,0*#	19,0-35,5	6,0*	4,25-7,00

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 знизились 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.

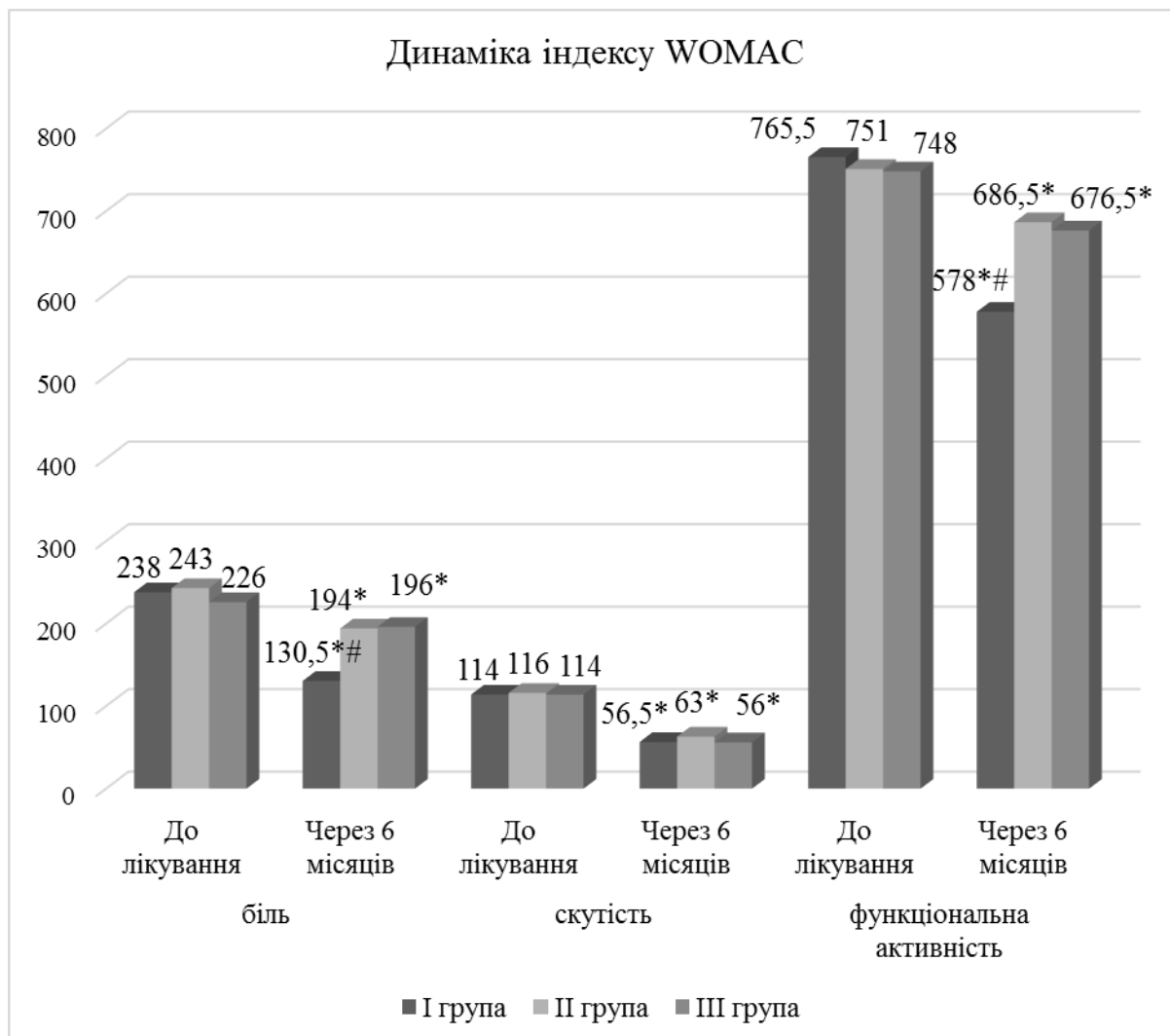


Рис. 7.1 Динаміка показників індексу WOMAC у групах до та після лікування.

Примітки: *- $p < 0,05$ в порівнянні з показниками до лікування, #- $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.

Таким чином, динаміка показників болю за ВАШ, індексів WOMAC та Лекена свідчить про значний клінічний ефект діацереїну і комбінованого лікування та їх переваги над застосуванням лише одного хондроїтин сульфату при лікуванні пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією. При дослідженні було виявлено що саме в цих групах (I та III) відмічалось

статистично достовірне зниження рівня сечової кислоти, що може свідчити зв'язок клінічного ефекту з динамікою її зниження (рис.7.2).

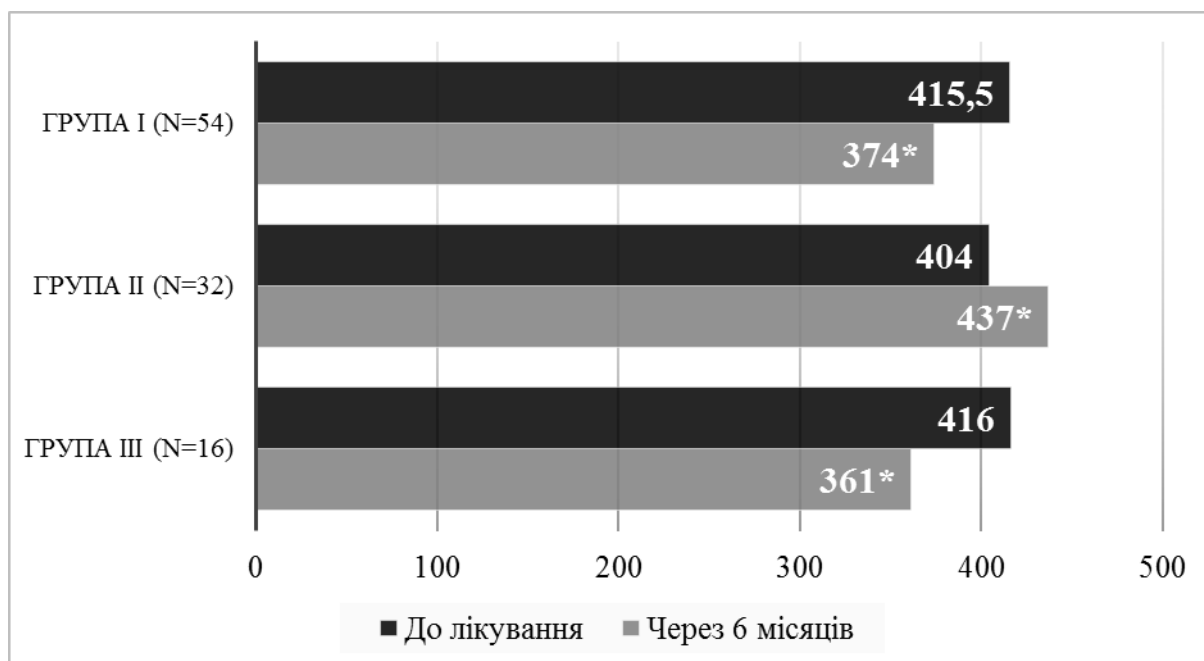


Рис. 7.2 Динаміка рівня сечової кислоти в групах за період спостереження

Примітки: *- $p < 0,05$ в порівнянні із даними до лікування.

Ми спостерігали статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня сечової кислоти при застосуванні діацереїну 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.7.2).

При лікуванні у всіх трьох групах отримано статистично достовірне зниження прозапальних цитокінів (IL-1), вільних радикалів, які приймають участь у деструкції хряща (NO), індексу запалення, а також статистично достовірне підвищення анаболічних цитокінів (IGF-1). Проте більш виражене зниження IL-1 спостерігалось у I та III групах, в порівнянні з II (табл. 7.9). Що свідчить про більш виражене зниження інтенсивності запального процесу у пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією при застосуванні діацереїну та комбінованого лікування та їх переваги над застосуванням лише одного хондроїтин сульфату.

У групі, де був застосований діацереїн додатково було виявлено зниження рівня TNF-а, майже в 2 рази, та підвищення в 4,2 рази рівня TGF- β .

Таблиця 7.9

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.

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 пацієнтів цих груп 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).

Протягом дослідження було виявлено, що середня тривалість днів прийому НПЗП та кількість загострень захворювання за період спостереження в I та III групах статистично не відрізнялась, в той час як в II групі ці показники були статистично достовірно вищими (рис. 7.3, 7.4).

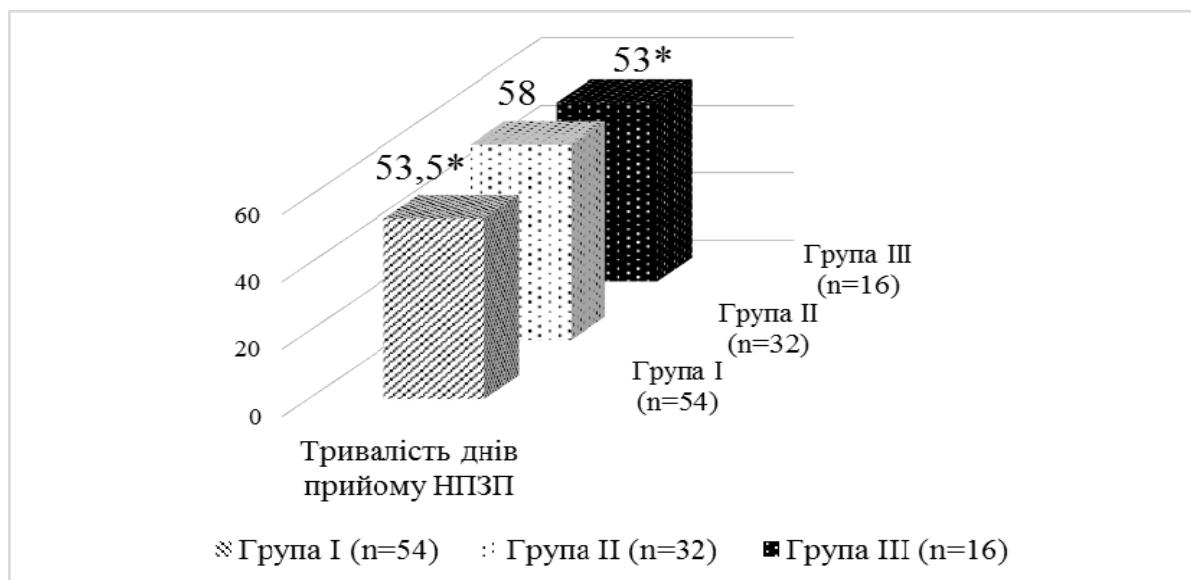


Рис. 7.3 Середня тривалість днів прийому НПЗП в групах за період спостереження

Примітки: *- $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.



