

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВА
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»
Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГУМЕНЮК ОКСАНА ВІТАЛІЇВНА

УДК: 616.72-002.155

ДИСЕРТАЦІЯ
ЦИРКАДІАННІ РИТМИ ПРОДУКЦІЇ МЕЛАТОНІНУ І ГАЛЕКТИНУ-3
У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ
ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ

14.01.12 – ревматологія

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають

посилання на відповідне джерело _____  Гуменюк О.В.

Науковий керівник:

Станіславчук Микола Адамович,
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Гуменюк О.В. Циркадіанні ритми продукції мелатоніну і галектину-3 у хворих на остеоартроз: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 «Ревматологія» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики та лікування остеоартрозу колінних суглобів шляхом встановлення особливостей циркадіанних ритмів продукції мелатоніну та галектину-3, їх асоціації з клініко-лабораторними маркерами перебігу захворювання, якістю життя та ефективністю фармакотерапії ОА.

На підставі комплексного дослідження (загально-клінічного, спеціалізованих клінічних індексів остеоартрозу, шкал якості життя, лабораторного, інструментального, статистичного) визначено клініко-патогенетичні особливості хворих на остеоартроз (ОА) колінних суглобів залежно від циркадіанних ритмів продукції мелатоніну та галектину-3 та обґрунтовані підходи до підвищення ефективності фармакотерапії ОА у хворих з аберантними рівнями вказаних показників.

Обстежено 141 хворий на ОА колінних суглобів (76,6% жінки), середнім віком $58,4 \pm 7,91$ років, тривалістю захворювання $10,5 \pm 6,50$ років, з II-III рентгенологічною стадією за Kellgren/ Lawrence. У 47 (33,3%) пацієнтів гонартроз поєднувався з коксартрозом, у 38 (27,0%) пацієнтів виявлявся синовіт. Діагноз ОА встановлювали на основі критеріїв ACR 1991 р., рекомендацій EULAR 2010 р., наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676. У хворих на ОА реєструвалось зниження середньодобового рівня екскреції

6-SMT на 29,4% переважно за рахунок нічної складової (на 34,8%), що зумовило зниження співвідношення нічного та денного рівнів 6-SMT на 27,1% порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Особи з низькими показниками екскреції 6-SMT ($< 13,7$ нг/мг креатиніну) частіше виявлялись серед пацієнтів віком > 60 років (54,9 % проти 25,6% серед хворих віком ≤ 60 років, $p < 0,01$) та пацієнтів з III рентгенологічною стадією ОА за Kellgren/Lawrence (56,3% проти 19,5 % серед хворих з II стадією ОА, $p < 0,01$). Середньодобовий рівень екскреції 6-SMT достовірно корелював з віком ($r = -0,40$; $p < 0,001$), менш тісно – з тривалістю захворювання ($r = -0,18$, $p < 0,05$) і не асоціювався з наявністю синовііту. У хворих на ОА колінних суглобів виявлялось підвищення середньодобових рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матричного протеїну (COMP) в сироватці крові на 64,0; 33,9 та 114% порівняно з групою контролю ($p < 0,001$).

Поглиблення деструктивних змін в колінних суглобах, додаткове залучення в патологічний процес кульшових суглобів асоціювалось з більш значущим зниженням секреції мелатоніну. У хворих на ОА II стадії рівні денної, нічної та середньодобової екскреції 6-SMT були вищими на 13,3; 33,6 та 28,1% ($p < 0,05$), а відношення «ніч/день» – вищим на 18,8%, ніж у хворих на ОА III стадії. У хворих на гонартроз в поєднанні з коксартрозом рівні денної, нічної та середньодобової екскреції 6-SMT були нижчими на 13,0; 13,1 та 13,2% ($p < 0,05$), ніж у хворих на ізольований гонартроз.

Вперше доведено, що у хворих на ОА колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-SMT виявляються більш високі рівні галектину-3 в сироватці крові, ніж у хворих з нормальними рівнями екскреції 6-SMT ($18,5 \pm 6,80$ проти $14,1 \pm 4,67$ нг/мл, $p < 0,01$). Рівень галектину-3 не виявляв циркадіанного характеру (рівень в 4⁰⁰ – $17,1 \pm 7,39$; в 20⁰⁰ – $15,8 \pm 5,61$ нг/мл, $p > 0,5$), на відміну від рівнів інтерлейкіну-1 β (нічний приріст – 73,6%, $p < 0,001$) та COMP (нічне зниження – на 32,0%, $p < 0,001$). Більш високі рівні галектину-3 реєструвались у хворих на ОА III стадії ($19,1 \pm 6,02$ проти $13,2 \pm 3,45$ нг/мл у хворих на ОА II стадії, $p < 0,001$), особливо за наявності

синовіїту ($21,5 \pm 6,30$ проти $13,8 \pm 3,70$ нг/мл у хворих без синовіїту), слабо корелювали з віком та тривалістю ОА ($r=0,28$; $0,23$, $p<0,01$) і більш тісно – з маркерами запалення та деструкції суглобових тканин рівнем СОМР та інтерлейкіну- 1β ($r=0,42$; $0,55$, $p<0,01$). Вперше було засвідчено, що у хворих на ОА колінних суглобів підвищення рівнів галектину-3 та СОМР в сироватці крові асоціювалось зі зниженням екскреції 6-SMT ($r=-0,28$; $-0,38$).

У хворих на ОА з низькою екскрецією 6-SMT ($<13,7$ нг/мг креатиніну) реєструвалось помірне підвищення клінічної важкості захворювання (в $1,15$ – $1,26$ рази, $p<0,05$) за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ, погіршення якості життя за SF-36 зі зниженням сумарної психологічної складової здоров'я (на $11,2\%$, $p<0,05$), більша виразність інсомнії (ВШ $7,8$; 95% ДІ $3,01$ – $18,6$), денної сонливості за шкалою Epworth (ВШ $2,68$; 95% ДІ $1,18$ – $6,10$), депресивних розладів за шкалою Бека (ВШ $2,57$; 95% ДІ $1,02$ – $6,46$), на відміну від хворих зі збереженою екскрецією 6-SMT ($> 19,4$ нг/мг креатиніну). У хворих на ОА підвищення рівня галектину-3 асоціювалось зі значним погіршенням клінічних симптомів (в $1,4$ – $1,6$ рази, $p<0,001$) за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ, погіршенням якості життя за SF-36 зі зниженням сумарної фізичної складової здоров'я (на 27% , $p<0,05$), але менш значуще відображалось на якості сну і виразності депресивних розладів. Серед хворих на ОА з високим рівнем галектину-3 ($> 15,8$ нг/мл) частка осіб з сумарним індексом WOMAC > 50 балів була більшою в $3,24$ рази ($74,2$ проти $22,9\%$, $p<0,01$), ніж серед хворих з нормальним рівнем галектину-3 ($< 12,1$ нг/мл).

Серед хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT через 12 тижнів застосування стандартної фармакотерапії ОА частка нереспондерів WOMAC20 була $69,2\%$, а серед хворих зі збереженою екскрецією 6-SMT – достовірно меншою і становила $40,6\%$ ($p<0,05$). Отже, у хворих на ОА з нормальною продукцією мелатоніну шанси досягнення WOMAC20 за умов 12-тижневої стандартної терапії були значимо вищими, ніж у хворих з пригніченою секрецією гормону (ВШ $3,12$; 95% ДІ $1,04$ – $9,33$). Модифікація

стандартної фармакотерапії включенням екзогенного мелатоніну (в дозі 3 мг/добу) забезпечувала не лише покращення показників якості сну (в 1,3–1,6 рази, $p < 0,05$) та якості життя SF-36 (в 1,2 рази $p < 0,05$), а також потенціювала позитивну динаміку клінічних індексів Лекена, НАQ, WOMAC та KOOS (за шкалами болю в 1,3–1,7 рази, $p < 0,05$), і суттєво збільшувала шанси досягнення WOMAC20 (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,10 - 9,80) у хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT.

Предикторами недостатньої клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію у хворих на ОА виявились високі рівні галектину-3 в сироватці крові та низькі рівні екскреції 6-SMT. Рівень 6-SMT виявився більш інформативним предиктором стану респондер за точкою відсікання $> 17,6$ нг/мг креатиніну (чутливість – 0,875, специфічність – 0,600), а рівень галектину-3 виявився більш інформативним предиктором стану нереспондер за точкою відсікання $> 14,0$ нг/мл (чутливість – 0,742, специфічність – 0,769).

Практичне значення отриманих результатів засвідчують наступні положення: уточнено клініко-патогенетичну роль мелатоніну та галектину-3 за умов ОА і на цій основі обґрунтована критеріальна значущість вказаних показників як предикторів резистентності до стандартної фармакотерапії ОА у хворих на гонартроз. На основі отриманих даних уточнені покази до призначення препаратів мелатоніну хворим на ОА та окреслені нові критерії контролю ефективності лікування. Включення мелатоніну до фармакотерапії ОА, поряд із покращенням показників якості сну, психоемоційного стану та якості життя, прискорює регрес клінічних симптомів (особливо, больового синдрому) і втричі збільшує шанси досягнення належної відповіді на лікування (на рівні WOMAC20) у хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT.

Ключові слова: остеоартроз, мелатонін, 6-сульфатоксимелатонін, галектин-3, циркадіанні ритми, фармакотерапія.

SUMMARY

Humeniuk O.V. Circadian rhythms of melatonin and galectin-3 production in patients with osteoarthritis: association with the disease course and the efficacy of treatment. Qualification scientific work as a manuscript.

A dissertation for scientific degree of the candidate of medical sciences, specialty 14.01.12 – rheumatology – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2018.

State Institution “National scientific center” Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko” National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2018.

The dissertation is dedicated to improvement of diagnostics and treatment of knee osteoarthritis by recognition of special features of the circadian rhythms of melatonin and galectin-3 production and association thereof with clinical-laboratory markers of the disease course, the indicators of quality of life, and the efficacy of anti-arthrosis pharmacotherapy.

Clinical and pathogenetic features of patients with knee osteoarthritis (OA) were identified depending on the circadian rhythms of melatonin and galectin-3 production, and approaches to improvement of the efficacy of OA pharmacotherapy in patients with aberrant levels of the above indicators were substantiated against the results of a comprehensive study (general-clinical, specialized clinical osteoarthritis indices, quality of life scales, laboratory, instrumental, and statistical indices).

A decrease of average daily level of 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) excretion by 29.4%, predominantly because of reduction of the nocturnal component (by 34.8%), resulted in a decrease of the ratio of nocturnal and diurnal 6-SMT levels by 27.1% compared to the corresponding indices in the control group ($p < 0.001$) was registered in patients with knee joint OA ($n = 141$, 76.6% – women, mean age – 58.4 ± 7.91 years, duration of the disease – 10.5 ± 6.50 years). Individuals with low 6-SMT excretion rates (< 13.7 ng/mg creatinine) were more common to patients > 60 years of age (54.9% versus 25.6% in patients aged ≤ 60

years, $p < 0.01$) and patients with Kellgren/Lawrence OA radiographic grade III (56.3% versus 19.5% in patients with OA grade II; $p < 0.01$). The average daily level of 6-SMT excretion was statistically significantly correlated with age ($r = 0.40$; $p < 0.001$), less closely – with duration of the disease ($r = 0.18$, $p < 0.05$), and was not at all – with the concomitant synovitis. Patients with knee joint OA presented with an increase of mean daily serum levels of galectin-3, interleukin-1 β and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) by 64.0; 33.9 and 114%, respectively, compared with the control group ($p < 0.001$).

It was shown for the first time that knee joint OA patients with aberrant levels of 6-SMT excretion had had higher serum levels of galectin-3 than patients with normal levels of 6-SMT excretion (18.5 ± 6.80 versus 14.1 ± 4.67 ng/ml; $p < 0.01$). Unlike levels of interleukin-1 β (nocturnal gain - 73.6%; $p < 0.001$) and COMP (nocturnal drop - by 32.0%; $p < 0.001$), the level of galectin-3 did not manifest a circadian behavior (level at 4.00 – 17.1 ± 7.39 , at 20.00 – 15.8 ± 5.61 ng/ml; $p > 0.5$). Higher levels of galectin-3 were recorded in patients with OA grade III (19.1 ± 6.02 versus 13.2 ± 3.45 ng/ml in patients with OA grade II, $p < 0.001$), especially with the concomitant synovitis (21.5 ± 6.30 versus 13.8 ± 3.70 ng/ml in patients without synovitis), which poorly correlated with age and duration of OA ($r = 0.28$; 0.23 , $p < 0.01$), and closer with the markers of inflammation and destruction of articular tissues – COMP and interleukin-1 β levels ($r = 0.42$; 0.55 ; $p < 0.01$). It was proved for the first time, that patients with OA of knee joints had increased serum galectin-3 and SOMR, statistically significantly associated with a decrease of 6-SMT excretion ($r = 0.28$; -0.38 ; $p < 0.01$).

Unlike patients with unchanged excretion of 6-SMT (> 19.4 ng/mg creatinine), patients with low excretion of 6-SMT (< 13.7 ng/mg creatinine) had a moderate increase of the clinical severity of the disease (1.15-1.26 times; $p < 0.05$) under Lequesne, WOMAC, KOOS, and HAQ indices, deterioration of the quality of life indicators under SF-36 scale and the total psychological health component (by 11.2%, $p < 0.05$), a greater manifestation of insomnia (OR – 7.8; 95% CI – 3.01-18.6), day time drowsiness under the Epworth scale (OR – 2.68; 95% CI – 1.18-

6.10), and Beck's depression self-rating scale (OR = 2.57; 95% CI = 1.02-6.46).

The patients with OA had elevated levels of galectin-3 associated with a significant deterioration of clinical symptoms (1.4-1.6 times; $p < 0.001$) under Lequesne, WOMAC, KOOS, HAQ indices, worsening of quality of life under SF-36 scale, and a decrease in the total physical health component (by 27%, $p < 0.05$), but less statistically significantly reflected on the quality of sleep and the severity of depressive disorders. The proportion of individuals with a total WOMAC index > 50 points in OA patients with high levels of galectin-3 (> 15.8 ng/ml) was 3.24 times higher (74.2 versus 22.9%; $p < 0.01$) than in patients with normal levels of galectin-3 (< 12.1 ng/ml).