Рис. 7.4 Кількість загострень захворювання в групах за період спостереження

Примітки: *- $p < 0,05$ в порівнянні з II групою.

Відповідне порівняння показників кількості загострень остеоартрозу, середньої тривалості прийому НПЗП свідчить про більш виражену ефективність діацереїну і комбінованого лікування та їх переваги над застосуванням лише одного хондроїтин сульфату.

Побічної дії при застосуванні всіх трьох схем лікування не спостерігалось. На початку лікування загальноклінічні показники перебували в межах норми та статистично не відрізнялись між собою. Протягом дослідження не було відмічено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, креатиніну та його кліренсу у всіх групах, що свідчить про можливість безпечного застосування препаратів у пацієнтів із супутньою патологією.

Отже, ефективність застосування діацереїну та комбінованого лікування (хондроїтин сульфатом та калій-натрій-гідроцитратним комплексом) була майже однаковою та мала переваги над монотерапією хондроїтин сульфатом у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією за даними показників ВАШ при ходьбі, індексу Лекена та вираженості болю і обмеженості функціональної активності по WOMAC, показників кількості загострень остеоартрозу, середньої тривалості прийому НПЗП, зниженням прозапальних цитокінів, а саме IL-1, та впливом на рівень сечової кислоти.

Дані, наведені у цьому розділі, опубліковані у таких статтях та тезах:

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. 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.

4. 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.*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Остеоартроз (ОА) є однією з основних причин втрати працездатності, поступаючись при цьому лише ішемічній хворобі серця, а зростання захворюваності та його поширеності є важливою медичною, соціальною та економічною проблемою [1,16,24]. До актуальності даної проблеми також слід віднести низький рівень виявлення остеоартрозу серед дорослого населення, звернення до лікаря на пізніх стадіях захворювання, коли консервативне лікування неефективне, не завжди обґрунтоване внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів, коли хворі ще мають перспективу уповільнення прогресування хвороби за допомогою структурно-модифікуючих препаратів [21].

Значна кількість етіологічних факторів та складний патогенез ураження суглобових і периартикулярних структур при остеоартрозі диктують необхідність тривалого та комплексного лікування препаратами з різною патогенетичною дією. Існуючі терапевтичні підходи не в повній мірі враховують вплив гіперурикемії на механізми розвитку остеоартрозу, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та сприяє взаємообтяженню даних патологічних процесів [14, 188].

Поширеність ОА значно вища у людей похилого віку, з коморбідними метаболічними порушеннями, у тому числі гіперурикемією. Гіперурикемія у пацієнтів є предиктором кардіоваскулярної смертності, розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та нефролітіазу [121] та здатна ускладнювати перебіг супутньої патології. При лікуванні пацієнтів з гіперурикемією слід враховувати високий ризик пошкодження нирок і застосовувати препарати, що сприяють розчиненню і попередженню утворення сечокислих і змішаних каменів. Серед таких препаратів виділяють цитратні суміші. Проте їх ефективність при іншій патології (остеоартрозі) та

можливість комбінування з структурно-модифікуючими препаратами залишається не достатньо вивченою.

Наведене обумовило пошук нових, більш ефективних, патогенетично обґрунтованих підходів до лікування остеоартрозу у пацієнтів з супутньою гіперурикемією.

Метою даної роботи була оптимізація лікування хворих на остеоартроз з супутньою гіперурикемією шляхом розробки та обґрунтування диференційованого підходу до ефективної терапії структурно-модифікуючими та гіпоурикемічними препаратами.

Задачами дисертаційної роботи були визначити особливості клінічних проявів та перебігу суглобового синдрому при остеоартрозі з супутньою гіперурикемією, вивчити ефективність структурно-модифікуючих препаратів, а саме діацереїну та хондроїтин сульфату у хворих на остеоартроз з гіперурикемією та їх вплив на показники запального процесу, пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів, встановити вплив калій-натрій-гідроксидного комплексу на пуриновий обмін у хворих на остеоартроз з гіперурикемією, виявити ефективність хондроїтин сульфату в комбінації з калій-натрій-гідроксидним комплексом у хворих на остеоартроз з гіперурикемією та визначити диференційований підхід до лікування хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

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 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 (American College of Rheumatology – ACR) та Європейської антиревматичної ліги (European League against Rheumatism – EULAR) [37, 221]. До критеріїв включення хворих у дослідження були віднесені: наявність остеоартрозу у досліджуваних пацієнтів, підвищений рівень сечової кислоти в крові (за даними біохімічного аналізу крові) та / або уратурія (за даними лабораторного дослідження сечі) і наявність конкрементів у нирках (за даними УЗД нирок), чоловіки та жінки, будь-якої раси, в віці 30-80 років, до початку дослідження пацієнти страждали від больових відчуттів не менше 15 з 30 днів, а загальні симптоми захворювання відмічались протягом не менше півроку, рентгенологічне підтвердження діагнозу остеоартроз (стадія за Келгреном-Лоуренсом I-III), оцінка за шкалою ВАШ 40 мм і більше при ходьбі, індекс Лекена від 4 балів, супутні захворювання: артеріальна гіпертензія I-III ступеня (сistolічний АТ >140 мм.рт.ст., діастолічний АТ > 90 мм.рт.ст.), ІХС: стенокардія напруги I-III ФК, цукровий діабет II типу, доза гіпотензивних та цукрознижуючих препаратів повинна бути незмінною протягом всього дослідження, тривалість прийому на момент включення в дослідження повинна складати не менше 3 місяців, пацієнти, які не приймали на момент первинного огляду препарати вказаних груп, також були включені в дослідження.

Критеріями невиключення були: гіперчутливість до досліджуваного препарату, одночасне застосування інших хондропротекторів, супутні захворювання: загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання органів кровотворення, тяжкі інфекційні захворювання, вірусні гепатити, печінкова, ниркова недостатність, клінічно значимі стадії серцево-легеневої недостатності, наявність злоякісних

новоутворень, недієздатність або обмежена дієздатність, участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні. Критерії виключення: невиконання рекомендацій по прийому досліджуваних препаратів, самовільне, передчасне переривання курсу лікування, несвоєчасне проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження.

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 склало 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). Мікронефролітіаз (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.

В залежності від терапії пацієнти були розділені на чотири групи. 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-гідроцитратний комплекс. Пацієнти IV групи приймали калій-натрій-гідроцитратний 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.

Оскільки більшість обстежених пацієнтів мали гонартроз II рентгенологічної стадії для терапії призначали хондроїтин сульфат згідно алгоритму лікування пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопороза та остеоартроза) 2014 року [52] або діацереїн, як інгібітор IL-1 [142], так як результати нашого дослідження продемонстрували підвищену концентрацію прозапальних цитокінів та показників запалення у хворих на остеоартроз з гіперурикемією.

При вираженому больовому синдромі пацієнти приймали НПЗП за потребою, курсом не більше 14 днів, при необхідності проведений курс терапії НПЗП повторювали з інтервалом не менше 2 тижнів. Пацієнтам, які мали мікронефролітіаз та невисокі показники екскреції сечової кислоти з сечею, призначали цитратний комплекс, так як його призначення висвітлено в рекомендаціях по веденню пацієнтів з мікронефролітіазом 2013 року [82]. Усі групи пацієнтів були співставні за статтю, віком, тривалістю захворювання, клініко-рентгенологічним показникам, рівнем сечової кислоти.

Для вирішення поставлених у роботі задач пацієнтам проводили комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Методи

дослідження включали 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.

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 стандартна 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) [26,27].

Контроль ефективності терапії проводили через 1, 3 та 6 місяців від початку лікування. Опитування та огляд пацієнтів, яке включало оцінку болю та функціональних порушень за візуальною аналоговою шкалою та

альгофункціональними індексами Лекена і WOMAC здійснювались на початку спостереження та через 3 та 6 місяців. Рентгенологічне дослідження колінних суглобів, ультразвукове дослідження органів позаочеревинного простору, лабораторне дослідження хворим проводилось на початку лікування та через 6 місяців.

Внаслідок проведеного дослідження було виявлено відмінності у клінічній картині остеоартрозу у хворих із супутньою гіперурикемією. ІМТ був статистично достовірно вищим ($p < 0,001$) у групі пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти, тобто в той час як пацієнти на остеоартроз без гіперурикемії мали лише надлишкову масу тіла, у хворих з гіперурикемією спостерігалось ожиріння 1-го ступеня. Пацієнти на ОА з гіперурикемією мали більш виражену рентгенологічну стадію, в порівнянні з пацієнтами на ОА без гіперурикемії. Для пацієнтів на ОА з гіперурикемією характерне ураження більшої кількості суглобів, тобто поліартроз та відсутність моноартрозу.

Дані клінічного обстеження показали, що пацієнти на остеоартроз з гіперурикемією відрізнялися більш тяжким перебігом ОА, а саме вираженістю болю за ВАШ в середньому на 11,1 % та на 7,4 % за WOMAC, більшими показниками індексу Лекена в середньому на 22,2 %, скутості в середньому на 16,8% та обмеженістю функціональної активності на 5,3% за індексом WOMAC.

Пацієнти на остеоартроз з гіперурикемією характеризувались наявністю більш вираженого запального процесу (за даними СРБ, NO, IL-1, індексу активності запалення), зниження процесів регенерації хрящової тканини (за даними IGF-1) та вищим рівнем гомоцистеїну.

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 IL-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 ($r=-0,55$, $p<0,001$).

Цікаво, що при дослідженні кореляційних зв'язків окремо у групах з підвищеним рівнем сечової кислоти та нормальним, було виявлено, що взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти та СРБ, IL-1, індексом активності запалення був сильніший у пацієнтів з гіперурикемією, ніж даних показників без неї, а зв'язок між рівнем сечової кислоти та IGF-1 навпаки. Що може вказувати на зростання сили взаємозв'язку факторів запалення з гіперурикемією при підвищенні рівня сечової кислоти, а ростових факторів при її зниженні.

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; $p<0,001$) та 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; $p<0,001$), ніж у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти. Також, цікавим виявилось, що у пацієнтів з гіперурикемією 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.

В літературі була продемонстрована лише у 2013 році асоціація між гіперурикемією та остеоартрозом колінних суглобів [54], зв'язок між важкістю остеоартрозу і рівнем сечової кислоти синовіальної рідини у пацієнтів з гонартрозом і відсутністю в анамнезі подагри [63] та ризик ендопротезування кульшового суглоба у пацієнтів з остеоартрозом і гіперурикемією [189]. В нашому дослідженні більш поглиблено вивчено ці взаємозв'язи та виявлено, що підвищення рівня сечової кислоти вище 360 мкмоль/л, супроводжується ураженням більшої кількості суглобів, посиленням важкості перебігу та прогресування остеоартрозу, яке спостерігається при рентгенологічному дослідженні, більш вираженим больовим синдромом та обмеженням повсякденної активності, а також розвитком більш вираженого запального процесу у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією та зниженням процесів регенерації хрящової тканини.

У 30 хворих з гіперурикемією і мікронефролітіазом відмічений істотний вплив прийому калій-натрій-гідроцитратного комплексу на пуриновий обмін, а саме статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня сечової кислоти в крові, підвищення екскреції сечової кислоти з сечею з і підтримання рН сечі на рівні 6,2-6,8. Даний препарат вже використовували в якості гіпоурикемічної терапії у хворих на подагру, а наше дослідження підтвердило та розширило дані результати [3]. Крім того, відмічено зменшення розмірів конкрементів у нирках за даними УЗД нирок, що співпадає з даними інших досліджень [82, 84, 183, 190].

Також, досить важливим виявилось статистично достовірне зниження рівня як систолічного, так і діастолічного АТ (без зміни антигіпертензивної терапії), оскільки 87% пацієнтів групи страждали на АГ. В літературі були описані плейотропні ефекти цитратних комплексів, солі лимонної кислоти додатково мають антисептичну, цитопротекторну та метаболічну дію

[175,186], проте даних про вплив на АТ не було. 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. Що дає можливість застосовувати калій-натрій-гідроксидний комплекс з метою зниження рівня сечової кислоти та розчинення дрібних конкрементів у хворих на гіперурикемію та нефролітиаз, як монотерапію, так і в комбінації з іншими препаратами.

На сьогоднішній день проведено багато клінічних досліджень по вивченню симптом-модифікуючої дії хондроїтин сульфату [92,93,98,112,141,214] та діацереїну [65,74,124,153,222], однак у пацієнтів без супутньої гіперурикемії. В нашому дослідженні 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 вираженості болю по ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена у пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією.

Регуляція синтезу цитокінів та їх активності, а також інгібування вільних радикалів, які приймають участь у деструкції хряща, є центральним фактором для збереження хряща і відновлення гомеостазу в суглобі. Нейтралізація цитокінів та вільних радикалів на тлі стимуляції факторів росту хряща є перспективним підходом до процесу контролю за пошкодженням хряща при ОА. При лікуванні у всіх трьох групах отримано статистично достовірне зниження прозапальних цитокінів (IL-1), вільних радикалів, які приймають участь у деструкції хряща (NO), індексу запалення, а також статистично достовірне підвищення анаболічних цитокінів (IGF-1). У групі, де був застосований діацереїн додатково було виявлено зниження рівня TNF- α , 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 групи, де був застосований діацереїн, в порівнянні іншими двома групами, у яких динаміка індексу активності запалення не відрізнялась між собою.

Серед інших показників запального процесу рівень ШОЕ статистично достовірно не змінювався протягом дослідження, а рівень СРБ статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився в усіх трьох групах.

При порівнянні запропонованих методів терапії із включенням досліджуваних препаратів, відмічено, що терапія діацереїном та комбінацією хондроїтин сульфат з цитратними комплексами у хворих на остеоартроз з гіперурикемією за даними показників ВАШ при ходьбі, індексу Лекена та враженості болю і обмеженості функціональної активності за WOMAC більш ефективна. Крім того, у пацієнтів із застосуванням даних схем ефективність лікування спостерігалась швидше, ніж при терапії лише хондроїтин сульфатом за показниками болю та функціональної активності за WOMAC.

Також виявлено, що IL-1 зменшується більше ($p < 0,05$) при застосуванні діацереїну та комбінованого лікування, ніж при монотерапії хондроїтин сульфатом. Що можливо пов'язано із гіпоурикемічним ефектом запропонованих схем, адже в нашому дослідженні було показано, що підвищений рівень сечової кислоти впливає на інтенсивність больового синдрому та показники запалення, серед яких і IL-1, у пацієнтів на остеоартроз.

Протягом дослідження було встановлено, що середня тривалість днів прийому НПЗП та кількість загострень захворювання за період спостереження в I та III групах статистично не відрізнялась, в той час як в II групі ці показники були статистично достовірно вищими. Відповідне порівняння показників кількості загострень остеоартрозу, середньої тривалості прийому НПЗП свідчить про більшу ефективність діацереїну і

комбінованого лікування та їх переваги над застосуванням лише одного хондроїтин сульфату.

Побічної дії при застосуванні всіх схем лікування не спостерігалось. На початку лікування загальноклінічні показники перебували в межах норми та статистично не відрізнялись між собою. Протягом дослідження не було відмічено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, креатиніну та його кліренсу у всіх групах, що свідчить про можливість безпечного застосування препаратів у пацієнтів із супутньою патологією.

Проте, спостерігалось статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня сечової кислоти при застосуванні діацереїну та комбінованого лікування, та статистично достовірне підвищення рівня сечової кислоти у групі, в якій пацієнти приймали лише хондроїтин сульфат.

Burt і Dutt [53] показали, що хондроїтин сульфат і фосфатидилхолін сприяли кристалізації солей моноурата натрію *in vitro*, що призводило до депонування солей моноурата натрію в тканинах. У цьому дослідженні була використана суміш з двох ізомерів хондроїтин сульфату, хондроїтин-4-сульфат і хондроїтин-6-сульфат в невідомих пропорціях, і не виключено, що ці два ізомери можуть мати абсолютно різний вплив на депонування моноурата натрію. У нашому дослідженні було використано застосування хондроїтин сульфату пташиного походження (хондроїтин-4-сульфат 72%) і було виявлено статистично достовірне підвищення рівня сечової кислоти. Laurent та Denoble [63,111] підтвердили, що сечова кислота *in vitro* була менш розчинна із збільшенням кількості хондроїтин сульфату. Крім того, сам хондроїтин сульфат має тваринне походження (тобто багатий на пурини), що також впливає на підвищення сечової кислоти.

Зниження сечової кислоти при застосуванні діацереїну, можливо пов'язане з його протизапальним ефектом – діацереїн є інгібітором IL- 1. IL- 1 через активацію інфламасоми підвищує загибель клітин і випуск, внаслідок

їх руйнування, сечової кислоти [63]. В нашому дослідженні ми отримали зниження рівня IL-1 при застосуванні діацереїну і відповідне зниження рівня сечової кислоти.

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 - 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.

Ці дані співпадають з іншим дослідженням 2011 року, в якому у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням, які раніше не застосовували будь-які діабетичні препарати, було показано, що призначення діацереїну збільшувало секрецію інсуліну та зменшувало рівень глюкози крові [159], що можливо пов'язано із зниженням прозапальних цитокінів (TNF- α та IL-1 β), які беруть участь у апоптозі β -клітин підшлункової залози, що веде до зменшення секреції інсуліну з подальшим розвитком гіперглікемії. Згідно отриманих нами даних, діацереїн здатний впливати на проанаболічні цитокіни, одним з яких є IGF-1, який є структурним аналогом інсуліну і має ряд спільних з ним властивостей, в нашому дослідженні ми спостерігали статистично достовірне його підвищення, що можливо було і з рівнем інсуліну, що і вплинуло на рівень глюкози сироватки крові.

Крім того, в групі із лікуванням діацереїном було проведено дослідження гомоцистеїну. До лікування рівень гомоцистеїну був 7,81 (IQR: 6,15-9,00) мкмоль/л, після лікування статистично достовірно ($p = 0,007$) знизився до 6,00 (IQR: 4,48-8,57) мкмоль/л.

Рівень гомоцистеїну корелював з рівнем сечової кислоти як за нашими, так і за світовими [147] даними, в нашому дослідженні ми спостерігали зниження рівня сечової кислоти при застосуванні діацереїну і відповідне зниження рівня гомоцистеїну. Це важливо, адже за результатами останніх

досліджень вплив гомоцистеїну на хрящ може бути пов'язаний з його участю в утворенні колагену. Він інгібує синтез нерозчинних волокон колагену в пробірці, втручаючись у його нормальне з'єднання [99], заважає хондроцит-опосередкованій мінералізації, потенційно змінюючи функції та властивості кальцинованого хряща [103], опосередковано інгібує лізійл-оксидазу, яка каталізує зшивання молекул колагену [125]. Таким чином, зниження рівня гомоцистеїну опосередковано зменшує втрату колагену, а отже і самого хряща.