After 12 weeks of standard pharmacotherapy, OA patients with aberrant levels of 6-SMT excretion had 69.2% of WOMAC 20 non-responders, while patients with unchanged excretion of 6-SMT had statistically significantly less number of such patients by 40.6% ($p < 0.05$). Thus, OA patients with normal melatonin production had significantly higher chances of achieving WOMAC 20 in a 12-week standard therapy than patients with suppressed hormone secretion (OR = 3.12; 95% CI = 1.04 - 9.33). The modification of standard pharmacotherapy by inclusion of exogenous melatonin (3 mg/day) resulted not only in improvement of sleep quality (1.3-1.6 times; $p < 0.05$) and SF-36 quality of life score (1.2 times; $p < 0.05$), but also potentiated the positive trends of the clinical Lequesne, HAQ, WOMAC and KOOS indices (1.3-1.7 times, $p < 0.05$), and substantially increased the chances of achieving WOMAC 20 (OR = 3.29; 95% CI = 1.10-9; 80) in OA patients with aberrant levels of 6-SMT excretion.

High serum levels of galectin-3 and low levels of 6-SMT excretion were found to be predictors of insufficient clinical response to standard pharmacotherapy in OA patients. 6-SMT level proved to be a more informative predictor of the responder status at the cut-off point > 17.6 ng/mg creatinine (sensitivity = 0.875, specificity = 0.600), while galectin-3 level appeared to be more

informative predictor of the non-responder status at the cut-off point > 14.0 ng/ml (sensitivity – 0.742, specificity – 0.769).

The practical significance of the results obtained is evidenced by the following provisions: the clinical and pathogenetic role of melatonin and galectin-3 in OA conditions was clarified, and on this basis, the clinical significance of the above parameters as predictors of resistance to standard OA pharmacotherapy in patients with gonarthrosis was substantiated. The obtained data serves as a basis for clarification of the indications for prescription of melatonin-containing medicines to OA patients, and outlining new laboratory criteria for monitoring the efficacy of treatment. It was shown that inclusion of melatonin in OA pharmacotherapy regimen accelerated the regression of clinical symptoms (especially pain syndrome) and thrice increased chances of achieving a proper response to treatment (WOMAC 20 score) in OA patients with aberrant levels of 6-SMT excretion along with improvement of sleep quality, psycho-emotional state and quality of life.

Keywords: osteoarthritis, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, galectin-3, circadian rhythm, pharmacotherapy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гуменюк ОВ. Якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну та галектину-3. *Biomedical and biosocial antropology*. 2017; (29): 140–144. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
2. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну із сечею у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Український терапевтичний журнал*. 2018; (1): 52 – 58. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
3. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА., Заїчко НВ. Циркадіанний профіль рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матричного протеїну в крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Український ревматологічний журнал*. 2018; 1(71): 55–59. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
4. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну. *Український ревматологічний журнал*. 2018; 2 (72): 26–31. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
5. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання. *ScienceRise Medical Science*. 2018; 3(23): 27–32. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).

6. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Особливості клінічного перебігу остеоартрозу колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею. Галицький лікарський вісник. 2018; Т.28. (3): 7–11. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
7. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Вплив мелатоніну на ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Матеріали ІХ Всеукраїнської науковопрактичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини»; 2017 листопад 16–17; Вінниця. Вінниця: 159–160. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).
8. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Якість життя у хворих на остеоартроз: зв'язок між вираженістю больового синдрому та рентгенологічною стадією захворювання. Український ревматологічний журнал. 2013; (3): 117. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).
9. Gumeniuk O, Stanislavchuk M, Ostapchuk O. Effect of melatonin on the severity of pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rheumatology. 2014. Vol.53 (suppl.1). P.131–132. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).
10. Zaichko K, Gumeniuk O, Stanislavchuk M. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and galectin-3 plasma level in patients with osteoarthritis. EULAR. Amsterdam. June 2018. P.797. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14	
ВСТУП	15	
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ: ЗВ'ЯЗОК З ЦИРКАДІАННИМИ РИТМАМИ ТА МЕЛАТОНІНОМ (огляд літератури)	21
1.1	Епідеміологічні та клініко-патогенетичні аспекти остеоартрозу: зв'язок з циркадіанними ритмами	22
1.2	Мелатонін: особливості метаболізму, біологічна роль та фармакотерапевтичне застосування	33
1.3	Роль мелатоніну в патогенезі та лікуванні ревматологічних захворювань	38
1.4	Сучасні погляди на фармакотерапію остеоартрозу	45
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	49
2.1	Критерії рандомізації та клінічна характеристика хворих	49
2.2	Клініко-лабораторні методи дослідження	56
2.3	Методи лікування хворих	61
2.4	Методи статистичного аналізу матеріалу	63
РОЗДІЛ 3	ЦИРКАДІАННІ РИТМИ ПРОДУКЦІЇ МЕЛАТОНІНУ, ГАЛЕКТИНУ-3, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1β ТА ХРЯЩОВОГО ОЛІГОМЕРНОГО МАТРИКСНОГО ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ	65
3.1	Циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатокси- мелатоніну у хворих на остеоартроз	66
3.2	Циркадіанний профіль сироваткового рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз	75

		13
3.3	Циркадіанний профіль сироваткового рівня інтерлейкіну-1 β у хворих на остеоартроз	84
3.4	Циркадіанний профіль сироваткового рівня хрящового олігомерного матричного протеїну у хворих на остеоартроз	92
РОЗДІЛ 4	КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ З АБЕРАНТНИМИ РІВНЯМИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНІНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3	103
4.1	Клінічні особливості та показники якості життя хворих на остеоартроз з нормальними та аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну	104
4.2	Клінічні особливості та показники якості життя хворих на остеоартроз з нормальними та аберантними рівнями галектину-3 в сироватці крові	118
РОЗДІЛ 5	ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ; ПРЕДИКТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ	131
5.1	Динаміка показників якості сну та якості життя у хворих на ОА з аберантними рівнями 6-сульфатоксимелатоніну під впливом стандартної та модифікованої фармакотерапії	132
5.2	Динаміка клінічних індексів Лекена, WOMAC, KOOS та індексу NAQ у хворих на ОА з аберантними рівнями 6-сульфатоксимелатоніну під впливом стандартної та модифікованої фармакотерапії; предиктори резистентності до лікування	138
РОЗДІЛ 6	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	150
ВИСНОВКИ		168

	14
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	172
ДОДАТОК А	204
ДОДАТОК Б	206
ДОДАТОК В	207

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ІІ	- інтерлейкін
ІІ-1 β	- інтерлейкін-1 β
ІМТ	- індекс маси тіла
МОЗ	- міністерство охорони здоров'я
ММП	- матриксні металопротеїнази
НПЗЗ	- нестероїдні протизапальні засоби
ОА	- остеоартроз
РА	- ревматоїдний артрит
УКПМД	- уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ФНПа	- фактор некрозу пухлин альфа
ACR	- американська колегія ревматологів
COMP	- хрящовий олігомерний матриксний протеїн
EULAR	- Європейська протиревматична ліга
HAQ	- Health Assessment Questionnaire
HOOS	- Hip disability and osteoarthritis outcome score
KOOS	- Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
6-SMT	- 6-сульфатоксимелатонін
SF-36	The Short Form-36 (неспецифічний опитувальник якості життя)
TGF- β 1	- трансформуючий фактор росту бета 1
WOMAC	- Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Остеоартроз (ОА) належить до найбільш поширених хронічних захворювань, що асоціюються з больовим синдромом, функціональними обмеженнями, зниженням якості життя та значними економічними витратами на охорону здоров'я [21; 83; 84]. Лише на ОА колінних суглобів хворіє понад 70 мільйонів європейців, а прямі витрати на лікування перевищують 2 мільярди євро [106]. За даними офіційної статистики МОЗ України, у 2014 році поширеність ОА складала 3140 на 10 тис населення, а захворюваність – 460 на 100 тис населення. До 2020 року прогнозується подвоєння захворюваності на ОА, що матиме великий вплив на систему охорони здоров'я та економіку різних країн [172].

Розвиток ОА пов'язують із формуванням фенотипу «остеоартрозних» хондроцитів, протеоглікановою недостатністю, дисбалансом між катаболічними та анаболічними процесами, персистенцією субклінічного синовііту [7; 22; 138; 206]. Порушення хронобіологічних ритмів відносять до провідних механізмів ініціації остеоартрозної трансформації хондроцитів [138; 156]. Виявилось, що ключовий регулятор циркадіанних ритмів мелатонін володіє хондрогенним потенціалом у зв'язку зі здатністю підвищувати експресію трансформуючого фактору росту $\beta 1$, структурних макромолекул екстрацелюлярного матриксу (колагену II, агреканів) [245], знижувати продукцію активних форм кисню, пригнічувати експресію катаболічних та проапоптозних медіаторів [146; 157], коригувати експресію слок-генів в суглобовому хрящі [156]. З іншого боку, мелатонін володіє імуномодуючими властивостями і може посилювати продукцію прозапальних медіаторів [107; 287]. Дисфункцію мелатоніну розглядають як чинник інсомнії, депресії, хронічного больового синдрому [121; 152].

Нещодавно встановлено, що чутливим маркером імунозапальних змін в суглобах є високий рівень галектину-3 в крові [159; 165]. Родина галектинів регулює продукцію цитокінів, клітинну адгезію, запалення, апоптоз, фіброгенез

[117; 159], дотична до механізмів старіння та дегенерації хрящової тканини [262; 272]. Експериментально засвідчено вплив мелатоніну на продукцію галектину-3 в тканинах мозку [250]. Тому встановлення клініко-патогенетичної ролі мелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА є доцільним.

Наявність різних фенотипів ОА вимагає персоніфікованого підходу до стратифікації та лікування пацієнтів [7]. Відмічена здатність екзогенного мелатоніну коригувати циркадіанні ритми метаболічних процесів [41] та зменшувати депресивні розлади [45] у хворих на ОА. Між тим, доцільність поєднання фармакотерапії ОА з препаратами мелатоніну у хворих з різними фенотипами ОА залишається дискутабельною.

Отже, дослідження нових клініко-патогенетичних аспектів ОА, зокрема особливостей продукції мелатоніну та галектину-3, оцінка їх критеріальної значущості, встановлення предикторів резистентності до лікування та оптимізація на цій основі підходів до фармакотерапії ОА залишається актуальним завданням сучасної ревматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань», № держреєстрації 0115U001282. Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Мета і завдання дослідження – удосконалення діагностики та лікування ОА колінних суглобів шляхом встановлення особливостей циркадіанних ритмів продукції мелатоніну та галектину-3, їх асоціації з клініко-лабораторними маркерами перебігу захворювання, якістю життя та ефективністю фармакотерапії ОА.

Для досягнення мети були поставлені завдання дослідження:

1. Вивчити циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) з сечею у хворих на ОА колінних суглобів залежно від віку, статі, тривалості та рентгенологічної стадії захворювання.

2. Дослідити циркадіанні профілі рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матриксного протеїну в сироватці крові у хворих на ОА колінних суглобів залежно від віку, статі, тривалості та стадії захворювання; оцінити зв'язок з рівнем екскреції 6-SMT.

3. Вивчити клінічні особливості перебігу захворювання (за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ), показники якості життя, сну та психоемоційного стану (за SF-36, шкалою Epworth, анкетною бальною оцінки суб'єктивних характеристик сну, шкалою депресії Бека) у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT.

4. Вивчити клінічні особливості перебігу захворювання, показники якості життя, сну та психоемоційного стану у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 в сироватці крові.

5. Оцінити ефективність різних схем фармакотерапії (стандартної та з включенням мелатоніну) у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT; визначити предиктори резистентності до терапії ОА.

Об'єкт дослідження: патогенетичні особливості ОА та ефективність фармакотерапії ОА.

Предмет дослідження: циркадіанні ритми продукції мелатоніну, галектину-3, інтерлейкіну-1 β , COMP у хворих на гонартроз, їх зв'язок з клінічним перебігом захворювання, ефективність стандартної та модифікованої (із включенням мелатоніну) фармакотерапії ОА, предиктори резистентності до лікування.

Методи дослідження: загально-клінічні дослідження, методи оцінки клінічної тяжкості та ефективності лікування ОА – індекси Лекена, WOMAC, KOOS, методи оцінки якості життя, розладів сну та психоемоційного стану (SF-36, HAQ, шкала сонливості Epworth, анкета бальною оцінки суб'єктивних характеристик сну, шкала депресії Бека, імуноферментні (визначення рівнів 6-SMT, галектину-3, інтерлейкіну-1 β , COMP), інструментальні (рентгенографія суглобів), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне дослідження циркадіанної продукції мелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА колінних суглобів, оцінений зв'язок з циркадіанною

продукцією визнаних маркерів деструктивно-дистрофічних та запальних змін в суглобах – інтерлейкіном-1 β та COMP, встановлені клінічні особливості хворих з аберантними рівнями 6-SMT в сечі та галектину-3 в сироватці крові.

Засвідчено, що серед хворих на ОА частіше (в 6,5 рази, $p < 0,001$) виявляються особи зі зниженою нічною та середньодобовою екскрецією 6-SMT, ніж серед практично здорових осіб. Пригнічення продукції мелатоніну у хворих на ОА достовірно асоціюється з віком ($r = 0,40$, $p < 0,001$) та тривалістю захворювання ($r = -0,18$, $p < 0,05$) і супроводжується порушеннями сну, психоемоційними розладами, зниженням психологічної складової якості життя за SF-36, помірним погіршенням клінічної симптоматики (больового синдрому, скутості, функціональних обмежень за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ).

Вперше виявлено, що у хворих на гонартроз з аберантними рівнями екскреції 6-SMT виявляються більш високі рівні галектину-3 в сироватці крові, ніж у хворих з нормальними рівнями екскреції 6-SMT ($r = -0,28$, $p < 0,01$). Рівень галектину-3 не виявляє циркадіанного характеру, на відміну від рівнів інтерлейкіну-1 β та COMP, які відповідно підвищуються чи знижуються у нічний період. У хворих на ОА зростання рівня галектину-3 асоціюється зі значним підвищенням важкості перебігу захворювання, а саме зі збільшенням рентгенологічних ознак деструкції суглобів, синовітом, погіршенням клінічної симптоматики (за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ) та зниженням фізичної складової якості життя за SF-36. Вперше засвідчено, що у хворих на ОА підвищення рівня COMP в крові достовірно корелює з підвищенням рівня галектину-3 та зниженням екскреції 6-SMT ($r = 0,42$; $-0,38$; $p < 0,01$).

Вперше встановлено, що серед хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT частіше (в 1,7 рази) виявляються нереспондери стандартної фармакотерапії ОА за критеріями WOMAC 20 порівняно з хворими зі збереженою екскрецією 6-SMT.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дослідження уточнено клініко-патогенетичну роль мелатоніну та галектину-3 у хворих на гонартроз і на цій основі обґрунтована критеріальна значущість

цих показників як предикторів резистентності до стандартної фармакотерапії ОА. Уточнені покази до призначення мелатоніну хворим на ОА та окреслені нові лабораторні критерії контролю ефективності лікування. Показано, що включення мелатоніну до фармакотерапії ОА сприяє покращенню якості сну, психоемоційного стану та якості життя, зменшує клінічні прояви (особливо, больового синдрому) і втричі збільшує шанси досягнення належної відповіді на лікування (на рівні WOMAC20) у хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT.

Результати дослідження впроваджені в лікувальну практику ревматологічного відділення НДІ реабілітації інвалідів (науково-навчально-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ревматологічного відділення Вінницької обласної лікарні ім. М.І. Пирогова, ревматологічного відділення Хмельницької обласної клінічної лікарні, ревматологічного відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського, ТОВ «Ревмоцентр» м. Київ. Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри внутрішньої медицини №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Автором здійснений патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрямки наукового дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, розроблена методологія дослідження, проведені всі клінічні дослідження, статистично опрацьовані результати, оформлені всі розділи дисертації. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та представлялись на науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб» (Вінниця, квітень

2018 р.); в рамках VII національного конгресу ревматологів України (Київ, жовтень 2017 р.). Стендова доповідь на конгресі Британської асоціації ревматологів (Ліверпуль, 2014 р.), стендова доповідь на конгресі EULAR (Амстердам, червень 2018 р.).

Ключові положення дисертації були заслухані на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини №1, внутрішньої медицини №2, кафедр клінічної фармакології та фармації, кафедр біологічної та загальної хімії, кафедр медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова від 26 жовтня 2018 р., протокол № 35.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 6 статей у наукових фахових виданнях України (з них 3 включені до міжнародних наукометричних баз), 4 тези в матеріалах з'їздів та конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 222 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 329 найменувань (з них 52 кирилицею, 277 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 58 таблицями та 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ:
ЗВ'ЯЗОК З ЦИРКАДІАННИМИ РИТМАМИ ТА МЕЛАТОНІНОМ

(огляд літератури)

Остеоартроз (ОА) є мультиетіологічним захворюванням синовіальних суглобів дегенеративно-запального характеру, що характеризується прогресуючими ураженням хрящів, ремоделюванням епіфізів та формуванням остеофітів, з наступною стійкою деформацією суглобів [21; 23; 84; 237]. У зв'язку з виразним больовим синдромом, невпинно прогресуючим перебігом дегенативно-дистрофічних процесів в суглобових тканинах, тривалим латентним періодом, відсутністю дієвих фармакотерапевтичних заходів та, у кінцевому підсумку, потребою у хірургічному втручанні, ОА становить медичну та соціально-економічну проблему у різних країнах світу. Між тим, на ранніх етапах зміни в суглобових тканинах можуть підлягати зворотньому розвитку, що у зв'язку із значною варіабельністю етіологічних чинників та складністю патогенезу вимагає персоніфікованих діагностично-лікувальних заходів у хворих на ОА.

Епідеміологічні та патогенетичні аспекти ОА широко висвітлені у багатьох наукових джерелах інформації [19; 21; 22; 38; 68; 83; 84; 88; 104; 140; 141; 161; 191; 237; 238]. Серед чинників, які виступають тригерами остеоартрозої трансформації хондроцитів, все частіше розглядають порушення регуляції циркадіанних ритмів та асоційованих з ними процесів в суглобових тканинах. Цілком очевидно, що пошук нових діагностичних та лікувальних підходів у хворих на ОА може знаходитись саме у цій площині. Головним регулятором циркадіанних ритмів вважають гормон епіфізу мелатонін, роль якого його в патогенезі та лікуванні ОА остаточно не з'ясована. Завданням даного розділу було проаналізувати сучасний інформаційний контент щодо епідеміологічних, клініко-патогенетичних та

терапевтичних аспектів ОА з акцентом на циркадність та можливу участь мелатоніну.

1.1 Епідеміологічні, клініко-патогенетичні аспекти остеоартрозу: зв'язок з циркадіанними ритмами

ОА належить до найбільш поширених хронічних захворювань, що асоціюються з больовим синдромом, функціональними обмеженнями, зниженням якості життя та підвищенням економічних витрат на охорону здоров'я [21; 84; 85; 191; 237]. В одній лише Великій Британії на ОА хворіє понад 6 мільйонів осіб, а витрати на лікування складають біля 5,7 млрд фунтів на рік [140]. Поширеність симптоматичного ОА колінних суглобів (як артрозу найчастішої локалізації) становить біля 24% в загальній популяції [84]. На ОА колінних суглобів хворіє більше 70 мільйонів європейців, а прямі витрати перевищують 2 мільярди євро [106]. У Великій Британії за результатами рентгенологічних досліджень щонайменш 4,4 млн осіб мають ознаки помірного та тяжкого ОА кистей, понад 0,5 млн – ознаки помірного та тяжкого ОА колінних суглобів та 210 тис. – ознаки помірного та тяжкого ОА кульшових суглобів [237].

Виявляється стійка тенденція до зростання поширеності ОА, особливо у економічно розвинутих країнах. Наприклад, у США в 2005 р. виявлялось біля 27 млн дорослих осіб (тобто понад 10% дорослого населення) з клінічними ознаками ОА [225]. В 2009 році ОА вже займав четверте місце серед найбільш поширених причин госпіталізацій, а витрати на ендопротезування колінного і кульшового суглобів сягали 42,3 млрд. доларів [225]. Результати популяційного дослідження NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey I) засвідчили, що 12,1% населення США віком 25–74 років мають клінічні симптоми ОА окремих суглобів [190].

За даними офіційної звітності МОЗ України, у 2014 році розповсюдженість ОА сягала 3140 на 10 тис. населення, а захворюваність – 460 на 100 тис. населення України (проект УКПМД «Остеоартроз», проект наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при остеоартрозі») [43]. На жаль, офіційна інформація стосовно поширеності рентгенологічних симптомів ОА та їх співвідношення із частотою симптоматичного ОА поки у нашій державі відсутня.

ОА є однією з основних причин стійкої втрати працездатності дорослого населення [230]. Пік захворюваності припадає на найбільш працездатний вік (40–66 років) із ураженням суглобів, що мають найбільш сильне навантаження патело-фemorального та тибіофemorального суглобів коліна, верхнього полюсу голівки стегнової кістки, дистальних та проксимальних суглобів кистей [24]. За даними BOOЗ та Global Burden of Disease – 2010 в структурі кількості років, прожитих з інвалідністю, за 2007–2014 р.р. показник ОА поступався лише показнику болю у спині (9,2% та 22,3%, відповідно) [241]. ОА колінних та кульшових суглобів посідає 11 місце у переліку найбільш поширених інвалідизуючих захворювань та 38 місце за тривалістю життя з інвалідністю [21; 104; 238]. В Україні за останні 25 років (з 1987 до 2011 р.р.) питома вага важких форм ураження кульшових суглобів зросла п'ятикратно (з 12 до 64%), щорічно ендопротезування потребує 1 пацієнт на 3 тис. населення (тобто біля 15 тис. осіб), а оперативних втручань виконується біля 4,5-5 тис. за рік [29]. До 2020 року прогнозується подвоєння захворюваності на ОА, що матиме великий вплив на систему охорони здоров'я та економіку різних країн [172].

У багатьох популяційних дослідженнях засвідчено, що поширеність ОА істотно зростає з віком, особливо серед жінок. За даними Framingham Osteoarthritis Study рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів реєструвався у 13,8% дорослих осіб віком ≥ 26 років, 19,2% осіб віком ≥ 45 років та 37,4% осіб віком ≥ 60 років, а ОА кульшових суглобів – у 27,0% дорослих віком ≥ 45 років [190]. В країнах Європи розповсюдженість ОА

кульшових суглобів серед осіб віком ≥ 35 років коливається від 3 до 11% [325]. Поширеність ОА кульшових та колінних суглобів серед жінок після 45 років є вищою, ніж серед чоловіків, що підтверджено в ряді популяційних досліджень. Наприклад, частота ОА колінних суглобів серед чоловіків та жінок віком ≥ 45 років становить 5,9 та 7,2% за даними Framingham OA study, 13,5 та 18,7% за даними Johnston County OA Project, а ОА кульшового суглобу – 8,7 та 9,3 % за даними Johnston County OA Project [190]. За іншими даними, на ОА страждає біля 10% чоловіків і 18% жінок віком ≥ 60 років [263].

ОА поєднується з іншими патологічними станами, які акселерують його прогресування, знижують ефективність лікування та суттєво погіршують комплаєнс за ревматологічним профілем [4]. В одному з досліджень засвідчено, що у 95% хворих на ОА виявлялись різні коморбідні стані, кількість яких зростала з віком, і лише у 4,8% пацієнтів молодших 50 років не відмічалось супутньої патології [5]. Кластеризація коморбідної патології у хворих на ОА засвідчила високу частоту судинних захворювань (за рівнем артеріальної гіпертензії) – 60,89%; метаболічних захворювань – 61,8% (за рівнем ожиріння), в т.ч. цукровий діабет – 18,91%, гіпотиреоз – 18,26%; уражень системи травлення – 53,2% (за рівнем гастродуоденопатій) [5]. Подібні закономірності були виявлені і в іншому дослідженні – серед 211 хворих на ОА (172 жінки, 39 чоловіків) у 94% осіб виявлено артеріальну гіпертензію, у 81% – ішемічну хворобу серця, у 64% – сечокам'яну хворобу та мікронефролітіаз, у 62% – гіперурікемію, у 61,8% - метаболічний синдром, при цьому у 76% осіб виявлялось 2 та більше коморбідних станів [47; 51]. ОА досить часто поєднується з розладами сну, депресивними та когнітивними розладами [201; 242; 282]. Широкий спектр коморбідних станів також підтверджує багатовекторність патогенетичних аспектів ОА.

Патогенетичні чинники ОА традиційно поділяються на системні, що не модифікуються (вік, стать, етнічна приналежність, генетична схильність), системні, що модифікуються (ожиріння та пов'язані метаболічні розлади, дисрегуляція метаболізму хрящової та кісткової тканини, запалення,

аліментарні розлади), а також локальні чинники, що модифікуються (м'язова сила, відмінності у довжині кінцівок, порушення положення, вісі чи конгруентності суглобу, рівень фізичних навантажень) [21; 22; 84; 85; 237].

В основі патогенезу ОА лежить розвиток протеогліканової недостатності на тлі дисбалансу між катаболічними та анаболічними процесами і персистенції субклінічного запалення в суглобах, що реалізується на різних рівнях: 1) генетичної та епігенетичної регуляції; 2) гормональної дисфункції (гіперкортизолемії, гіперінсулінемії, гіпоестрогенемії, дисфункції тиреоїдних та паратиреоїдного гормонів, дисадипокінемії тощо); 3) розладів експресії катаболічних (матриксних металопротеїназ ММП-1, 3, 10, 13, ADAMTS, глікозидаз тощо) та анаболічних медіаторів (тканинних інгібіторів ММП – ТІМП, трансформуючого фактору росту β , інсуліноподібного фактору росту 1); 4) дисбалансу прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-1, ФНП α та інших) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13); активації прозапальних ензимів (циклооксигенази-2, ліпооксигенази, індукцибельної NO-синтази) та накопичення їх продуктів (ейкозаноїдів, NO, пероксинітриту); 5) оксидативного та ретикулоендотеліального стресу; 6) розладів експресії ангіогенних та фіброгенних медіаторів (васкулоендотеліального фактору росту, галектинів), медіаторів апоптозу, що детально описано у ряді масштабних аналітичних статей та оригінальних дослідженнях [38; 46; 68; 86; 88; 92; 96; 140; 141; 161; 203; 255; 264; 277]. З точки зору хронобіології всі зазначені патогенетичні чинники ОА в тій чи іншій мірі пов'язані з розладами циркадних ритмів в суглобовому хрящі, синовії та інших тканинах.

Клініко-лабораторні симптоми ОА та циркадіанні ритми. Больовий синдром у хворих на ОА як правило має значну варіабельність [243]. В дослідженні, що охоплювало 3672 хворих на ОА, були виявлені пацієнти з «ранковим типом» та «вечірнім типом» активації суглобового болю [222]. В мультицетровому дослідженні (28 фокус-груп в 6 медичних центрах 4-х країн) було показано, що 81% пацієнтів з ОА колінних та кульшових суглобів скражились на нічний біль, і лише 19% осіб його не відзначали [319]. У

пацієнтів з гонартрозом постуральний контроль є менш ефективним вранці, ніж вдень, що пов'язують з більш вираженим ранковим больовим синдромом [329]. За даними дослідження European Project on OSteoArthritis встановлено зв'язок між суглобовим болем та варіабельністю погоди у хворих на ОА похилого та старечого віку [299].

У хворих на ОА варіабельними є не лише клінічні симптоми, а й лабораторні маркери ремоделювання хрящової та кісткової тканини. Зокрема, дослідження добових змін 5 маркерів в сироватці крові (гіалуронової кислоти, COMP, кератансульфату, ТФР β , епітопу колагену II типу sCPII) та 2 маркерів в сечі (епітопів колагену II типу uCTXII та uC2C) засвідчило підвищення практично всіх показників через годину після фізичної активності вранці, найбільш тісні позитивні кореляції виявлялись між середнім рівнем денної фізичної активності та сироватковим рівнем COMP [137]. У пацієнтів з ОА колінних суглобів виявлена добова варіабельність маркерів обміну колагену II типу – N-термінального пропептиду проколагену II типу (sPIIANP) та спіралізуючого протеїну колагену II типу (sHELIXII) із підвищенням їх концентрації в сироватці крові у період з 8⁰⁰ годин (після підйому з ліжка) до 9⁰⁰ – 10⁰⁰ годин ранку [251]. У пацієнтів з ОА колінного суглобу достовірно підвищення сироваткового рівня COMP, гіалуронової кислота та ТФР β спостерігалось через 1 годину після підйому з ліжка [185]. Екскреція піридинових зшивок колагену у пацієнтів з ОА, як і у практично здорових осіб, незалежно від віку та статі, є вищою вранці, ніж у вечірні часи [217]. У хворих на ОА засвідчена десинхронізація вільнорадикальних процесів зі зниженням активності антиоксидантної системи крові в нічний період [40].