Таким чином, і остеоартроз, і гіперурикемія є актуальними питаннями сучасної ревматології. Дані захворювання здатні ускладнювати перебіг супутньої патології та призводити до взаємообтяження, а рівень сечової кислоти рівень може бути використаний для прогнозування важкості перебігу ОА. Серед методів лікування залишається актуальним і на сьогодні призначення структурно-модифікуючих препаратів. Проте, враховуючи перехід до персоніфікованого підходу до лікування в сучасній медицині, необхідним є врахування супутньої патології та впливу даної категорії препаратів на коморбідні захворювання, тому для диференційованого вибору лікування рекомендовано визначення рівня сечової кислоти сироватки крові. У пацієнтів з остеоартрозом I-III рентгенологічної стадії та гіперурикемією рекомендовано застосовувати діацереїн або хондроїтин сульфат в комбінації з калій-натрій-гідроцитратним комплексом, як препарати, які здатні впливати на рівень сечової кислоти. Крім того, дані схеми виявилися більш ефективними за даними показників ВАШ при ходьбі, індексу Лекена та вираженості болю і обмеженості функціональної активності по WOMAC, показників кількості загострень остеоартрозу, середньої тривалості прийому НПЗП, та більше знижували прозапальний цитокін IL-1, ніж монотерапія хондроїтин сульфатом. З метою зниження рівня сечової кислоти та розчинення дрібних конкрементів у хворих на гіперурикемію та нефролітіаз пропонується застосовувати калій-натрій-гідроцитратний комплекс.

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, IL-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 даної категорії хворих.

3. Продемонстрована ефективність калій-натрій-гідроцитратного комплексу у пацієнтів з гіперурикемією і мікронефролітіазом 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-гідроцитратний комплекс) та позитивна динаміка показників суглобового синдрому, а саме

статистично достовірне зниження вираженості 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 вираженості 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 IL-1, NO, індексу запалення, а також статистично достовірне підвищення IGF-1 при використанні хондроїтин сульфату та комбінації препаратів (хондроїтин сульфат та калій-натрій-гідроксидний комплекс), а при прийомі діацереїну додатково ще й зниження TNF-а та підвищення TGF- β . Поряд із тим встановлено, що IL-1 більше знижується ($p < 0,05$) при застосуванні діацереїну 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

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

2. 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-гідроксидним комплексом.

3. 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.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА / Л.И. Алексеева // Consilium medicus. — 2009. — № 11 (9). — С. 100–104.
2. Алексеева Л.И. Терапия остеоартроза с позиций доказательной медицины / Л.И. Алексеева // Consilium medicus. — 2007. — экстр. выпуск. — С. 8-14.
3. Барскова В.Г. Применение цитрата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом / В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, И.С. Денисов // Современная ревматология. - 2012.-№3.-С.13–15.
4. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности / А.В. Бильченко// Здоров'я України. – 2009. – №10 (1). – С. 46–48.
5. Борткевич О. П. Ефективність препарату Піаскледин 300 у лікуванні пацієнтів з остеоартрозом: доведено в дослідженнях, підтверджено європейською практикою / О. П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. - 2015. - №1(59). - С. 61-65.
6. Борткевич О. П. Місце стронцію ранелату в терапії при остеоартрозі: нові спостереження та сучасні клінічні дані / О. П. Борткевич, Ю. В. Білявська // Український ревматологічний журнал. — 2013. — № 3. — С.77-82.
7. Борткевич О.П. Зинаксин с позиции доказательной медицины. / О.П. Борткевич, Ю.А. Поскрипко, Е.Ю. Тимошенко // Український ревматологічний журнал. – 2007. – №4(30). – С. 1–4.
8. Голиков П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях/ П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, И.А. Гавриленко // Бюл. exper. биол. мед. -2000.-№7.-С.6-9.

9. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте / И.Ю. Головач // Український ревматологічний журнал. – 2014. – №2 (56). – С. 4–11.
10. Головач І. Ю. Роль симптом-модифікуючих і структурно-модифікуючих препаратів у терапії остеоартриту: місце неомілюваних фітостеролів /І.Ю. Головач // Травма. - 2015. - Том 16, №1. - С. 15-21.
11. Дзеранов Н.К. Современный подход к лечению уратного нефролитиаза. / Н.К. Дзеранов [и соавт.] // Лечащий врач. - 2005.- № 10.- С. 59-61.
12. Дядык А.И. Растительный препарат Зинаксин как один из важнейших компонентов в лечении остеоартроза. / А.И. Дядык, Н.И. Шпитевая, И.И. Здиховская [и др.] // Здоров'я України. — 2005. —№18 (127). — С.35-36.
13. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману в четырех томах. / Под общ. ред. А.Г. Гилмана – М.: Практика. – 2006. –562 с.
14. Коваленко В.Н. Реальность структурно-модифицирующей терапии остеоартроза. / В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба, Л.И. Алексеева // Здоров'я України. – 2009. - №18(1). - С.42-43
15. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев // Метод. рекомендації. — К., 2009. — 42 с.
16. Національний підручник з ревматології. / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба— К.: Моріон, 2013. – 672 с.
17. Нефрология. Национальное руководство. /Под редакцией Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2009. –716 с.
18. Нефрология. Руководство для врачей. / Под редакцией И.Е. Тареевой. – М.: Медицина. – 2000. – 688 с.
19. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков – К.: Четверта хвиля, 2009. – 413 с.

20. Остеоартроз: Практическое руководство / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич – К.: Моріон, 2003. – 588 с.
21. Остеоартроз: Практична настанова. 3-тє видання, доповнене, зі змінами. / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич – К.: Моріон, 2010. – 605 с.
22. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз. / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев // - К.: Морион, 2006. - 176 с.
23. Проценко Г. О. Застосування інгібіторів ІЛ-1 у хворих на подагру та остеоартроз / Г.О. Проценко, Н.С. Бойчук, Т.І. Гавриленко // Український ревматологічний журнал. - 2009. - N 2. - С. 75-78.
24. Проценко Г.О. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз / Г.О. Проценко // Український ревматологічний журнал — 2009. — № 3 (37). — С. 92-95.
25. Проценко Г.О. Модифікуюча дія хондроїтин сульфату у хворих на остеоартроз за даними МРТ / Г.О. Проценко // Український ревматологічний журнал — 2007. — № 4 (30). — С. 9-12.
26. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. /Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
27. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Под ред. О.Ю. Ребровой. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 312с.
28. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / Под ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. — К., 2014. — 279 с.
29. Шуба Н.М. Гіперурикемія – мультиморбідна патологія в ревматології. / Н.М. Шуба //Укр. ревматолог. журн. – 2013. – №2 (52). – С. 14–21.
30. Яременко О. Б. Деформирующий остеоартроз: взгляд ведущих специалистов / О. Б. Яременко, А. А. Бурьянов // Здоров'я України ХХІ сторіччя. - 2015. - № 6. - С. 54-55.

31. Яременко О. Б. Современная терапия остеоартроза на основании новых рекомендаций и доказательств: новые подходы и перспективы / О. Б. Яременко// Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. -2014. - №2. - С.40-41.
32. Яременко, О. Б. Ревматология-2014: украинский и международный ракурс / О. Б. Яременко// Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. -2015.-№1.- С.73-75
33. Abramson S.B. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage / S.B. Abramson, A. Amin // Rheumatology (Oxford). – 2002. – Vol.41. – P. 972-80.
34. Abramson S.B. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis / S.B. Abramson, M. Attur, A.R. Amin [et al.] // Curr. Rheumatol. Rep. – 2001. - Vol.3. - P. 535-541.
35. Adams S.B. Global metabolic profiling of human osteoarthritic synovium / S.B. Adams, L.A. Setton, E. Kensicki [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2012. – Vol.20. – P. 64–67.
36. Altinel L. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid / L. Altinel, Z.K. Saritas, K.C. Kose [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 211(2). — P. 181–186.
37. Altman R. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.] // Arthritis Rheum. – 1986. – Vol. 29 (8). – P. 1039–1049.
38. Altman R.D. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. / R.D. Altman, K.C. Marcussen // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44 (11). — P. 2531–2538.
39. Appelboom T. Symptoms modifying effect of avocado/soybeanunsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind,

prospective, placebo-controlled study / T. Appelboom, J. Schuermans, G. Verbruggen [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 30(4). — P. 242–247.

40. Ashton Acton Q. Metabolic disorders: new insights for the healthcare professional / Q. Ashton Acton. // *Scholarly Paper.* — 2013. — P. 57-58.

41. Backon J. Ginger: inhibition of thromboxane synthase and stimulation of prostacyclin: relevance for medicine and psychiatry / J. Backon // *Med. Hypotheses.* — 1986. — Vol. 20. — P. 271—278.

42. Bae S.C. Cross-cultural adaptation and validation of Korean Western Ontario and McMaster universities (WOMAC) and Lequesne Osteoarthritis Indices for Clinical Research / S.C. Bae, H.S. Lee, H.R. Yun, T.H. Kim, D.H. Yoo, S.Y. Kim // *OSTEO CART.* — 2001. — Vol. 9(8). — P. 746-750.

43. Bardin T. The epidemiology and genetic of gout / T. Bardin, P. Richette // *Presse Med.* - 2011. - Vol. 40. — P. 830–835.

44. Bartels E.M. Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / E.M. Bartels, V.N. Folmer, H. Bliddal, R.D. Altman, C. Juhl, S. Tarp, W. Zhang, R. Christensen // *Osteoarth. Cartilage.* — 2015. — Vol. 23(1). — P. 13–21.

45. Bellamy N. Osteoarthritis Index delivered by mobile phone (m-WOMAC) is valid, reliable, and responsive / N. Bellamy, C. Wilson, J. Hendrikz, S.L. Whitehouse, Patel B, S. Dennison, T. Davis // *J Clin Epidemiol.* — 2011. — Vol. 64(2). — P. 182-190.

46. Benito M.J. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis / M.J. Benito, D.J. Veale, O. FitzGerald, W.B. van den Berg, B. Bresnihan // *Ann Rheum Dis.* — 2005. - Vol. 64(9). - P. 1263-1267.

47. Bliddal H. A randomized, placebo-controlled, crossover study of ginger extracts and Ibuprofen in osteoarthritis / H. Bliddal, A. Rosetzky, P. Schlichting, M.S. Weidner, L.A. Andersen, H. H. Ibfelt, K. Christensen, O.N. Jensen, J. Barslev // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 2000. — Vol. 8. — P. 9–12.

48. Blotman F. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Blotman, E. Maheu, A. Wulwic [et al.] // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* — 1997. — Vol. 64(12). — P. 825–834.

49. Bolland M. J. Strontium and cardiovascular events / M. J. Bolland, A. Grey // *Ann Rheum Dis.* — 2013. — Vol. 72 (8). — P. e22.