Отже, підвищення маркерів деградації суглобового хряща та кісткової тканини у пацієнтів з ОА реєструється у ранкові години.

Механічні чинники ОА та циркадіанні ритми. Механічна травматизація та фізичне перевантаження суглобових тканин є важливими чинниками розвитку ОА [22; 86]. Як відомо, товщина та еластопружні властивості суглобового хряща мають добову варіабельність. При ультразвуковому

дослідженні товщини суглобового хряща стегнової кістки в трьох різних ділянках (латерального і медіального мищелків, міжмищелковій ділянці лівої та правої кінцівки) у молодих здорових волонтерів двічі на добу з 8⁰⁰ до 9⁰⁰ та з 16⁰⁰ до 17⁰⁰ було виявлено наступне: в усіх ділянках спостерігалось зниження товщини суглобового хряща у вечірній час порівняно за ранковими параметрами (в середньому на 10,6%) [179]. Аналогічні закономірності засвідчені за даними МРТ колінних суглобів здорових молодих осіб (середній вік 29 років): товщина суглобового хряща у всіх ділянках (за виключенням патело-фemorальної) знижувалась протягом доби (з 8⁰⁰ до 16⁰⁰), при цьому зниження товщини медіального тібіального хряща було найбільш суттєвими ($-5,1 \pm 1,0\%$), латерального тібіального хряща – менше ($-3,1 \pm 0,6\%$), а фemorального хряща – зовсім незначними ($-1,9 \pm 0,6\%$), що засвідчує добову варіабельність певних сайтів колінного суглобу [101]. У осіб з високим індексом маси тіла (ІМТ) реєструвались значні добові коливання товщини хряща медіального та латерального мищелків стегнової кістки зі зниженням у вечірній час порівняно з ранковими годинами, які були більш суттєвими, ніж у осіб з нормальним ІМТ [316]. За умов звичайної активності добові коливання товщини хряща коливаються в межах 0-10% [101; 316], після фізичних навантажень – в межах 5-15% [119], під час фізичної активності – в межах 15-35% [199; 307], а при пошкодженні – в межах 50-70% [271]. Статичне навантаження знижує метаболічну активність хрящової тканини, а фізіологічні рівні динамічного навантаження можуть викликати анаболічний та протизапальний ефекти, в той час як гіперфізіологічні рівні динамічного навантаження та травми індукують катаболічний та прозапальний ефект [86; 271; 283].

Вікові та статеві чинники ОА та циркадіанні ритми. Старіння супроводжується розвитком ОА, пусковим механізмом якого вважають дисрегуляцію роботи генів, які контролюють біологічні ритми. Засвідчено, що розвиток ОА при старінні чи пошкодженні суглобового хряща пов'язаний зі змінами експресії 615 генів (3,5% генів хрящової тканини), які відповідають на

циркадні ритми та контролюють гомеостаз хряща [139]. Амплітуда осциляції експресії генів циркадного транскриптона суглобового хряща старих тварин була нижчою, ніж у молодих тварин [139]. При старінні хондроцити набувають секреторного фенотипу, який продукує прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6) та протеази, що пошкоджують матрикс та викликають деградацію суглобового хряща [140; 141]. У старіючих хондроцитів підвищується чутливість до дії стресорних чинників – механічних факторів, оксидативного стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму, особливо на тлі блокування clock-генів [141; 178; 203]. У пацієнтів з ОА з віком посилюється цитокіновий дисбаланс зі зростанням відношень ФНПа /ІЛ-4 та ІЛ-1 β / ІЛ-4, який стає більш виразним за коморбідних станів [4].

Гендерні відмінності епідеміології ОА є відомими, а от механізми їх реалізації остаточно не визначені. Зазвичай, частота артритів у жінок в середньому на 58% вище, ніж у чоловіків [297]. Жінки переважно скаржаться на суглобовий біль, а чоловіки – на порушення функції та зниження якості життя [281]. Біомеханічні особливості суглобів у чоловіків та жінок вважають одним із чинників статевих відмінностей поширеності ОА [231]. Як відомо, статеві гормони є важливими регуляторами біології хряща, причому естрогени справляють протективний ефект та підвищують репараційний потенціал суглобів. Хондроцити навіть експресують ароматазу (CYP19A1), що забезпечує конверсію анростендіону в естрон та тестостерону у 17 β -естрадіол. Естрогени стимулюють продукцію колагену II типу у ростовій зоні хондроцитів *in vitro* [95; 278] та регулюють остеогенез через E α [163]. ОА асоціюється із естрогеновим дефіцитом, що засвідчено в багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях, узагальнених в роботі [265]. На моделі хірургічного артрозу у мишей виявлено, що у оваріоектомізованих самок формується більш важкий ОА, ніж у орхідектомізованих самців та некастрованих тварин [208]. У постменопаузних жінок з ОА віком 57-75 років базальний рівень маркерів деградації кісткової та хрящової тканини є вищим, ніж у чоловіків аналогічного віку [173]. Дослідження синовіальної рідини

пацієнтів з ОА колінних суглобів (віком 65-75 років) засвідчило статеві відмінності за рівнем метаболітів вітаміну D, цитокінів, ММП, клітинної експресії рецепторів до 17β -естрадіолу та $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [240]. У жінок з ОА в синовіальній рідині виявлявся вищий рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-2 α , ІЛ-3, ІЛ-12p40, ІЛ-16, ІЛ-18, ФНП β) та інших медіаторів запалення, натомість нижчий рівень глікозаміногліканів, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ТФР β , ММП 1, 7, 9, 13, ніж у чоловіків [240]. В період менопаузи пригнічується експресія генів регуляції циркадних ритмів (PER2) в гормонзалежних клітинах [254]. Естрогени регулюють експресію clock-генів в клітинах молочної залози [194], тестостерон підвищує транскрипцію clock-генів (Bmal1, Clock, Casp3) та знижує транскрипцію генів Per2 та Nr1d1 в клітинах простати [174].

Ожиріння як чинник ОА та циркадіанні ритми. Ожиріння є визнаним чинником ОА, дія якого реалізується через різні механізми – від механічного перевантаження суглобів до підтримки малоінтенсивного запального процесу в синовії. Жирова тканина є джерелом гормонів, медіаторів запалення та інших біологічно-активних речовин, які втручаються в гомеостаз суглобових тканин [68; 75; 264]. Наприклад, експериментальне ожиріння асоціювалось зі спонтанним локальним запаленням синовіальної оболонки, яке передувало деградації суглобового хряща у щурів [290]. У пацієнтів з ОА та метаболічним синдромом виявляються більш виражені рентгенологічні зміни в колінних суглобах [39]. ІМТ у пацієнтів з ОА обернено корелює з маркерами резорбції кістки (рівнем С-термінального телопептиду колагену І типу в крові) та прямо корелює з маркерами деградації хряща (рівнем С-термінального телопептиду колагену ІІ типу в сечі) [173].

За ожиріння до остеартрознаї трансформації хондроцитів та синовіального запалення може долучатись дисадипокінемія, що засвідчено в ряді досліджень [142; 151; 264]. Рівень адипокінів в синовіальній рідині хворих на ОА корелює з больовим синдромом та активністю запального процесу [70; 142]. Зв'язок між дисадипокінемією та суглобовим синдромом відмічений і у хворих на ревматоїдний артрит (РА) [44].

Патогенетичний зв'язок між ожирінням та ОА може реалізуватись через розлади циркадних ритмів. Засвідчений зв'язок між порушеннями продукції адипокінів та регуляцією циркадності [153; 223]. В нормі рівень лептину в крові зростає вночі [304], а при ожирінні формується дефіцит мелатоніну [291]. При поєднанні високожирової дієти з порушенням циркадних ритмів в суглобовому хрящі мишей відбувалась значна втрата протеогліканів, фіброзування та підвищення експресії катаболічних медіаторів [175; 176]. Введення мелатоніну мишам з генетичним ожирінням зменшувало розлади в продукції адипокінів і не впливало на цей процес у тварин з нормальною масою тіла [125]. У старих щурів з ожирінням мелатонін зменшував ознаки інсулінорезистентності і покращував енергетичні процеси [324], що також може бути сприятливим і для суглобових тканин.

Ремодельовання суглобових тканин та циркадіанні ритми. Ремодельовання хрящової та кісткової тканин залежить від добових ритмів. Встановлено, що мітотичний індекс хондроцитів ростових зон довгих кісток є достовірно вищим зранку (в 6⁰⁰), ніж увечорі та вночі (в 18⁰⁰ та 24⁰⁰) [288]. За результатами останніх досліджень, молекулярною основою порушення циркадних ритмів «остеоартрозних» хондроцитів є пригнічення експресії генів транскрипційних факторів (NR1D1 та BMAL1) – негативних регуляторів транскрипції clock-протеїнів, що викликає порушення експресії понад 68 різних генів із превалюючим впливом на ТФР- β -залежний сигналінг [54] та стимуляцію ІЛ-1 β -опосередкованої експресії ферментів деградації суглобового хряща [321]. Нокаут гену ядерного фактору транскрипції арил-гідрокарбонового рецептору BMAL1 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1) у «здорових» людських хондроцитах викликає підвищення проліферації клітин та експресії ММП13, що індукує формування фенотипу «остеоартрозних» хондроцитів [285]. В суглобовому хрящі мишей були ідентифіковані автономні регулятори циркадних ритмів, які контролюють роботу чисельних катаболічних, анаболічних та апоптичних шляхів [118]. Ендохондральна осифікація також контролюється за допомогою clock-генів

хондроцитів та остеобластів [292; 293]. Пригнічення експресії ядерного транскрипційного фактору BMAL1 викликає зниження експресії низки матрикс-залежних генів (*Sox9*, *Acan*, *Col2a1*) в суглобовому хрящі і створює передумови для розвитку ОА [118].

Нокаут clock-генів у тварин викликає формування артрозних змін в колінних суглобах внаслідок блокування акумуляції протеогліканів, стимуляції ензимів деградації екстрацелюлярного матриксу та пригнічення експресії анаболічних медіаторів [175; 176]. Розвиток потравматичного ОА у щурів асоціювався зі стимуляцією експресії 119 генів, в т.ч. генів регуляторів циркадних ритмів (*Npas2*, *Artl*), матриксних металопротеїназ (*Mmp3*, *Mmp13*), ІЛ-1 β (*Il1b*,) та пригніченням експресії 39 генів та 9 транскрипційних факторів (в т.ч. *Nr1d1*) [255]. Посилення продукції окремих прозапальних цитокінів при ОА також може впливати експресію clock-генів. Зокрема, ІЛ-1 β , на відміну від ФНПа, порушував циркадні ритми в суглобовому хрящі мишей через дисрегуляцію експресії clock-генів та clock-залежних катаболічних шляхів через NF κ B-сигналінг [145].

Галектин-3 та ОА. За результатами останніх досліджень, до формування дегенеративно-дистрофічних та прозапальних змін в суглобових тканинах причетна родина галектинів (β -галатозидзв'язаних лектинів), зокрема галектини 1, 3 та 8 [301; 313]. Галектини регулюють продукцію цитокінів, клітинну адгезію та міграцію, запалення, апоптоз та фіброгенез [200], залучені до механізмів старіння та дегенерації хрящової тканини [272; 262]. Зв'язок галектинів з циркадіанними ритмами поки не визначений. Галектини можуть розташовуватись внутрішньоклітинно та позаклітинно, здатні взаємодіяти з глікопротеїнами клітинної мембрани та модулювати активність багатьох клітинних рецепторів [200]. Патогенетичне значення галектинів є більш вивченим при ревматоїдному артриті (РА) [159; 194; 195], в той час як при ОА ця інформація поки обмежена. З клінічної точки зору, найбільшу увагу викликає галектин-3, підвищення рівня якого в крові та синовіальній рідині виявлено у хворих на РА [159; 194; 195].

Галектин-3 може локалізуватись позаклітинно та внутрішньоклітинно - в цитозолі хондроцитів та синовіальних фібробластів, бере участь у міжклітинній взаємодії за типом аутокринної та паракринної регуляції [300; 301; 313]. Імуногістохімічні дослідження засвідчили, що в артрозному хрящі людини виявляється біля 60% галектин-3-позитивних хондроцитів, кількість яких корелює з проявами дегенеративно-дистрофічних змін в суглобах [313]. Галектин-3, експресія якого на поверхні артрозних хондроцитів значно зростає, слугує субстратом колагенази-3 – ферменту деградації екстрацелюлярного матриксу [143]. Стимуляція хондроцитів галектином-3 викликає активацію NF-κB та підвищення транскрипції галектин-3-залежних генів [313]. *In vitro* в культурі людських хондроцитів галектин-3 (у високій концентрації – 5 мкг/мл) активує продукцію прозапальних цитокінів синергічно з ФНП α [298; 313], підвищує експресію ММП-3 [168], а у низьких концентраціях (1 мкг/мл) активує експресію ADAMTS-5 – мультидоменних цинквмісних матриксних металоендопептидаз, залучених в деградацію хрящового матриксу [168]. Введення галектину-3 в колінний суглоб викликає набряк, пошкодження хряща та субхондральної кістки у тварин [168].

Галектин-3 посилює секрецію прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ФНП α , гранулоцитарно-макрофагального колонійстимулюючого фактору, хемокінів, ММП-3 у фібробластах синовії та шкіри [127]. У галектин-3-нокаутованих мишей з моделлю антиген-індукованого артриту ознаки запалення, ерозування кісток, сироваткові рівні прозапальних цитокінів та антиген-специфічних IgG були меншими, ніж у мишей «дикого типу» [129]. Введення рекомбінатного галектину-3 нокаутованим тваринам відновлювало імунозапальну відповідь та розвиток антиген-індукованого артриту [129].

В нормальній та артрозній синовії лише невелика кількість клітин містить галектин-3 та галектин-3-зв'язуючий білок, на відміну від ревматоїдної синовії [236]. В синовіальній рідині хворих на ОА не виявлялось такого високого рівня галектину-3, як у хворих на РА [236]. Підвищенню рівня галектину-3 в суглобах може сприяти адгезія синовіальних фібробластів до

COMP, що спостерігалось *in vitro* в культурі синовіальних фібробластів хворих на РА та ОА [229].