50. Bouic P.J. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years / P.J. Bouic // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* — 2001. — Vol. 4(6). — P. 471– 475.

51. Boumediene K. AVOCADO/-SOYA unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor $\beta 1$ and $\beta 2$ in cultured articular chondrocytes / K. Boumediene, N. Felisaz, P. Bogdanowicz [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42(1). — P. 148–156.

52. Bruyere O. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere, C. Cooper, J.P. Pelletier [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* — 2014. — Vol. 44 (3). — P. 253–263.

53. Burt H.M. Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on in vitro growth rates / H.M. Burt, Y.C. Dutt // *Ann Rheum Dis.* — 1986. — Vol. 45. — P. 858–864.

54. Challa S. Association of hyperuricemia and osteoarthritis knee in costal indian population / S. Challa, M. S. Sudhir, N. Alavalapati, J. Satyaprasad //

International Journal of Recent Trends in Science And Technology. – 2013. - Vol. 7(3). – P.129-131.

55. Chen C.T. Time, stress, and location dependent chondrocyte death and collagen damage in cyclically loaded articular cartilage / C.T. Chen, M. Bhargava, P.M. Lin, P.A. Torzilli // J Orthop Res. – 2003. – Vol. 21(5). – P.888-898.

56. Christensen R. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / R. Christensen, E.M. Bartels, A. Astrup [et al.]//Osteoarth. Cartilage. — 2008. — Vol. 16(4). — P. 399–408.

57. Clements K.M. How severe must repetitive loading be to kill chondrocytes in articular cartilage? / K.M. Clements, Z.C. Bee, G.V. Crossingham, M.A. Adams, M. Sharif // Osteoarthr. Cartil. – 2001. –Vol.9. – P. 499–507.

58. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault //Nephron. – 1976. – Vol. 16. – P.31-41.

59. Cronstein B.N. The inflammatory process of gout and its treatment / B.N. Cronstein, R. Terkeltaub //Arthritis Res Ther. – 2006. – Vol. 8(1). – P.3.

60. Csifo E. Correlation of serum and synovial osteocalcin, osteoprotegerin and tumor necrosis factor-alpha with the disease severity score in knee osteoarthritis / E. Csifo, T.Katona, J. Arseni, E. Nagy, I. Gergely, Ö. Nagy // Acta Medica Marisiensis. – 2014. - Vol. 60 (3). - P. 102-105.

61. D’Lima D.D. Human chondrocyte apoptosis in response to mechanical injury / D.D. D’Lima, S. Hashimoto, P.C. Chen, C.W. Colwell, M.K. Lotz //Osteoarthr. Cartil. – 2001. –Vol.9. – P. 712–719.

62. D’Lima, D. Caspase inhibitors reduce severity of cartilage lesions in experimental osteoarthritis / D. D’Lima, J. Hermida, S. Hashimoto, C. Colwell, M. Lotz, // Arthritis Rheum. – 2006. –Vol.54. – P. 1814–1821.

63. Denoble A.E. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation / A.E. Denoble, K.M. Huffman, T.V. Stabler [et al.]// Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. - Vol. 108. – P.2088–2093.

64. Dionne R.E. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients / R.E. Dionne, L.A. Bauer, G.A. Gibson, W.O. Griffen, R.A. Blouin// Am J Hosp Pharm. – 1981. – Vol. 38. – P.841-844.
65. Dougados M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip / M. Dougados, M. Nguyen, L. Berdah [et al.]// Arthritis Rheum. – 2001. – Vol.44. – P. 2539–2547.
66. Egea J. Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans / J. Egea, A.G. Garsia, J. Verges [et al.]// Osteoarthritis and Cartilage. - 2010. –Vol. 18(1). - P. 24-27.
67. Emmerson B.T. The management of gout /B.T. Emmerson// N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334 (7). –P. 445–451.
68. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, B. F. Leeb, L. Alekseeva, N. K. Arden [et.al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 377-388.
69. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden [et.al.] //Ann. Rheum. Dis. - 2005. – Vol. 64. – P. 669–681.
70. EULAR Recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et.al.]// Ann. Rheum. Dis. – 2003. - Vol. 62 – P. 1145–1155
71. Felisaz N. Stimulating effect of Diacerein on TGF- β 1 and β 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-I / N. Felisaz, K. Boumediene, C. Ghayor [et al.] // Osteo Cart. – 1999. – Vol. 7. – P. 255–264.

72. Fermor B. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage / B. Fermor, S.E. Christensen, I. Youn [et al.]// Eur. Cell. Mater. – 2007. - Vol.13. – P. 56-65.

73. Fernandes J.C. Collagenase-1 and collagenase-3 synthesis in normal and early experimental osteoarthritic canine cartilage: an immunohistochemical study / J.C. Fernandes, J. Martel-Pelletier, V. Lascau-Coman [et al.]// J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 25(8). – P. 1585–1594.

74. Fidelix T.S. Diacerein for osteoarthritis / T.S. Fidelix, B.G. Soares, V.F. Trevisani // Cochrane Database Sys Rev. – 2006. – Vol. 1: CD005117.

75. Finnson K.W. Endoglin differentially regulates TGF β induced Smad2/3 and Smad1/5 signalling and its expression correlates with extracellular matrix production and cellular differentiation state in human chondrocytes / Finnson K.W., Parker W.L., Chi Y., Hoemann C.D., Goldring M.B., Antoniou J. [et al.] //Osteoarthritis Cartilage. – 2010. - Vol. 18(11). - P. 1518-1527.

76. Floris P. Strontium ranelate: ready for clinical use as disease-modifying osteoarthritis drug / Floris P J G Lafeber, Jacob M van Laar //Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 157-161.

77. Fransen M. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens / M. Fransen, M. Agaliotis, L. Nairn [et al.] //Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74(5). – P. 851-858.

78. Frondoza C.G. (2004) An in vitro screening assay for inhibitors of proinflammatory mediators in herbal extracts using human synoviocyte cultures in vitro / C.G. Frondoza, A. Sohrabi, A. Polotsky, P.V. Phan, D.S. Hungerford, L. Lindmark //Cell. Dev. Biol. Anim. — 2004. — Vol. 40. — P. 95–101.

79. Ge Z. Osteoarthritis and therapy / Z. Ge, Y.Hu, B.C. Heng, Z. Yang, H. Ouyang, E.H. Lee [et al.]// Arthritis Rheum. – 2006. - Vol. 55(3). - P. 493-500.

80. Goldring M.B. Osteoarthritis. / M.B. Goldring, S.R. Goldring // J Cell Physiol. – 2007. - Vol. 213 (3). - P. 626-634.

81. Goldring M.B. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism / M.B. Goldring, M. Otero, K. Tsuchimochi, K. Ijiri, Y. Li // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67 Suppl 3. – P. 75-82.

82. Guidelines on urolithiasis / C. Türk, T. Knoll, A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz // Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology (EAU), 2013. – 100 p.

83. Haghighi M. Comparing the effects of ginger (*Zingiber officinale*) extract and ibuprofen on patients with osteoarthritis / M. Haghighi, A. Khalvat, T. Toliat, S. Jallaei // *Arch Iran Med.* — 2005. — Vol. 8. — P. 267–271

84. Hallson P.C. Raising urinary citrate lowers calcium oxalate and calcium phosphate crystal formation in whole urine / P.C. Hallson, G.A. Rose, S. Sulaiman // *Urol. Int.* - 1983.- Vol. 38.- P. 179-181.

85. Hamburger M. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia / M. Hamburger, H.S. Baraf, T.C. Adamson [et al.] // *Phys. Sportsmed.* –2011. – Vol. 39(4). – P. 98–123.

86. Hawker G. A. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS Pain), numeric rating scale for pain (NRS Pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP) / G. A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska, M. French // *Arthritis Care Res.* – 2011.– Vol. 63. – P.240– 252.

87. Henrotin Y. Review: Advances in the Treatment of Osteoarthritis and the Role of Chondroitin Sulphate /Y. Henrotin // *European Musculoskeletal Review.* – 2010. – Vol. 5(2). –P.11-17.

88. Henrotin Y. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation / Y. Henrotin, A. Labasse, S.X. Zheng [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 299–308.

89. Herrero-Beaumont G. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis / G. Herrero-Beaumont, M.E.

Marcus, O. Sanchez-Pernaute, R. Granados, L. Ortega, E. Montell, J. Vergés, J. Egido, R. Largo [et al.] // Br. J. Pharmacol. - 2008. – Vol. 154. – P. 843-851.

90. Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / G. Herrero-Beaumont, J.A. Ivorra, M.C. DelCarmen Trabado, F.J. Blanco, P. Benito, E. Martín-Mola [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 555–567.

91. Herrmann M. Experimental hyperhomocysteinemia reduces bone quality in rats / M.Herrmann, B. Wildemann, L. Claes, S. Klohs, M. Ohnmacht, O. Taban-Shomal, U. Hübner, A. Pexa, N. Umanskaya, W. Herrmann // Clin Chem. – 2007. – Vol. 53(8). – P. 1455-1461.

92. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis / M.C. Hochberg // J. Clinical and Experimental Rheumatology. — 2008. — Vol. 26. — P. 120–124.

93. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration / M.C. Hochberg // Osteoarthritis Cartilage. – 2010. – Vol. 18. – P. 28–31.

94. Huskisson E.C. Measurement of pain / E.C. Huskisson // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 1127–1131.

95. Hutchison M.R. Insulin like growth factor I and fibroblast growth factor, but not growth hormone, affect growth plate chondrocyte proliferation / M.R. Hutchison, M.H. Bassett, P.C. White // Endocrinology. – 2007. - Vol. 148(7). - P. 3122-3130.

96. Inokuchi T. Plasma interleukin (IL)-18 (interferon-gamma-inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18 / T. Inokuchi, Y. Moriwaki, H. Tsutsui // Cytokine. – 2006. - Vol. 33(1). – P.21-27.

97. Johnson V.L., Hunter D.J. The epidemiology of osteoarthritis / V.L. Johnson, D.J. Hunter// Best Practice and Research Clinical Rheumatology. – 2014. - Vol. 28. – P.5–15.
98. Kahan A. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Kahan, D. Uebelhart, F. De Vathaire, [et al.]// Arthritis Rheum. – 2009. – Vol.60. – P.524–533.
99. Kang A.H. A collagen defect in homocystinuria / A.H. Kang, R.L. Trelstad// J Clin Invest. – 1973. –Vol. 52(10). – P. 2571-2578.
100. Kekäläinen P. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. / P. Kekäläinen, H. Sarlund, M. Laakso //Metabolism. – 2000. – Vol. 49(10). – P.1247–1254.
101. Kellgren J.S. Radiologic assessment of osteoarthritis / J.S. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – Vol. 16. – P. 494- 501.
102. Keny M.S. Knee osteoarthritis a pathological basis for use of newer drug therapies / M.S.Keny, S.A. Bhounsule, P.V. Rataboli // Int J Basic Clin Pharmacol. – 2014. - Vol. 3 (3). - P. 424-430.
103. Khan M. Homocysteine decreases chondrocyte-mediated matrix mineralization in differentiating chick limb-bud mesenchymal cell micro-mass cultures / M. Khan, M. Yamauchi, S. Srisawasdi, D. Stiner, S. Doty, E.P. Paschalis, A.L. Boskey // Bone.–2001. –Vol. 28(4). – P. 387-398.
104. Khanna D. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout / D. Khanna, P.P. Khanna, J.D. FitzGerald [et al.]// Arthritis Care Res. –2012. – Vol. 64(10). – P. 1447–1461.
105. Kobayashi M. Role of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage / M. Kobayashi, G.R. Squires, A. Mousa, M. Tanzer, D.J. Zukor, J. Antoniou // Arthritis Rheum. – 2005. - Vol. 52 (1). - P. 128-135.

106. Krishnan E. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis — data from a prospective observational cohort study / E. Krishnan, B.J. Pandya, L. Chung, O. Dabbous // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 66.

107. Kuo C.F. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality / C.F. Kuo, L.C. See, S.F. Luo [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49(1). – P.141–146.

108. Kuo C.F. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality / C.F. Kuo, L.C. See, K.H. Yu, I.J. Chou, M.J. Chiou, S.F. Luo // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52(1). – P. 127–134.

109. Kwan Tat S. Modulation of OPG, RANK and RANKL BY human chondrocytes and their implitation during osteoarthritis / S. Kwan Tat, N. Amiable, J.P. Pelletier [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. - Vol. 48(12). – P. 1482-1490.

110. Largo R. Chronic arthritis aggravated vascular lessions in rabbits with atherosclerosis / R. Largo, O. Sanche-Pernaute, M.E. Marcos // *Artr. Rhem.* – 2008. - Vol. 56. – P. 283-291.

111. Laurent T.C. Solubility of sodium urate in the presence of chondroitin-4-sulphate / T.C. Laurent // *Nature*. – 1964. – Vol. 202. – P. 1334

112. Lee J.Y. Relationship of bone mineral density to progression of knee osteoarthritis / J.Y. Lee, W.F. Harvey, L.L. Price, J.K. Paulus, B. Dawson-Hughes, T.E. McAlindon // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol.65. - P.1541-1546.

113. Lequesne M. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip / M. Lequesne, E. Maheu, C. Cadet [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 47. — P. 50–58.

114. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis / M.G. Lequesne // *Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 779-781.
115. Lippiello L. Metabolic effects of avocado/soy unsaponifiables on articular chondrocytes / L. Lippiello, J.V. Nardo, R. Harlan, T. Chiou // *Evid Based Complement Alternat Med.* — 2008. — Vol. 5(2). — P. 191-197.
116. Lo M.Y. Chondrocyte apoptosis induced by collagen degradation: Inhibition by caspase inhibitors and IGF-1 / M.Y. Lo, H.T. Kim // *J. Orthop. Res.* – 2004. – Vol. 22. – P. 140–144.
117. Loening A.M. Injurious mechanical compression of bovine articular cartilage induces chondrocyte apoptosis / A.M. Loening, I.E. James, M.E. Levenston, A.M. Badger, E.H. Frank, B. Kurz // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol. 381. – P. 205–212.
118. Loeser R.F. Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide / R.F. Loeser // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (5). – P. 1357–1360.
119. Loeuille D. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity / D. Loeuille, I. Chary Valckenaere, J. Champigneulle, C. Rat, F. Toussaint, A. Pinzano Watrin [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52(11). – P. 3492-3501.
120. Lohmander L.S. Metalloproteinases, tissue inhibitor, and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis / L.S. Lohmander, L.A. Hoerrner, M.W. Lark // *Arthritis Rheum.* . – 1993. – Vol. 36(2). – P. 181–189.
121. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schadlich // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 195–203.
122. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage / M. Lotz // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* - 1999. – Vol. 25. – P. 269-282.

123. Lotz M. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives / M. Lotz, J. Martel-Pelletier, C. Christiansen [et al.]// *Ann Rheum Dis.* – 2013. - Vol. 72. - P. 1756-1763.

124. Louthrenoo W. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID controlled study / W. Louthrenoo, S. Nilganuwong, S. Aksaranugraha [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2007. – Vol. 15(6). – P. 605–614.

125. Lubec B. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria / B. Lubec, S. Fang-Kircher, T. Lubec, H.J. Blom, G.H. Boers // *Biochim Biophys Acta.* –1996. –Vol. 1315(3). – P. 159-162.

126. MacMicking J.D. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase / J.D. MacMicking, C. Nathan, G. Horn [et al.] // *Cell.* - 1995. – Vol.81. – P.641-650.

127. MacMicking J.D. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. / J.D. MacMicking, R.J. North, R. La Course [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* -1997. - Vol.94. – P.5243-5248.

128. Maheu E. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study / E. Maheu, C. Cadet, M. Marty [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73(2). — P. 376–384.

129. Maheu E. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect / E. Maheu, B. Mazieres, J.-P. Valat [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41(1). — P. 81–91.

130. Malesud C.J. Monosodium Urate and Tumor Necrosis Factor- α Increase Apoptosis in Human Chondrocyte Cultures / C.J. Malesud, Y. Sun, E. Pearlman,

N. M. Ginley, A. Awadallah [et al.] // *Rheumatol Curr Res.* – 2012. - Vol. 2. – P. 113.

131. Manicort D. Serum levels of collagenase, stromelysin-1, and TIMP-1 / D. Manicort, N. Fujimoto, K. Obata [et al.]// *Arthritis Rheum.* –1994. – Vol. 37(12). – P. 1774–1783.

132. Martel-Pelletier J. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort / J. Martel-Pelletier, C. Roubille, F. Abram, M. C. Hochberg, M. Dorais [et al.]// *Ann Rheum Dis.* — 2015. — Vol.74. — P. 547-556.

133. Martin G. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis / G. Martin, P. Bogdanowicz, F. Domagala [et.al.]// *Inflammation.* – 2003. – Vol. 27(4). – P. 233–246.

134. Martinon F. Gout: new insights into an old disease / F. Martinon, L.H. Glimcher//*J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 2073–2075.

135. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation / F. Martinon// *Eur. J. Immunol.* –2010. – Vol. 40 (3). – P. 616–619.

136. Martinon F. The inflammasomes: guardians of the body / F. Martinon, A. Mayor, J. Tschopp // *Ann. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 229–265.

137. Matsuo M. Expression of caspase-3 and -9 relevant to cartilage destruction and chondrocyte apoptosis in human osteoarthritic cartilage / M. Matsuo, K. Nishida, A. Yoshida, T. Murakami, H. Inoue, // *Acta Med. Okayama.*– 2001. – Vol.55. – P. 333–340.

138. McAlindon T.E. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon, R.R. Bannuru, M.C. Sullivan [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2014. — Vol. 22(3). — P. 363–388.

139. McCulloch D.R. 10 mM glucosamine prevents activation of proADAMTS-5 (aggrecanase-2) in transfected cells by interference with post-translational modification of furin / D.R. McCulloch, J.D. Wylie, J.M. Longpre, R. Leduc, S.S. Apte // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2010. – Vol. 18(3). – P. 455-463.
140. Mendes A.F. Diacerhein and rehin prevent interleukin-1 beta-induced nuclear factor-kappaB activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappaB-alpha / A.F. Mendes, M.M. Caramona, A.P. de Carvalho, M.C. Lopes // *Pharmacol Toxicol*. – 2002. – Vol. 91. – P. 22–28.
141. Michel B.A. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial / B.A. Michel, G. Stucki, D. Frey [et al.]// *Arthritis Rheum*. - 2005. – Vol. 52 (3). – P. 779–786.
142. Moldovan F. Diacerhein and rehin reduce the ICE-induced IL-1 β and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage / F. Moldovan, J.P. Pelletier, F.C. Jolicoeur [et.al.] // *Osteo Cart*. – 2000. – Vol. 8. – P. 186–196.
143. Muehleman C. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle / C. Muehleman, J. Li, T. Aigner [et al.] // *J Rheumatol*. – 2008. – Vol. 35. – P. 1108–1117.
144. Nakagawa S. N-acetylcysteine prevents nitric oxide-induced chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in an experimental model of osteoarthritis / S. Nakagawa, Y. Arai, O. Mazda, T. Kishida, K.A.Takahashi, K. Sakao, M.Saito, K. Honjo, J. Imanishi, T. Kubo // *J. Orthop. Res*. – 2010. –Vol.28. – P. 156–163.
145. Nathan C. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. / C. Nathan, Q.W. Xie // *Cell*. – 1994. – Vol.78. – P.915-918.
146. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 / W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz, S. Abramson, R.D. Altman [et al.]// *Osteoarthritis and Cartilage*. - 2010. –Vol. 18 (4). - P.476-499.

147. Ole Slot. Homocysteine, a marker of cardiovascular disease risk, is markedly elevated in patients with gout. / Ole Slot.//Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol.72. – P. 457.

148. Oprea A. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin / A. Oprea, M. Kress // J Neurosci – 2000. - Vol. 20. - P. 6289-6293.

149. P. du Souich. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate / P. du Souich, A.G. Garcia, Verges, E. Montell// J.Cell.Mol.Med. – 2009. –Vol.13 (8A). – P. 1451-1463.