Роль галектину-3 у патогенезі ОА є неоднозначною. Нещодавно було показано, галектин-3 може приєднуватись до любрицину – глікопротеїну суглобових муцинів, що посилює змащувальний граничний шар хряща і, таким чином, покращує біомеханічні властивості та гомеостаз суглобових тканин [256]. Внутрішньоклітинний галектин-3 може захищати хондроцити від апоптозу, а нокаут гену галектину-3 у мишей асоціюється з розвитком ОА-подібних змін в суглобовому хрящі [77]. Не виключено, що галектин-3 відіграє бімодальну роль в синовіальних суглобах – з одного боку промотує розвиток артрити через посилення імуноклітинної інвазії та запалення [168], з іншого боку підвищує зволоження суглобового хряща і запобігає його деструкції [256]. Отже, дослідження клініко-патогенетичної ролі галектину-3 у хворих на ОА, зокрема вивчення циркадіанного профілю представляється доцільним.

Таким чином, патогенез ОА пов'язаний з розладами «біологічного годинника». Ключовим регулятором циркадних ритмів є мелатонін – гормон епіфізу, з порушеннями секреції якого пов'язують широкий спектр патологічних станів. Тому наступна частина огляду присвячена аналізу сучасної наукової інформації щодо особливостей метаболізму, біологічної ролі та фармакотерапевтичного застосування мелатоніну.

1.2 Мелатонін: особливості метаболізму, біологічна роль та фармакотерапевтичне застосування

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) є гормоном епіфізу, біогенним аміном (індоламіном), залученим в регуляцію чисельних фізіологічних процесів. Джерелом мелатоніну в організмі є незамінна амінокислота триптофан, яка за участі ферментів триптофангідроксилази, 5-окситриптофандекарбоксилази, тетрагідробіоптерину та вітаміну B₆ перетворюється в біологічно активний амін серотонін [42; 260; 279; 294; 305].

Серотонін далі за участі ферментів N-ацетилтрансферази та гідроксиіндол-О-метилтрансферази перетворюється в мелатонін [42; 260; 279; 294; 305].

Ферменти синтезу мелатоніну містяться в пінеалоцитах епіфізу та сітківці ока, їх активність пригнічується під дією світла і тому синтез гормону відбувається лише вночі [42; 121; 259; 279; 294; 305]. Найбільш сильно рівень мелатоніну знижує блакитне світло з діапазоном хвилі 446-477 нм пропорційно до тривалості експозиції та інтенсивності освітлення [80]. Світло пригнічує не лише секрецію мелатоніну, а також норадреналіну та ацетилхоліну, натомість стимулює секрецію кортизолу, серотоніну та дофаміну [259; 322].

Синтез мелатоніну відбувається не тільки в епіфізі, а й в нейроендокриноцитах шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів, підшлунковій залозі, наднирниках, щитоподібній залозі, тимусі, мозочку, сечовидільній та статевій системі, плаценті та інших органах [42; 121; 228; 261]. Здатність синтезувати мелатонін була виявлена у клітин імунної системи – лімфоцитів [93; 94] опасистих клітин [214], тромбоцитів [122], клітин кісткового мозку [103] та тимусу [228]. Позаепіфізарна продукція мелатоніну відбувається у відповідь на специфічні стимули і вважається менш значною.

Продукцію мелатоніну детермінує багато чинників, серед яких головними вважають вік, рівень освітленості, сезонність. У здорових осіб максимум секреції мелатоніну припадає на період від 24⁰⁰ до 2⁰⁰ годин, і потім знижується протягом дня. Рівень мелатоніну в плазмі крові здорової людини вдень є нижчим 20 пг/мл (зазвичай біля 2-5 пг/мл), а вночі зростає до 40-80 пг/мл [65]. Сироватковий рівень мелатоніну у дітей набуває чіткої циркадності через 3 місяці після народження із піковим зростанням з 24⁰⁰ до 8⁰⁰ годин [64]. Рівень мелатоніну в крові знижується в процесі старіння [269]. При обстеженні 367 здорових осіб (210 чоловіків та 157 жінок) віком від 3 місяців до 90 років, було встановлено, що нічна концентрація мелатоніну в сироватці крові була низькою у перші 6 місяців життя ($27,3 \pm 5,4$ пг/мл), у віці 1-3 років різко зростала (до $329,5 \pm 42,0$ пг/мл), а далі знижувалась до $62,5 \pm 9,0$ пг/мл у віці

15-20 років, і далі поступово знижувалась до $29,2 \pm 6,1$ пг/мл у віці 70-90 років [310]. Нічні рівні мелатоніну у жінок у постменопаузі є нижчими, ніж у пременопаузі і не корелюють з рівнем статевих гормонів [302].

Період біологічного напівжиття мелатоніну триває біля 45 хвилин. Метаболізм мелатоніну може відбуватись ферментативним шляхом (за участі цитохрому P450, цитохрому C, мієлопероксидази, еозинофільної пероксидази) та неферментативним шляхом (при взаємодії з активними формами кисню та азоту) з утворення чисельних ациклічних та циклічних інтермедіатів [294]. В організмі людини та тварин одним із ключових кінцевих метаболітів мелатоніну є 6-гідроксимелатонін [294], який далі перетворюється у 6-сульфатоксимелатонін (80-90%) та 6-гідроксиглюкуронідмелатонін, що екскретуються з сечею [66]. 24-годинна екскреція 6-сульфатоксимелатоніну є досить постійною величиною, натомість у денний період екскреція цього метаболіту між 12^{00} та 18^{00} годинами виявляє сезонну ритмічність із підвищенням у грудні/січні та липні [78]. Між піковим рівнем мелатоніну в крові в нічний період та 24-годинною екскрецією 6-сульфатоксимелатоніну виявлений достовірний сильний кореляційний зв'язок ($r=0,76$) [215].

Біологічна дія мелатоніну реалізується через 4 основних механізми [121]: 1) зв'язування з мелатоніновими рецепторами цитоплазматичної мембрани (MT-1, MT-2, MT-3-рецепторами); 2) взаємодію з внутрішньоклітинними білками (кальмодуліном, кальретикуліном, тубуліном); 3) взаємодію з орфанними нуклеарними рецепторами (ретиноїдними рецепторами та ін.); 4) антиоксидантну дію.

Мелатонін є ліпофільною речовиною і легко долає клітинні мембрани, накопичуються у ядрах та мітохондріях клітин [247]. Рецептори до мелатоніну широко розповсюджені в організмі і виявляються: в мозку, сітківці ока, серцево-судинній системі (стінках шлуночків серця, аорті, коронарних та церебральних артеріях), печінці та жовчному міхурі, дуоденальних ентероцитах, товстій кишці, сліпій кишці та апендиксі, шкірі, прищитоподібних залозах, екзокринній частині підшлункової залози, нирках,

клітинах імунної системи, синовіальних макрофагах, тромбоцитах, адипоцитах, епітеліальних клітинах простати та молочних залоз, клітинах яєчників, міометрію, плаценті [42; 113; 121; 247].

Мелатонін є універсальним регулятором біологічних ритмів, коригує процеси адаптації при зміні часових поясів, уповільнює старіння, регулює артеріальний тиск, стимулює роботу імунної системи [42; 113; 170; 260; 279; 305]. У осіб похилого віку дефіцит мелатоніну в нічний період асоціюється з артеріальною гіпертензією [235]. Мелатоніну притаманні антиоксидантні властивості, які є більш потужними, ніж у вітаміну Е та глутатіону, що засвідчено в досліджах *in vitro* та *in vivo* [249; 257; 295]. Мелатонін є скавенджером пероксиду водню, гідроксильного та нітрозильного радикалів, інгібує iNOS та синтез NO [249; 257; 295], антиоксидантні властивості відмічаються і у інтермедіатів мелатоніну [296]. Засвідчена участь мелатоніну в епігенетичній регуляції, в тому числі через вплив на метилування ДНК [170; 186; 187; 258].

За результатами радомізованих плацебо-контрольованих досліджень екзогенний мелатонін є ефективним засобом лікування розладів циркадних ритмів у осіб різного віку, у тому числі відтермінованих фазових розладів сну у дорослих осіб [286; 318], у осіб похилого та старечого віку (55-80 років) [309] та підлітків [273]; порушень сну у дітей з неврологічними розладами (дослідження MENDS) [62]; ніктурії у пацієнтів з розсіяним склерозом [116]; головного болю, гемікранії та мігрені у дорослих пацієнтів [79; 132; 136] та дітей [124]; симптомів депресії та тривожності у пацієнтів в до- та післяопераційному періоді [164]. Інформація щодо ролі мелатоніну за різних станів узагальнена в табл. 1.1 [121; 219]. За даними великих мета-аналізів, екзогенний мелатонін виявляє достовірний лікувальний ефект лише при первинній інсомнії (12 досліджень) [67], в той час як при вторинній інсомнії його ефективність залишається сумнівною (25 досліджень) [87]. Суперечливою є ефективність мелатоніну в лікуванні депресивних розладів [148; 150].

Патогенетична та/або коригувальна роль мелатоніну за різних патологічних станів (адаптовано за Emet M. et al., 2016 та Meng X., 2017)

Система (механізм, патологічний стан)	Патогенетична* чи коригувальна роль мелатоніну
Модулятор сну	лікування десинхронозу та порушень фаз сну
Психічні розлади	антидепресант, анксиолітик, антинеофобічна дія, лікування наркозалежності
Центральна нервова система	нейропротективна та протизапальна дія, модулятор болю, регулятор пам'яті, лікування набряку мозку, антиепілептична дія
Ендокринна система	сезонна адаптація, регуляція секреції статевих гормонів та функції яєчників, диференціації остеобластів, цукровий діабет 2 типу, ожиріння
Аутоімунні захворювання	розсіяний склероз, цукровий діабет 1 типу*, неспецифічний виразковий коліт*, системний червоний вовчак*, ревматоїдний артрит*, аутоімунний гепатит*
Серцево-судинна система	антигіпертензивна дія
Опорно-рухова система	антиноцицептивний ефект, регулятор рухової активності
Онкологія	протипухлинний ефект
Інші	антиоксидант, антивіковий ефект, регуляція температури (гіпотермічний ефект)

В останні роки розглядається ефективність мелатоніну як засобу, що підвищує ефективність фармакотерапії різних патологічних станів, в тому числі протипухлинних засобів [258], антигіпертензивних засобів [244], антидепресантів [99], анестезіологічного забезпечення [149; 164; 224]. Наприклад, мелатонін підвищував ефективність флюоксетину при лікуванні розладів сну, депресивних розладів та розладів харчової поведінки, сприяв зниженню ІМТ у жінок в постменопаузі [99]. Мелатонін підвищував ефективність премедикації та анестезії, зменшував тривожність у пацієнтів, оперованих з приводу катаракти [164]. Тому на наступному етапі була досліджена сучасна наукова інформація щодо особливості секреції, можливої патогенетичної та коригувальної дії мелатоніну при ревматологічних захворюваннях.

1.3 Роль мелатоніну в патогенезі та лікуванні ревматологічних захворювань

Роль мелатоніну в патогенезі та лікуванні суглобових захворювань і досі є дискусійною. З одного боку мелатонін розглядають як прозапальний медіатор, з іншого боку – як перспективний терапевтичний засіб. Найбільш вивченим є питання щодо продукції мелатоніну у хворих на РА, а найменш дослідженим є клініко-патогенетичне значення мелатоніну при ОА.

Мелатонін та РА. Особливості метаболізму мелатоніну та його патогенетична роль у хворих на РА і досі залишається суперечливою. В одному з перших досліджень було показано, що у хворих на РА в денний період виявляються нижчі рівні мелатоніну в крові (середня концентрація 5,76 пг/мл), ніж у практично здорових осіб (середня концентрація 15-33 пг/мл) [314]. За іншими даними, базальна концентрація мелатоніну в крові у пацієнтів з РА становить біля 14 пг/мл, що відповідає такій у практично здорових осіб (біля 18 пг/мл) [128]. У пацієнтів з ювенільними РА (ЮРА) відмічались більш високі сироваткові рівні мелатоніну, ніж у практично здорових осіб групи контролю ($13,9 \pm 8$ проти $8,1 \pm 2,1$ пг/мл, $p < 0,01$) [120]. У хворих на ЮРА з рівнем мелатоніну вищим 11 пг/мл порівняно з пацієнтами з рівнем мелатоніну нижчим 11 пг/мл виявлялась вища активність захворювання, вищі показники ШОЕ та шкали Larsen. Між рівнем мелатоніну в крові та шкалою активності хвороби і ШОЕ виявлявся прямий зв'язок ($r = 0,91$, $p < 0,001$ та $r = 0,55$, $p < 0,01$) [120].

Встановлено, що у пацієнтів з РА відмічається значно вищий рівень секреції мелатоніну вночі, ніж у здорових осіб [53]. У хворих на РА, як і у здорових осіб, підвищення рівня мелатоніну розпочинається о 20⁰⁰ годині і продовжується до перших годин ранку [289]. При цьому у пацієнтів з РА рівень мелатоніну досягає максимуму на дві години раніше і, на відміну від здорових осіб, виходить на плато на 2-3 години. Після 02⁰⁰ години рівень мелатоніну поступово знижується і у пацієнтів з РА, і у здорових осіб [289]. Як

відомо, суглобовий біль у хворих на РА сильніше вранці після сну, ніж вдень та ввечері, що відповідає циркадним ритмам продукції мелатоніну та кортизолу [107].

При обстеженні пацієнтів з Естонії та Італії й практично здорових осіб у період січень-лютий були виявлені достовірні відмінності циркадних ритмів продукції мелатоніну та прозапальних цитокінів [108]. Більш високі концентрації мелатоніну в крові у період з 22⁰⁰ до 08⁰⁰ годин реєструвались у естонських хворих на РА відносно здорового контролю (26,8-76,8 проти 3,8-5,4 пг/мл, $p < 0,01$). Найвищий рівень мелатоніну реєструвався у естонських пацієнтів о 04⁰⁰ та 06⁰⁰ годині: 38,1-56,2 та 30,0-51,0 пг/мл проти 16,2-15,5 та 6,7-8,6 пг/мл в контролі. У естонських пацієнтів рівні мелатоніну в крові з 24⁰⁰ до 08⁰⁰ годин були вищими, ніж у італійських. У естонських хворих порівняно з італійськими у період з 22⁰⁰ до 08⁰⁰ годин виявлявся нижчий рівень кортизолу та вищий рівень ФНПа, що корелював з рівнем мелатоніну. Ймовірним поясненням вищого рівня мелатоніну у естонських хворих є менша тривалість світлового періоду взимку в північній Європі [108].

Аналіз рівня мелатоніну в плазмі крові, яку забирали в 08⁰⁰ годин ранку, у хворих на РА засвідчив більш високі рівні цього гормону, ніж у здорових осіб, з точкою відсікання 23 пг/мл (63% чутливості та 90% специфічності) [53]. Рівень мелатоніну в крові у хворих на РА не корелював з активністю та тривалістю захворювання, віком, статтю, прийомом ліків [53]. У пацієнтів з РА виявлявся високий рівень мелатоніну в синовіальній рідині, яку забирали в пізні ранкові години, коли рівень гормону в крові знизився [212; 213].

Як відомо, мелатонін залучений до регуляції клітинного та гуморального імунітету, оскільки стимулює продукцію натуральних кілерів, моноцитів, лейкоцитів, порушує баланс між Т-хелперами 1 та 2 типу (Th-1 та Th-2) через стимуляцію Th-1 клітин та підвищення продукції ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 та ІФН- γ [94; 107; 287]. Циркадність продукції прозапальних цитокінів Th1-типу характеризується піковим рівнем в крові вночі та рано вранці, в той час коли рівень кортизолу та продукція цитокінів Th2-типу є найнижчими, а рівень

мелатоніну – найвищим [112]. У синовіальних макрофагів пацієнтів з РА були знайдені рецептори до мелатоніну [212; 213]. Імунорегуляторна функція мелатоніну має сезонну залежність, що може впливати на перебіг сезонних афективних розладів та РА [287].

Існує думка, що мелатонін є мультимодальним імуномодулятором і підвищення його рівня у хворих на РА може мати компенсаторне значення у відповідь на запалення [186; 187]. В експериментальних дослідженнях виявляли як прозапальні, так і протективні властивості мелатоніну. Так, у відповідь на стимуляцію мелатоніном у периферійних мононуклеарах людини підвищувалась секреція прозапальних цитокінів – інтерферону γ , ІЛ-1 та ІЛ-6 [111]. Мелатонін стимулював продукцію ІЛ-12 та NO в культурі ревматоїдних синовіальних макрофагів та мієлоїдних моноцитарних клітин людини [109]. Прозапальні властивості мелатоніну були підтверджені на моделі ад'ювантного артриту у щурів [91]. Після пінеалектомії у щурів реєструвався значно менший запальний ефект у відповідь на ад'ювант Фрейнда, який відновлювався до норми при введенні низьких доз екзогенного мелатоніну (0,3 мкг/мл з питною водою) та ставав дуже виразним при введенні високих доз мелатоніну (30 мкг/мл), що спричиняло підвищення концентрації мелатоніну в крові в 50-60 разів [91]. Введення мелатоніну мишам з автоімуним артритом, індукованим антитілами до колагену II типу, підвищувало запальну інфільтрацію, синовіальну гіперплазію, важкість деструкції хрящової та кісткової тканини, рівень ФНП α та ІЛ- в плазмі крові, що поєднувалось зі зниженням експресії циркадних clock-генів [69].

В той же час, мелатонін виявляв здатність інгібувати активність ММП-9, залученої в процес деструкції хрящової тканини [267]. Мелатонін пригнічує транслокацію NF- κ B в ядро і може інгібувати продукцію прозапальних цитокінів та експресію молекул адгезії [128]. *In vitro* мелатонін дозозалежно інгібував проліферацію фібробластоподібних синовіоцитів, стимулював експресію циклінзалежної кінази, індукував фосфорилювання ERK-протеїнкінази [227]. У мелатоніну виявлені антиангіогенні властивості, які

реалізуються через пригнічення експресії васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) [60]. На моделі спінальної травми у мишей було встановлено, що екзогенний мелатонін потенціює протизапальну ефективність дексаметазону і сприяє зменшенню лейкоцитарної інфільтрації, експресії прозапальних цитокінів та iNOS, апоптозу в спинному мозку [133]. Мелатонін знижував експресію ІФН- γ , ІЛ-17, ІЛ-6 в мозку, підвищував експресію ІЛ-10 та інгібував антиген-специфічну проліферацію Т-клітин в селезінці у мишей з аутоімунним енцефаломієлітом [97].

Припускається, що введення екзогенного мелатоніну за механізмом зворотного зв'язку може знижувати синтез ендогенного мелатоніну пінеалоцитами і таким чином, викликати зсув секреції гормонів, що контролюють запальний процес (зокрема, кортизолу) на ранкові години [42]. Застосування екзогенного мелатоніну у хворих на РА не дало однозначних результатів. Прийом мелатоніну (мелаксену) в дозі 3 мг/добу у хворих на РА не викликав загострення процесу та сприяв зменшенню ранкової скутості, кількості припухлих та болісних суглобів, інтенсивності больового синдрому [20]. За іншими даними, лікування мелатоніном не покращувало перебіг РА [211]. В подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні показано, що прийом мелатоніну в дозі 10 мг/кг перед сном упродовж 6 місяців у хворих на РА забезпечував слабку антиоксидантну дію, не викликав суттєвих змін рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП α) та клінічної симптоматики, але викликав збільшення ШОЕ та підвищення концентрації кінуреніну в плазмі крові [128]. Привертає увагу той факт, що незважаючи на підвищену секрецію мелатоніну в нічний період, у хворих на РА реєструється досить висока поширеність розладів сну (біля 54-70%) [42]. При обстеженні 112 пацієнтів з РА належна якість сну була виявлена лише у 18,5% осіб [135], однак як це співвідноситься з рівнем мелатоніну залишається не визначеним.

Мелатонін та ревматична поліміалгія. Схожі циркадні ритми продукції мелатоніну вивлялись у хворих з ревматичною поліміалгією [130]. Пікове підвищення рівня мелатоніну у них реєструвалось о 02⁰⁰ годині, пікове

зростання концентрації цитокінів в крові (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП α , ІЛ-1 β та ІЛ-4) – між 04⁰⁰ та 08⁰⁰ годинами, а піковий рівень кортизолу – о 08⁰⁰ годині ранку. Прийом преднізолону зменшував клінічні симптоми, знижував рівень мелатоніну, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП α , та підвищував концентрацію ІЛ-10 в крові (з піком між 10⁰⁰ та 14⁰⁰ годинами) [130]. Порівняно зі здоровим контролем, у пацієнтів з поліміалгією рівні мелатоніну, кортизолу та цитокінів були вірогідно вищими і виявляли більшу варіабельність протягом доби. Отже, мелатонін за даної патології, очевидно, є прозапальним чинником.

Мелатонін та фіброміалгія. Патогенетичне значення мелатоніну при фіброміалгії залишається дискусійним, а спрямованість змін його рівня відрізняється від такої у хворих на РА. За даними [113; 182], рівень мелатоніну в крові у жінок з фіброміалгією не відрізнявся від такого у здорових жінок. За іншими даними, у пацієнтів з фіброміалгією реєструвались значно нижчі рівні екскреції мелатоніну з сечею, ніж у здорових осіб [113; 317] та нижчі рівні мелатоніну в крові вночі (в 4⁰⁰) [25]. Прийом мелатоніну викликав покращення якості сну, зниження больового синдрому, ранкової скутості, депресії, тривожності у пацієнтів з фіброміалгією [100; 113; 115; 162; 193].

Мелатонін та ОА. Клініко-діагностичне значення мелатоніну при ОА остаточно не встановлено, а участь мелатоніну в патогенезі ОА переважно розглядають з точки зору регуляції циркадних ритмів, експресії clock-генів (BMAL, CRY, DEC2), модуляції запального процесу через систему NF- κ B [167], регуляції апоптозу та мітохондріальної активності, стресу ендоплазматичного ретикулума [158].

Експресія clock-генів в суглобових тканинах хворих на ОА відрізняється від такої у хворих на РА, зокрема експресія NR1D1 в ревматоїдній синовії є значно вищою, ніж в ОА-синовії, в РА-синовії висока експресія BMAL1 асоціювалась з низькою експресією транскрипційного репресору PER1 (period circadian protein homolog 1), а в ОА-синовії низька експресія BMAL1 асоціювалась з низькою експресією PER1 [188]. Також, РА-синовії BMAL1-протеїн виявлявся в ядрах та цитоплазмі імунореактивних клітин та

фіброblastів, а в ОА-синовії – BMAL1-протеїн локалізувався лише в ядрах клітин [188]. Експресія clock-генів виявлена в синовіальних фіброblастах, макрофагах та В-лімфоцитах синовіальної оболонки хворих на РА та ОА, при цьому clock-протеїни були знайдені в 5-20% вказаних клітин [72]. ФНП α по-різному впливав на експресію clock-генів в культурі клітин синовіальної тканини хворих РА та ОА [72]. За іншими даними, ІЛ-1 β та ФНП α підвищували експресію clock-генів (BMAL1, PER1, PER2) в синовіальних фіброblастах хворих на РА та знижували їх експресію в клітинах синовії хворих на ОА *ex vivo* [147].

З огляду на вищевикладені факти, патогенетична роль мелатоніну за умов ОА та РА може суттєво відрізнятись. В дослідженнях *in vivo* у тварин з експериментальним ОА та *in vitro* (в культурі хондроцитів) було показано, що в наномолярних концентраціях мелатонін коригує експресію clock-генів та зміни фенотипу хондроцитів в артрозному хрящі, попереджає пошкодження навколосуглобових м'язів, але при тривалому застосуванні, посилює протеоліз білків RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) в синовії та викликає ерозувannya субхондральної кістки [156].

Мелатонін пригнічує RANKL-індуковану диференціацію макрофагів в остеокласти, інгібує активацію прозапальних факторів транскрипції NF- κ B та нуклеарного фактору активації Т-клітин (NFATc1) [180]. Мелатонін у поєднанні з фізичним навантаженням пригнічує експресію катаболічних медіаторів та медіаторів апоптозу, підвищує експресію TGF- β 1 та знижує дегенерацію хряща на початкових етапах ОА [157]. В культурі хондроцитів людини мелатонін ефективно знижував ІЛ-1 β -індуковану продукцію ММП (через Sirt1-залежні сигнальні системи), що ймовірно може забезпечити хондропротекторний ефект у пацієнтів з ОА [146]. Мелатонін *in vitro* запобігає розвитку запальної реакції, ініційованої ІЛ-1 β , модифікує процес формування кісткової тканини та остеогенної диференціації мезенхімальних стовбурових клітин, посилюючи їх життєздатність через зниження продукції активних форм кисню, підвищує експресію антиоксидантного ензиму супероксид-

дисмутази, підвищує рівень остеопонтину, знижує експресію проапоптичного Вах-протеїну [202].

Ймовірно, хондрогенні властивості мелатоніну можуть реалізовуватись через підвищення експресії TGF- β 1, експресії мРНК та власне протеїнів екстрацелюлярного матриксу (колагену II, агреканів), фактору транскрипції Sox 9, який контролює експресію генів формування скелету, що було показано в культурі суглобових хондроцитів *in vitro* [245]. Встановлено, що мелатонін підвищує експресію BMAL1 в жировій тканині мишей [204]. На моделі оксидативного пошкодження хондроцитів *in vitro* мелатонін виявляв цитопротективний та протизапальний ефект (пригнічував H₂O₂-індуковану експресію iNOS та ЦОГ-2, знижував продукцію NO та простагландину E2), а *in vivo* при внутрішньосуглобовому введенні кролям з ОА запобігав деградації суглобового хряща [197]. На моделі ОА, поєднаного з пінеалоектомією, було продемонстровано, що внутрішньосуглобове введення 0,2 мл мелатоніну (20 мг/мл) 4 рази на тиждень упродовж 4 тижнів зменшувало морфологічні ознаки дегенерації суглобового хряща та субхондральної кістки, підвищувало експресію анаболічного медіатора BMP-2 та пригнічувало експресію катаболічного медіатору IL-1 β в суглобових тканинах щурів [160]. Введення мелатоніну щурам в різні сезони року викликало різноспрямовані зміни показників ремоделювання кістки (із зниженням рівня глікозаміногліканів та підвищенням рівня лужної фосфатази восени та протилежними змінами навесні) [35]. Локальна хондропротекторна дія мелатоніну, пов'язана з антиоксидантними та антиапоптичними властивостями, засвідчена на моделі ОА у щурів [40]. Мелатонін запобігав реактивації запальних процесів у відповідь на прийом хондропротекторів, покращував сон та виявляв ритм-синхронізуючий вплив на стан антиоксидантної системи у хворих на ОА [40; 41]. Залишається не визначеним, як екзогенний мелатонін впливає на процеси ремоделювання хрящової та кісткової тканини, показники якості життя та ефективність хондропротекторної терапії у пацієнтів з ОА залежно від

клінічної форми та ступеню важкості захворювання, що є перспективним напрямком подальших досліджень.

1.4 Сучасні погляди на фармакотерапію остеоартрозу

Сучасна стратегія лікування ОА, запропонована EULAR (Європейською антиревматичною лігою), ACR (Американською колегією ревматологів), OARSI (Osteoarthritis Research Society International) є багатоетапною, безперервною, послідовною, комплексною [110; 126; 155; 327; 328]. Вона спрямована на уповільнення прогресування дегенеративно-дистрофічних та запальних змін в суглобових тканинах, ліквідацію чи зниження інтенсивності больового синдрому, збереження чи покращення функціональної активності та якості життя пацієнтів. Європейською спільнотою по клінічним та економічним аспектам остеопорозу, остеоартриту та кістково-м'язовим захворюванням - ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) у 2014 році був розроблений, а у 2016 році уточнений алгоритм лікування пацієнтів з ОА колінних суглобів [83; 84].

У 2016 році україномовна версія рекомендацій ESCEO була опублікована в Українському ревматологічному журналі і застосована як один із базових документів-аналогів проекту УКПМД «Остеоартроз» [85]. Ці рекомендації обґрунтовують доцільність комбінування фармакологічних та нефармакологічних методів лікування ОА, спираючись на так зване «ядро» або «cor set» – освіту пацієнта та надання йому адекватної інформації, зниження маси тіла (для осіб з $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$), програми фізичної підготовки (аеробіка, силові вправи, рівновага тощо).

Вітчизняний проект УКПМД «Остеоартроз», представлений до розгляду у 2016 році, аналогічно рекомендаціям ESCEO передбачає таргетне лікування із поетапним включенням різних заходів – немедикаментозних (корекція способу життя, зниження маси тіла, фітнес, навчання хворого, мануальна

терапія тощо), системної фармакотерапії, місцевого (інтраартикулярного) втручання та хірургічного лікування згідно алгоритму.