150. Pacifico L. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children / L. Pacifico, V. Cantisani, C. Anania [et al.]//Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160 (1). – P. 45–52.

151. Pascual E. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation / E. Pascual, S. Ordonez //Ann Rheum Dis. – 1998. – Vol. 57. – P. 255.

152. Pavelka K. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study / K. Pavelka, J. Gatterova, M. Olejarova, S. Machacek, G. Giacobelli, L.C. Rovati [et al.]//Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 2113–2123.

153. Pavelka K. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period / K. Pavelka, T. Trc, K. Karpas [et al.]// Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56(12). – P. 4055–4064.

154. Pelletier J.P. Diacerein and Rhein reduce the IL-1ra stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes / J.P. Pelletier, F. Mineau, J.C. Fernandes [et.al.]// J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 25. – P. 2417–2424.

155. Pelletier J.P. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase / J.P. Pelletier, F. Mineau, C. Boileau [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21(2). – P. 171–177.

156. Pelletier J.P. Disease modifying effect of strontium ranelate in a subset of patients from the Phase III knee osteoarthritis study SEKOIA using quantitative MRI: reduction in bone marrow lesions protects against cartilage loss / J.P. Pelletier, C. Roubille, J.P. Raynald, F. Abram, M. Dorais, P. Delorme, J. Martel-Pelletier // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 74(2). — P. 422-429.

157. Pelletier J.P. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 β in the synovium / J.P. Pelletier, M. Kapoor, H. Fahmi, D. Lajeunesse, A. Blesius, J. Maillet [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72. – P.250-257.

158. Plotnikoff R. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study /R. Plotnikoff [et al] //BMC Public Health. – 2015. – Vol. 15. – P.1195

159. Ramos-Zavala M. G. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes / M.G. Ramos-Zavala, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis, J.A. Robles-Cervantes, R. González-López, N. J. Santiago-Hernández //Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34(7). – P. 1591-1594.

160. Raynald J.P. Total knee replacement as a knee osteoarthritis outcome: predictors derived from a 4 year long-term observation following a randomized clinical trial using chondroitin sulfate / J.P. Raynald, J. Martel-Pelletier, M. Dorais, B. Haraoui, D. Choquette, F. Abram, A. Beaulieu, L. Bessette, F. Morin, L.M. Wildi, J.P. Pelletier // CART. – 2013. – Vol. 4 (3). – P. 219-226.

161. Reginster J.Y. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial / J.Y. Reginster, J. Badurski, N. Bellamy, W. Bensen, R. Chapurlat, X.Chevalier [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2013. — Vol.72. — P. 179–186.

162. Reginster J.Y. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial / J.Y. Reginster, R. Deroisy, L.C. Rovati, R.L. Lee, E. Lejeune, O. Bruyere [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 251–256.

163. Ren K. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation / K. Ren, R. Torres // *Brain Res Rev*. – 2009. - Vol. 60. - P. 57-64.

164. Ren-Yeong Huang Diacerein: A potential therapeutic drug for periodontal disease / Ren-Yeong Huang, Sheng-Hua Lu, Kwan-Wei Su, Jen-Kun Chen, Wen-Hui Fang, Wei-Neng Liao, Sih-Yu Chen, Yi-Shing Shieh// *Medical Hypotheses*. – 2012. – Vol. 79(2). – P. 165–167.

165. Richette P. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis / P. Richette, C. Poitou, P. Garnero [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. — 2011. — Vol. 1 (70). — P. 139–144.

166. Richette P. What is new on the osteoarthritis front? /P.Richette, T.Funk-Brentano.// *European Musculoskeletal Review*. – 2010. - № 5(2). - P. 8-10.

167. Roberts A.B. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor beta (TGF beta) / A.B. Roberts, M.B. Sporn // *Growth Factors*. – 1993. - Vol. 8(1). - P. 1-9.

168. Roddy E. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Ann Rheum Dis*. – 2007. – Vol.66. – P. 1374–1377.

169. Roddy E. Gout and osteoarthritis: A pathogenetic link? / E. Roddy, M. Doherty// *Joint Bone Spine*. – 2012. – Vol. 79. – P. 425–427.

170. Saito J. The alkalizer citrate reduces serum uric Acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol / J. Saito, Y. Matsuzawa, H. Ito, M. Omura, Y. Ito, K.Yoshimura, Y. Yajima, T. Kino, T. Nishikawa // *Endocr Res*. –2010. – Vol. 35(4). – P. 145-154.

171. Saito T. Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2 α during skeletal growth and osteoarthritis development / T. Saito [et al.]// *Nature Medicine*. – 2010. - Vol.16. - P. 678-686.

172. Sakamoto W. Homocysteine attenuates the expression of osteocalcin but enhances osteopontin in MC3T3-E1 preosteoblastic cells / W. Sakamoto, H. Isomura, K. Fujie, Y. Deyama, A. Kato, J. Nishihira, H. Izumi// *Biochim Biophys Acta*. –2005. –Vol. 1740(1). – P. 12-16.

173. Sanchez C. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads / C. Sanchez, M. Mathy-Hartert, M.A. Deberg [et al.]// *Biochem Pharmacol*. – 2003. – Vol. 65(3). – P. 377–388.

174. Sandy J.D. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine / J.D. Sandy, D. Gamett, V. Thompson, C. Verscharen // *Biochem J*. – 1998. – Vol. 335(Pt 1). – P. 59-66.

175. Sasagama I. Effect of standardized mixture of potassium and sodium citrate and citric acid (Uralit-U) on the correction of postoperative acidosis in patients who underwent uireterosigmoidostomy / I. Sasagama, T. Nakada, M. Ishgooka, Y. Kubota, T. Sawamura // *Nephron*. – 1994. – Vol. 66. – P.477-478.

176. Sawyer W.T. Variables affecting creatinine clearance prediction./W.T. Sawyer, B.R. Canaday, T.E. Poe, C.E. Webb, P. Gal, P.U. Joyner, J.I. Beny // *Am J. Hosp Pharm*. – 1983. – Vol. 40. – P.2175-2180.

177. Saxne T. Inflammation is a feature of the disease process in early knee joint osteoarthritis / T. Saxne, M. Lindell, B. Maynsson, I.F. Petersson, D. Heinegayrd // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. - Vol. 42(7). - P. 903 -904.

178. Schöngen R.N. Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells / R.N. Schöngen, B.M. Giannetti, E. van de Leur [et al.] // *Arzneim-Forsch/Drug Res*. – 1988. – Vol. 38(1). – P. 744–748.

179. Shaoxian H.U. Diacerein combined with febuxostat relieves symptoms of gout / H.U. Shaoxian// 2014. — Режим доступа до ресурсу: [http://www.clinicaltrials.gov./ct2/show/NCT02060552 .htm](http://www.clinicaltrials.gov./ct2/show/NCT02060552.htm).

180. Shikhman A.R. N-acetylglucosamine prevents IL-1 beta-mediated activation of human chondrocytes / A.R. Shikhman, K. Kuhn, N. Alaaeddine, M. Lotz // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166(8). – P. 5155-5160.

181. Sivera F. Multinational Evidence-based Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout / F. Sivera, M. Andres, L. Carmona [et al.]//Ann. Rheum. Dis. –2014. – Vol. 73(2). – P. 328–335.

182. Soininen J.V. Validation study of a Finnish version of the Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index / J.V. Soininen, P.O. Paavolainen, M.A. Gronblad, E.H. Kaapa// Hip International. – 2005. – Vol. 18(2). – P. 108-111.

183. Soygur T. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceol calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial / T. Soygur, A. Akbay, S. Kupeli// J. Endourol. - 2002. - Vol. 16(3). - P. 149-152.

184. Stannus O. Circulating levels of IL-6 and TNF-a are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults / O. Stannus, G. Jones, F. Cicuttini [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. – 2010. - Vol. 18. - P. 1441-1447.

185. Steinecker-Frohnwieser B. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli / B. Steinecker-Frohnwieser, L. Weigl, W. Kullich, B. Lohberger //Osteoarthritis Cartilage.– 2014. – Vol. 22(7). – P. 1044-1052.

186. Strassner C. Therapy of candiduria by alkalization of urine. Oral treatment with potassium-sodium-hydrogen citrate / C. Strassner, A. Friesen// Fortschr Med. – 1995. – Vol. 113(25). – P.359-362.

187. Suekawa M. Pharmacological studies of ginger. I. Pharmacological actions of pungent constituents, (6)-gingerol and (6)-shogaol / M. Suekawa, A. Ishige, K. Yuasa [et al.] // J. Pharmacobiodyn. — 1984. — Vol. 7. — P. 836—848.
188. Sun B.H. New developments in osteoarthritis / B.H. Sun, C.W. Wu, K.C. Kalunian // Rheum Dis Clin North Am. — 2007. - Vol. 33(1). - P. 35-48.
189. Sun Y. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis – the Ulm osteoarthritis study /Y. Sun, H. Brenner, S. Sauerland [et al.] //Scand J Rheumatol. – 2000. - Vol. 29. – P.380–386.
190. Suzuki K. Inhibitory effect of CG-120 on the formation, growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro / K. Suzuki, R. Tsugawa // Acta Urol. JPN.- 1988.- Vol. 34.- P. 1073-1076.
191. Takaishi H. Joint diseases and matrix metalloproteinases: a role for MMP-13 / H. Takaishi, T. Kimura, S. Dalal [et al.]// Curr. Pharm. Biotechnol. – 2008. – Vol. 9(1). – P.47–54.
192. Takayama S. Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome / S. Takayama, R. Kawamoto, T. Kusunoki [et al.]// Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – Vol. 11. – P. 2
193. Taniguchi S. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs / S. Taniguchi, J. Ryu, M. Seki, T. Sumino, Y. Tokuhashi, M. Esumi //J.Orthop. Res. – 2012. –Vol.30. – P. 673–678.
194. Tat S.K. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study / S.K. Tat, J.P. Pelletier, J. Vergés, D. Lajeunesse, E. Montell, H. Fahmi [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2007. – Vol. 9(6). – P. 117.