Фармакотерапія ОА поділяється на симптоматичну, спрямовану на усунення болю та запалення в уражених суглобах, та патогенетичну, спрямовану на ремоделювання хряща та субхондральної кістки, відновлення балансу між катаболічними та анаболічними процесами [1; 17; 50; 52; 85]. У табл. 1.2 наведені основні групи протиартрозних препаратів.

Таблиця 1.2

Групи засобів фармакотерапії остеоартрозу

Групи протиартрозних препаратів
1. Препарати симптоматичної дії (symptoms modifying antiosteoarthritis drugs - SMOADs)
1.1 Швидкої дії: парацетамол, НПЗЗ, опіїодні анальгетики, глюкокортикостероїдні препарати
1.2 Повільної дії (SYSADOA): хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат, гіалуронова кислота, неомилуючі сполуки авокадо/сої, діацереїн
2. Препарати патогенетичної дії або такі, що структурно модифікують хрящ (DMOADs – structure modifying or disease modifying antiosteoarthritis drugs): антиоксидантна терапія; препарати, що покращують мікроциркуляцію; інгібітори протеолітичних ферментів; метаболічна терапія (остеотропні, вітамінні, мікроелементні, ензимні препарати)

Результати досліджень останніх років свідчать, що вищевказана градація протиартрозних препаратів стає все більш умовною, накопичуються докази патогенетичних ефектів у препаратів групи SMOADs. Наприклад, селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід забезпечує зниження рівня прозапальних цитокінів та NO, сприяє підвищенню рівня анаболічного медіатора TGF- β в крові, що може забезпечувати хондропротекцію і потенціювати дію структурно-модифікуючих засобів [48; 49]. Симптоматичні препарати повільної дії при тривалому застосуванні справляють анальгезуючий, протизапальний ефект, покращують функціональний стан суглобів, підвищують ефективність НПЗЗ, наприклад препарати гіалуронової кислоти, комбіновані препарати глюкозаміну та хондроїтинсульфату, зінаксину та глюкозаміну [6; 24; 33; 34].

Засвідчена здатність засобу, що містить неомилуючі сполуки авокадо/сої (піаскледіну), пригнічувати синтез катаболічних медіаторів – колагенази, стромелізіну, IL-6 та 8 [2]. Діацереїн виявляє метаболічні ефекти – сприяє нормалізації рівня сечової кислоти у хворих на ОА з гіперурікемією та зниженню рівня глюкози в крові у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу [47].

Незважаючи на широкий спектр протиартрозних засобів, проблема підвищення ефективності лікування ОА залишається не вирішеною і вимагає пошуку нових патогенетичних мішеней [311]. Наявність різних фенотипів ОА вимагає все більш персоніфікованого підходу до лікування та ранньої стратифікації пацієнтів за клініко-патогенетичними особливостями [7]. Симптоматика ОА стає більш варіабельною за наявності коморбідних станів, в тому числі інсомнії, депресії, тривожності. Наприклад, у хворих на ОА з психологічними розладами больовий синдром може бути зумовлений не лише місцевими змінами у суглобах, а й феноменом центральної сенситизації [89; 90; 205; 239]. В рекомендаціях ESCEO 2014 р. відмічена доцільність застосування антидепресантів для лікування хронічного болю у цієї категорії хворих [84]. Очевидно, слід враховувати і хронобіологічні відмінності пацієнтів з ОА, які можуть впливати на ефективність лікування.

Мелатонін зменшує гіпералгезію та алодінію, оскільки впливає на опіюїдні рецептори, β -ендорфіни, рецептори ГАМК та дофамінергічні рецептори, систему NO / аргінін, NMDA-рецептори та субстанцію Р в центральній нервовій системі [98; 198; 306; 312]. Мелатонін має імуномодулюючу, антиоксидантну, анксіолітичну дію, виявляє хондропротекторні властивості. Мелатонін залучений до регуляції остеогенезу, може запобігати передчасному пошкодженню кісткової тканини та сприяти її репарації через регуляцію диференціації остеобластів, стимуляцію секреції остеопротегерину, пригнічення диференціації та активності остеокластів, гальмування резорбції кістки [36].

Як лікарський засіб мелатонін віднесений до фармакотерапевтичної групи психолептиків, снодійних та седативних препаратів [26]. В Україні мелатонін переважно відомий як Мелаксен® Unipharm (№UA /0660/01/01 від 21.07.2014 до 21.07.2019) [28] та Віта-мелатонін® ЗАТ Київський вітамінний завод (№UA /7898/01/01 від 14.01.2013 до 14.01.2018) [27]. Згідно з офіційною інструкцією показами до застосування мелатоніну є лікування первинного безсоння, що характеризується погіршеннями якості сну у пацієнтів віком від 55 років. Протипоказами є виражені порушення функції нирок та печінки, аутоімунні захворювання, лейкоз, алергічні реакції, цукровий діабет, мієломна хвороба, епілепсія, хронічна ниркова недостатність. Біодоступність екзогенного мелатоніну становить біля 30-50% і при прийомі препарату в дозі 3 мг максимальна концентрація в плазмі крові та слині досягається через 20 та 60 хвилин.

В офіційній інструкції щодо мелатоніну не відображені особливості застосування у хворих на ОА. Між тим, доповнення протиартрозної фармакотерапії мелатоніном може бути патогенетично доцільним.

Резюме. Таким чином, ОА є найбільш поширеним хронічним захворюванням суглобів і вражає біля 24% дорослого населення. Важливу роль в патогенезі ОА відіграють розлади циркадіанних ритмів, гормональним регулятором яких виступає мелатонін. У хворих з ревматологічними захворюваннями (РА, фіброміалгією, ревматоїдною поліміалгією) виявляються різноспрямовані порушення секреції мелатоніну, між тим у пацієнтів з ОА різної локалізації особливості продукції мелатоніну поки не з'ясовані. Мелатонін в експериментальних умовах виявляє антиоксиданту, імуномодулюючу, знеболювальну дію, нормалізує циркадіанні ритми та покращує стан суглобового хряща. В клінічних умовах екзогенний мелатонін як лікарський засіб рекомендований до застосування у хворих з первинною інсомнією. Клініко-патогенетичне значення мелатоніну та можливості його застосування у хворих на ОА потребують подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

2.1 Критерії рандомізації та клінічна характеристика хворих

Згідно мети та завдань дослідження було обстежено 141 хворого на ОА, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова у 2011-2015 рр. Дослідження відповідало основним біоетичним нормам Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1989 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 7 від 05.05.2011 р., протокол № 1 від 31.01.2018 р.).

Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 року для колінних та кульшових суглобів [57; 58; 59], рекомендацій EULAR (2010 р.) [326], наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» [37]. Всі пацієнти були проінформовані щодо мети та завдань дослідження.

Критерії включення у дослідження. До дослідження залучались пацієнти з ОА колінних суглобів, чоловіки та жінки віком від 30 до 75 років, II-III рентгенологічною стадією, порушенням функції суглобів I-II ступеню, та тривалістю захворювання не менше 1 року, які мали клінічно значущі прояви захворювання (індекс Лекена ≥ 5 балів, інтенсивність болю в суглобах за 100 мм

візуальною аналоговою шкалою ≥ 30 мм) і дали згоду взяти участь у дослідженні (засвідчено у формі інформованої згоди за підписом пацієнта із планом проведення діагностично-лікувальних заходів).

Критерії невключення в дослідження були такі: небажання хворого брати в ньому участь; прийом пероральних глюкокортикоїдів; будь-які інтраартикулярні маніпуляції (ін'єкції глюкокортикоїдів, гіалуронової кислоти тощо) протягом останніх 4 тижнів; ендопротезування колінних чи кульшових суглобів; серцево-судинні захворювання з функціональним класом III та вище за NYHA; неконтрольована артеріальна гіпертензія (сistolічний артеріальний тиск ≥ 180 мм рт.ст., діастолічний артеріальний тиск ≥ 100 мм рт.ст.); супутні хронічні захворювання печінки, нирок, легень, нервової та ендокринної системи у стадії декомпенсації; виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки в стадії загострення; онкологічні захворювання; вагітність та період лактації; алкогольна та наркотична залежність. Не включались хворі з порушенням функції щитоподібної залози та хворі на цукровий діабет.

Стан пацієнтів з ОА реєстрували за допомогою алгоритмізованої тематичної карти, яка включала розділи клінічного, інструментального та лабораторного дослідження. Клінічне обстеження пацієнтів включало: збір анамнестичних даних (оцінка тривалості захворювання, визначення кількості болючих та набряклих суглобів, ранкової скутості, сімейний анамнез захворювання; фізикальний огляд; лабораторне дослідження крові та сечі; інструментальні дослідження (ЕКГ); аналіз рентгенограм суглобів (за відсутності – проведення рентгенографії крупних суглобів); рентгенографія органів грудної клітки (в прямій проекції). Рентгенологічну стадію ОА встановлювали за J.Kellgren, J.Lawrence [177].

В табл. 2.1 наведена клініко-демографічна характеристика пацієнтів з ОА, які були рандомізовані у дослідження. Групу з 141 хворого на ОА склали 108 жінки (76,6%) та 33 чоловіки (23,4%), співвідношення між чоловіками та жінками становило 1:3,2. Вік хворих на ОА коливався від 38 до 74 років і в середньому склав $58,4 \pm 7,91$ роки.

Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих на ОА

Характеристика		Хворі на ОА, n=141
Чоловіки	n (%)	33 (23,4 %)
Жінки	n (%)	108 (76,6 %)
Вік, роки	M±σ	58,4±7,91
- менше 50 років	n (%)	14 (9,9 %)
- 50 - 60 років	n (%)	76 (53,9 %)
- більше 60 років	n (%)	51 (36,2 %)
Клінічна форма ОА		
Гонартроз	n (%)	94 (66,7 %)
Гонартроз + коксартроз	n (%)	47 (33,3 %)
Гонартроз односторонній	n (%)	20 (14,2 %)
Гонартроз двосторонній	n (%)	121 (85,8 %)
Гонартроз без синовііту	n (%)	103 (73,0 %)
Гонартроз з синовіітом	n (%)	38 (27,0 %)
Тривалість ОА, роки	M±σ	10,5±6,50
- менше 5 років	n (%)	25 (17,8 %)
- 5-10 років	n (%)	68 (48,2 %)
- більше 10 років	n (%)	48 (34,0 %)
Рентгенологічна стадія II	n (%)	77 (54,6 %)
Рентгенологічна стадія III	n (%)	64 (45,4 %)
Порушення функції суглобів I ст.	n (%)	37 (26,2 %)
Порушення функції суглобів II ст.	n (%)	104 (73,8 %)

Серед обстежених переважали особи віком більше 50 років (90,1%), зокрема частка пацієнтів віком понад 60 років склала 36,2%. Серед обстежених хворих на ОА 69 (48,9%) осіб були мешканцями міста, 72 (51,1%) осіб – мешканцями села. Серед хворих на ОА 45 (31,9%) осіб відмічали наявність травм в анамнезі, 94 (66,7%) осіб засвідчили наявність захворювань суглобів у батьків та близьких родичів. Відповідно до критеріїв включення у

дослідження, у 100% обстежених хворих був клінічно та рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів, у 33,3% пацієнтів гонартроз поєднувався з коксартрозом. Як правило, у пацієнтів виявлявся двобічний гонартроз (стадію ОА традиційно визначали за більш ураженим суглобом), в той час як одnobічний гонартроз виявлений у 14,2% осіб.

Тривалість захворювання у обстежених хворих коливалась від 1 до 30 років і в середньому становила $10,5 \pm 6,50$ роки. У 54,6% обстежених була II рентгенологічна стадія ОА за J.Kellgren, J.Lawrence, у 45,4% – III стадія. Серед обстежених пацієнтів превалювали особи з порушенням функції суглобів II ступеню (73,8%), ознаки реактивного синовііту колінного суглобу виявлені у 27% пацієнтів. В цілому, клініко-демографічна характеристика рандомізованих у дослідження осіб узгоджується із загальними епідеміологічними даними щодо хворих на ОА.

Як відомо, розвиток ОА має гендерні особливості, тому клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів також була проведена залежно від статі (табл. 2.2). Виявилось, що середній вік в підгрупі жінок з ОА був невірогідно нижчим, ніж в підгрупі чоловіків. Частка хворих на ОА віком до 50 років була вдвічі вищою серед жінок (11,1 проти 6,1%, $p=0,52$), а частка хворих віком після 60 років – серед чоловіків, хоча відмінності не сягали межі вірогідності. Також серед чоловіків частка хворих на гонартроз поєднаний з коксартрозом була вищою, ніж серед жінок (на 25%, $p=0,41$). Частота одnobічного гонартрозу була невірогідно вищою серед чоловіків, ніж серед жінок (21,2 проти 12%, $p=0,25$).

Статевих відмінностей за частотою реактивного синовііту не спостерігалось. Групи чоловіків та жінок з ОА були співставними за середньою тривалістю захворювання, частками осіб з II та III рентгенологічною стадією, а також за ступенем порушення функції суглобів.

Отже, в цілому статистично значущих відмінностей між групами хворими на ОА колінних суглобів залежно від статі не реєструвалось.

Клініко-демографічна характеристика хворих на ОА залежно від статі

Характеристика		Хворі на ОА, n=141	
		Чоловіки, n=33	Жінки, n=108
Вік, роки	$M \pm \sigma$	59,8 $\pm$ 6,89	57,9 $\pm$ 8,18
- менше 50 років	n (%)	2 (6,1 %)	12 (11,1 %)
- 50 - 60 років	n (%)	16 (48,5 %)	60 (55,6 %)
- більше 60 років	n (%)	15 (45,5 %)	36 (33,3 %)
Гонартроз	n (%)	20 (60,6 %)	74 (68,5 %)
Гонартроз + коксартроз	n (%)	13 (39,4 %)	34 (31,5 %)
Гонартроз односторонній	n (%)	7 (21,2 %)	13 (12,0 %)
Синовіт	n (%)	9 (27,3 %)	29 (26,9 %)
Тривалість ОА, роки	$M \pm \sigma$	10,1 $\pm$ 7,41	10,6 $\pm$ 6,28
- менше 5 років	n (%)	8 (24,3 %)	17 (15,7 %)
- 5-10 років	n (%)	14 (42,4 %)	54 (50,0 %)
- більше 10 років	n (%)	11 (33,3 %)	37 (34,3 %)
Рентгенологічна стадія II	n (%)	19 (57,6 %)	58 (53,7 %)
Рентгенологічна стадія III	n (%)	14 (42,4 %)	50 (46,3 %)
Порушення функції суглобів I ст.	n (%)	9 (27,3 %)	28 (25,9 %)
Порушення функції суглобів II ст.	n (%)	24 (72,7 %)	80 (74,1 %)

В структурі супутньої патології обстежених хворих на ОА виявлено превалювання артеріальної гіпертензії, частота якої склала 76,6% (табл. 2.3). Частота артеріальної гіпертензії була вищою (на 9,0%) серед чоловіків з ОА, ніж серед жінок, але відмінності не сягали межі вірогідності. Антигіпертензивну терапію систематично отримували всі хворі.