195. Tat S.K. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? / S.K. Tat, J.P. Pelletier, C.R. Velasco [et al.]// *Keio J. Med.* — 2009. — Vol. 58(1). — P. 29-40.
196. Tat S.K. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodeling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts / S.K. Tat, J.P. Pelletier, F. Mineau [et al.] // *Bone.* — 2011. — Vol. 49(3). — P. 559-567.
197. Textbook on Rheumatic Diseases Euler/ Ed. J.W.J. Bijlsma – BMJ, 2013. – 1302 p.
198. Thomas C.M. Chondrocyte apoptosis determined by caspase-3 expression varies with fibronectin distribution in equine articular cartilage / C.M. Thomas, R. Murray, M. Sharif // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol.14. – P. 290–297.
199. Thomas C.M. Chondrocyte death by apoptosis is associated with cartilage matrix degradation / C.M. Thomas, C.J. Fuller, C.E. Whittles, M. Sharif // *Osteoarthr.* – 2007. – Vol.15. – P. 27-34.
200. Torina A.G. Diacerein improves left ventricular remodeling and cardiac function by reducing the inflammatory response after myocardial infarction / A.G. Torina, K. Reichert, F.Lima, K.A. de Souza Vilarinho [et al.]// *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(3). – e0121842.
201. Torzilli P.A. Mechanical loading of articular cartilage reduces IL-1-induced enzyme expression / P. A. Torzilli, M. Bhargava, C. T. Chen // *Cartilage.* – 2011. – Vol. 2(4). – P. 364-373
202. Torzilli P.A. Mechanical load inhibits IL-1 induced matrix degradation in articular cartilage / P.A. Torzilli, M. Bhargava, S. Park, C.T. Chen// *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18(12). – P.97-105.
203. Towheed T. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis / T. Towheed, L. Maxwell, T.P. Anastassiades, B. Shea, J. Houpt, V. Robinson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev* 2. – 2009. – CD002946.

204. Tubach F. Using patients' and rheumatologists' opinions to specify a short of the WOMAC function subscale / F. Tubach, G. Baron, B. Falissard [et al.] //Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 75-79.

205. Turunen M.J. Hyperosmolaric contrast agents in cartilage tomography may expose cartilage to overload-induced cell death / M.J. Turunen, J. Töyräs, M.J. Lammi, J.S. Jurvelin, R.K. Korhonen, // J. Biomech. – 2012. –Vol.45. – P. 497–503.

206. Uitterlinden E.J. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants / E.J. Uitterlinden, J.L. Koevoet, C.F. Verkoelen, S.M. Bierma Zeinstra, H. Jahr, H. Weinans [et al.]// BMC Musculoskelet Disord. – 2008. – Vol.9. – P.120.

207. Valvason C. Influence of glucosamine sulphate on oxidative stress in human osteoarthritic chondrocytes: effects on HO-1, p22 (Phox) and iNOS expression / C. Valvason, E. Musacchio, A. Pozzuoli, R. Ramonda, R. Aldegheri, L. Punzi // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47(1). – P. 31-35.

208. Verhave J.C. The reliability of different formulae to predict creatinine clearance / J.C. Verhave [et al.] //Journal of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 553. – P.563-573.

209. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparasions in realation to their therapeutic activity / N. Volpi // J.Pharm. Pharmacol. – 2009. – Vol.61 (10). – P.1271-1280.

210. Wally V. Topical diacerein for epidermolysis bullosa: a randomized controlled pilot study / V. Wally, S. Kitzmueller¹, F. Lagler, A. Moder, W. Hitzl //Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2013. – Vol.8. – P. 69.

211. Wei L. CD 95-induced osteoarthritic chondrocyte apoptosis and necrosis: Dependency on p38 mitogen-activated protein kinase / L.Wei, X-J. Sun, Z. Wang, Q. Chen// Arthritis Res. Ther. – 2006. –Vol.8. – P. 37.

212. Wewers M.E. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena / M.E. Wewers, N.K. Lowe // *Research in Nursing and Health*. – 1990. – Vol. 13. – P. 227-236.

213. Wigler I. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis / I. Wigler, I. Grotto, D. Caspi, M. Yaron // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2003. — Vol. 11(11). — P. 783—789.

214. Wildi L. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee OA patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study using MRI / L. Wildi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2011. – Vol. 70. – P. 982-989.

215. Wilson L.D. Higher IL-6 and IL6: IGF Ratio in Patients with Barth Syndrome / L.D. Wilson, S. Al-Majid, C.S. Rakovski [et al.] // *Journal of Inflammation*. - 2012. - Vol. 9. - P. 25–33.

216. Yaron M. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. / M. Yaron, I. Shirazi, I. Yaron // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1999. – Vol. 7(3). – P. 272–280.

217. Zaitunnatakhin Z. Increased Chondrocyte Apoptosis Is Associated with Progression of Osteoarthritis in Spontaneous Guinea Pig Models of the Disease / Z. Zaitunnatakhin, A. Michael, I. Adams, John F. Tarlton, S. Mohammed // *Int. J. Mol. Sci*. – 2013. – Vol. 14. – P. 17729-17743.

218. Zakeri Z. Evaluating the effects of ginger extract on knee pain, stiffness and difficulty in patients with knee osteoarthritis / Z. Zakeri, S. Izadi, Z. Bari, F. Soltani, B. Narouie, M. Ghasemi-Rad // *JMed Plants Res*. — 2011. — Vol. 5. — P. 3375–3379.

219. Zhai G. Serum branched-chain amino acid to histidine ratio: a novel metabolomic biomarker of knee osteoarthritis / G. Zhai, R. Wang-Sattler, D.J. Hart [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69. – P. 1227–1231.

220. Zhang W. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (2006a) EULAR evidence based recommendations for

gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.]//Ann. Rheum. Dis. –2006. – Vol. 65(10). – P.1301–1311.

221. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Donerty, G. Peat [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69 (3). — P. 483-489.

222. Zheng W.J. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, diclofenac-controlled trial in China / W.J. Zheng, F.L. Tang, J. Li [et al.]// APLAR J. Rheumatology. – 2006. – Vol. 9(1). – P. 64–69.

223. Zhu Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 / Y. Zhu, B. Pandva, H.K. Choi // Arthritis and Rheumatism. – 2011. – Vol. 63(10). – P. 3136–3141.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Опитувальник альгофункціональний індекс Лекена

Градації відповідей: 0 - легко, 1 - із зусиллям, 2 - неможливо.

Показник	Бал
1. Біль або дискомфорт	
Нічний біль	
немає	0
лише при рухах або у певному положенні	1
навіть у спокої	2
Ранкова скутість або біль після сну	
немає чи менше 1 хв	0
менше 15 хв	1
15 хв і більше	2
Посилення болю після стояння протягом 30 хв	
немає	0
є	1
Біль при ходьбі	
не виникає	0
виникає лише після проходження певної дистанції	1
виникає одразу, а потім посилюється	2
Біль або дискомфорт при вставанні з положення сидячи	
немає	0
є	1
2. Максимальна відстань, яку проходите без болю	
немає обмежень	0
більше 1 км, але з відпочинком	1
близько 1 км	2
від 500 до 900 м	3
від 300 до 500 м	4
від 100 до 300 м	5
менше 100 м	6
з однією палицею або милицею	+1
з двома палицями або милицями	+2
3. Функціональна активність	
Чи можете ви піднятися на один прогін сходів?	0,1,2
Чи можете ви спуститися на один прогін сходів?	0,1,2
Чи можете ви покласти що-небудь на нижню полицю шафи, стоячи на колінах?	0,1,2
Чи можете ви іти нерівною дорогою?	0,1,2

Результат

Сумарна кількість балів

ДОДАТОК Б

Опитувальник індекс WOMAC**Розділ А Біль**

Згадайте про біль, який ви відчували через артрит колінного суглоба протягом останніх двох діб. Позначте вашу відповідь хрестиком «X» на горизонтальній лінії.

ПИТАННЯ: Наскільки боляче вам:

1. Ходити по рівній поверхні?

Болю немає ☐ ☐ Дуже сильний біль

2. Підійматися або спускатися сходами?

Болю немає ☐ ☐ Дуже сильний біль

3. Вночі, коли ви лежите у ліжку (мається на увазі біль, який порушує сон)?

Болю немає ☐ ☐ Дуже сильний біль

4. Сидіти або лежати?

Болю немає ☐ ☐ Дуже сильний біль

5. Стояти прямо?

Болю немає ☐ ☐ Дуже сильний біль

Розділ Б Обмежена рухливість

Згадайте про обмеження рухливості суглоба (не про біль) через артрит протягом останніх двох діб. Обмеження рухливості суглоба проявляється в утрудненні або обмеженні руху. (Позначте вашу відповідь хрестиком «X» на горизонтальній лінії.)

6. Наскільки обмеженою є рухливість суглоба вранці, одразу після пробудження?

Не обмежена ☐ ☐ Вкрай обмежена

7. Наскільки обмежена рухливість суглоба після того, як ви протягом дня посиділи, полежали, відпочили?

Не обмежена ☐ ☐ Вкрай обмежена

Розділ В Оцінка функціональної недостатності

Згадайте про труднощі, які ви відчували через артрит колінного суглоба при виконанні повсякденної роботи протягом останніх двох діб. Під

повсякденною роботою вважають можливість рухатися і доглядати за собою.

Позначте вашу відповідь хрестиком «X» на горизонтальній лінії.

ПИТАННЯ: Наскільки важко вам:

8. Спускатися сходами?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

9. Підійматися сходами?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

10. Уставати з положення сидячи?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко.

11. Стояти?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

12. Підняти з підлоги предмет (ручку і т.д.)?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

13. Ходити по рівній поверхні?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

14. Заходити або виходити з машини або інших видів транспорту?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

15. Ходити за покупками?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

16. Надягати шкарпетки, колготи або панчохи?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

17. Уставати з положення лежачи?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

18. Знімати шкарпетки, колготи або панчохи?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

19. Лежати в ліжку?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

20. Занурюватися у ванну або виходити з неї?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

21. Сидіти?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

22. Сідати на унітаз або вставати з нього?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

23. Виконувати важку домашню роботу?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

24. Виконувати легку домашню роботу?

Не важко ☐ ☐ Дуже важко

Результат

WOMAS

A _____
B _____
B _____