Серед хворих на ОА виявлялась досить висока частка осіб з ІМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, що свідчить про ожиріння, в тому числі у 10,6 % осіб ІМТ був вищим 40 кг/м^2 (ожиріння III ступеню). За ІМТ серед хворих на ОА нормальна маса була у 8 (5,7 %) осіб, надлишок маси тіла у 41 (29,1 %) осіб, ожиріння

I ступеня у 61 (43,3%) осіб, ожиріння II ступеня 16 (11,3%) осіб, ожиріння III ступеня у 15 (10,6%) осіб. Частка осіб з ожирінням була вірогідно вищою (в 1,7 рази, $p=0,003$) серед жінок з ОА, ніж серед чоловіків.

У хворих на ОА досить часто реєструвались захворювання шлунково-кишкового тракту - хронічний гастродуоденіт (31,2%), сечокам'яна хвороба та мікронефролітіаз (25,5%), хронічне обструктивне захворювання легень (21,3%), дегенеративно-дистрофічний процес хребта (16,3%). Суттєвих гендерних відмінностей за частотою цих патологічних станів у пацієнтів з ОА не спостерігалось. Аналіз шкідливих звичок виявив 11,3% курців у загальній групі хворих на ОА. Частка курців серед чоловіків була вірогідно вищою, ніж серед жінок (42,4 проти 1,9%, $p<0,0001$).

Таблиця 2.3

Частота супутньої патології в обстежених хворих на ОА (n=141)

Супутня патологія	Хворі на ОА, n (%)		
	Всі, n =141	Чоловіки, n=33	Жінки, n=108
Артеріальна гіпертензія	108 (76,6 %)	27 (81,8 %)	81 (75,0 %)
Ожиріння ($IMT \geq 30$ кг/м ²)	92 (65,2 %)	14 (42,4 %)	78 (72,2 %)*
В т.ч. $IMT \geq 40$ кг/м ²	15 (10,6 %)	5 (15,2 %)	10 (9,3 %)
Дегенеративно-дистрофічний процес хребта	23 (16,3 %)	6 (18,2 %)	17 (15,7 %)
Хронічний гастродуоденіт	44 (31,2 %)	12 (36,4 %)	32 (29,6 %)
Сечокам'яна хвороба	36 (25,5 %)	8 (24,2 %)	28 (25,9 %)
ХОЗЛ	30 (21,3 %)	9 (27,3 %)	21 (19,4 %)
Тютюнопаління	16 (11,3 %)	14 (42,4 %)	2 (1,9 %)*

Примітка. * - статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$, точний метод Фішера).

Відповідно до завдань дослідження для визначення референтних величин окремих показників було обстежено 36 осіб контрольної групи 43 – 69 років, середнім віком $57,1 \pm 9,95$ років, в тому числі 26 (72,2%) жінок та 10

(27,8%) чоловіків, які склали контрольну групу. В контрольну групу включались особи за умов відсутності скарг на хронічний біль будь-якої локалізації, скарги з боку внутрішніх органів, без патологічних змін при фізикальному обстеженні. Особи із шкідливими звичками (тютюнопаління та ін.) в групу контролю не включались.

В структурі супутньої патології серед осіб контрольної групи превалювала артеріальна гіпертензія, частота якої склала 77,7% (табл. 2.4), що еквівалентно групі хворих на ОА. Частота артеріальної гіпертензії була вищою (на 4,0%) серед чоловіків, ніж серед жінок, але відмінності не сягали межі вірогідності. Антигіпертензивну терапію систематично отримували всі особи групи контролю. В контрольній групі реєструвались хронічний гастродуоденіт (22,2%), сечокам'яна хвороба та мікронефролітіаз (8,3%), хронічне обструктивне захворювання легень (5,6%), дегенеративно-дистрофічний процес хребта (19,4%). Суттєвих гендерних відмінностей за частотою цих патологічних станів у пацієнтів з ОА не спостерігалось. Серед осіб контрольної групи не було хворих на цукровий діабет та хворих з порушенням функції щитоподібної залози.

Таблиця 2.4

Частота супутньої патології у осіб контрольної групи (n=36)

Супутня патологія	Хворі на ОА, n (%)		
	Всі, n =36	Чоловіки, n=10	Жінки, n=26
Артеріальна гіпертензія	28 (77,7 %)	8 (80,0 %)	20 (76,9 %)
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м ²)	23 (63,9 %)	5 (50,0 %)	18 (69,2 %)
В т.ч. ІМТ ≥ 40 кг/м ²	2 (5,56 %)	1 (10,0 %)	1 (3,85 %)
Дегенеративно-дистрофічний процес хребта	7 (19,4 %)	2 (20,0 %)	5 (19,2 %)
Хронічний гастродуоденіт	8 (22,2 %)	3 (30,0 %)	5 (19,2 %)
Сечокам'яна хвороба	3 (8,33 %)	2 (20,0 %)	1 (3,85 %)
ХОЗЛ	2 (5,56 %)	1 (10,0 %)	1 (3,85 %)

Серед осіб контрольної групи у 63,9% відмічався $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$, у тому числі у 5,56% осіб IMT був вищим 40 кг/м^2 (ожиріння III ступеню), що відповідає групі хворих на ОА.

Всім особам, включеним в контрольну групу, було проведено інструментальне і лабораторне обстеження, що включало ЕКГ, флюорографію органів грудної клітки, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рутинні біохімічні показники сироватки крові (креатинін, глюкоза крові, білірубін).

2.2 Клініко-лабораторні методи дослідження

Всі хворі проходили комплексне клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження, що включало визначення антропометричних показників (зросту, маси тіла, IMT), тривалості вранішньої скутості, кількості болісних та набряклих суглобів, оцінку функціонального стану та якості життя пацієнтів, рутинні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, рівень глюкози, холестеролу, сечовини, креатиніну в крові), імуноферментні дослідження (рівень 6-сульфатоксимелатоніну в сечі, рівень галектину-3, інтерлейкіну-1 β , COMP в сироватці крові).

Антропометричні параметри (зріст, масу тіла) визначали загально відомими методами [315]. IMT (кг/м^2) розраховували як «Маса тіла, кг / (Зріст, м)²». Ранжування IMT проводили за критеріями ВООЗ (1995): 1) недостатня маса – $IMT < 18,5$; 2) нормальна маса – $18,5 - 24,9$; 3) надлишок маси тіла – $25,0-29,9$; 4) ожиріння I ступеня – $30-34,9$; ожиріння II ступеня $IMT - 35-39,9$; ожиріння III ступеня – $> 40 \text{ кг/м}^2$ [315].

З метою клінічної оцінки тяжкості симптомів гонартрозу та оцінки ефективності його лікування визначали альгофункціональний індекс Лекена, індекси WOMAC та KOOS, а за поєднання гонартрозу з коксартрозом додатково визначали індекс HOOS. Зазначені шкали визнані валідними інструментами клінічної оцінки тяжкості ОА [102].

Альгофункціональний індекс тяжкості гонартрозу Лекена (M. Lequesne) визначали та інтерпретували як описано [192]. Враховували, що 1-4 бали свідчать про слабо виражений гонартроз, 5-7 балів – гонартроз помірної тяжкості, 8-10 балів – виражений гонартроз, 11-13 – значно виражений гонартроз, 14 балів та більше – дуже тяжкий гонартроз.

Індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) визначали та інтерпретували як описано [74]. Категорії шкал WOMAC (болю, скутості, функціональної активності) оцінювались за 100 мм візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) з граничними точками «0» (відсутність симптому) та «100» (максимально можливі прояви симптому).

Індекс KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) визначали та інтерпретували як описано [266]. Анкетування пацієнтів проводили на підставі валідизованої україномовної версії KOOS (Ukrainian version LK1.0) [184]. Індекс KOOS складається з 5 підшкал – Симптоми (7 пунктів – S1-7); Біль (5 пунктів – P1-5); Функція, повсякденне життя (17 пунктів – A1-17); Функція, спорт та активний відпочинок (5 пунктів – SP1-5); Якість життя (4 пункти – Q1-4). Пацієнт оцінює свій стан по кожній категорії за останній тиждень за допомогою 4-х бальної шкали Likert, де 0 – це відсутність симптому, 1– слабкі ознаки, 2 – середні, 3 - різко виражені, 4 – максимально можливі. Результати потім трансформуються у 100-бальну шкалу, де 0 – максимально можливі прояви ОА колінних суглобів та 100 – відсутність проблем з колінним суглобом.

Індекс HOOS (Hip disability and osteoarthritis outcome score) визначали та інтерпретували як описано [232]. Індекс HOOS включає 5 підшкал аналогічно індексу KOOS із таким самим принципом оцінювання результатів (0 – максимально можливі прояви коксартрозу, 100 – відсутність проблем з кульшовим суглобом).

Виявлення та оцінку розладів сну у пацієнтів з ОА проводили за допомогою анкети бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну та шкали денної сонливості Epworth.

Анкета бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну (анкета оцінки нічного сну) призначена для оцінки якості нічного сну, що змінюється при різних соматичних захворюваннях [3]. Пацієнт оцінює 6 пунктів – 1) час засинання; 2) тривалість сну; 3) нічні пробудження; 4) сновидіння; 5) якість сну; 6) якість пробудження за 5-ти бальною шкалою, де 5 – найкращий стан, 1 – найгірший. Кількість балів 22 та більше свідчить про нормальну якість сну, 19-21 бал – граничні розлади нічного сну, менше 19 балів – наявність інсомнії.

Шкала Epworth призначена для оцінки сонливості у денний час [171]. Включає 8 пунктів, кожний з яких оцінюється пацієнтом за 4-х бальною шкалою, де 0 – немає сонливості, 1 – слабка сонливість, 2 – середня, 3 – дуже сильна сонливість. Оцінка за шкалою Epworth вище 5 балів вказує на денну сонливість, вище 10 балів – на підвищену потребу у сні. При цьому оцінка у 11-15 балів вказує на наявність помірного або середньо-важкого синдрому апное сну, вище 16 балів – важкого апное сну, нарколепсії чи ідіопатичної гіперсомнії.

Виявлення та оцінку симптомів депресії у пацієнтів з ОА проводили за допомогою *шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory)* [71]. Опитувальних включає 21 категорію симптомів та скарг, які ранжуються залежно від їх внеску у формування депресії. Сумарна оцінка може коливатись від 0 до 63 балів, де 0-13 – варіант норми, 14-19 – легка депресія, 20-28 – помірна депресія, 29-63 – тяжка депресія.

Оцінку загального стану здоров'я та якості життя пацієнтів з ОА проводили за допомогою індексу *HAQ (Health Assessment Questionnaire)* та допомогою неспецифічного опитувальника *SF-36*.

Індекс HAQ (Health Assessment Questionnaire) призначений для оцінки загального стану здоров'я та функціональної активності пацієнтів в ревматологічній клініці [82]. Опитувальник включає 8 категорій по 20 пунктів, які оцінюють здатність виконувати певні дії за 4-х бальною шкалою, де 0 – легко; 1 – з незначними труднощами; 2 – важко, або з допомогою; 3 – не можу.

Індекс НАQ обчислюється як середнє значення найвищих оцінок по кожній категорії і може коливатись від 0 до 3 балів, відповідно.

Неспецифічний опитувальник SF-36 (The Short Form-36 Health Status Survey) призначений для оцінки якості життя здорових осіб та пацієнтів з різними хронічними патологічними станами, в тому числі у пацієнтів з ОА та за умов фармакотерапії [55; 81; 181]. Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою шкали SF-36, що валідизована компанією «Evidence clinical and pharmaceutical research» згідно інструкції [18]. На підставі аналізу 36 пунктів опитувальника розраховували 8 шкал SF-36: 1) фізичне функціонування (Physical Functioning – PF); 2) вплив фізичного стану на функціонування (Role-Physical Functioning – RP); 3) інтенсивність болю (Bodily Pain – BP); 4) загальний стан здоров'я (General Health – GH); 5) життєва активність (Vitality – VT); 6) соціальне функціонування (Social Functioning – SF); 7) вплив емоційного стану на функціонування (Role-Emotional – RE); 8) психічне здоров'я (Mental Health – MH). Сумарну фізичну складову здоров'я (PCS) оцінювали пунктами 1-4 (PF, RP, BP, GH), сумарну психологічну складову здоров'я (MCS) – за пунктами 5-8 (MH, RE, SF, VT).

Лабораторні дослідження. Загально-клінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові; визначення в сироватці крові вмісту загального холестерину, загального білку, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, рівня глюкози) та загальний аналіз сечі виконані за допомогою уніфікованих методів в клініко-діагностичній лабораторії НДІ реабілітації інвалідів (свідоцтво про атестацію МОЗ України №024/13 від 05.03.2013). Біохімічні та імуноферментні дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію МОЗ України №049/15 від 02.03.2015).

Забір крові для рутинних лабораторних досліджень здійснювався в стандартних умовах – з 8⁰⁰ до 9⁰⁰, натще, після нічного голодування. Сироватку отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 g упродовж 20 хвилин при 18-22°C.

Для дослідження циркадіанних ритмів окремих біохімічних показників (галектину-3, COMP, інтерлейкіну-1 β) забір крові проводили о 20:00 та о 04:00 (за умов сутінкового освітлення). За 24 години до забору крові обстежувані особи утримувались від важкого фізичного навантаження, вживання алкоголю та жирної їжі. Аліквоти проб сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C не довше тижня, а далі при -70 °C до проведення аналізу. Пацієнти надали письмову згоду дотримуватись спеціального режиму забору біологічного матеріалу, який виключав можливість зорового контакту зі світлом в нічні та ранкові години.

Вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), галектину-3, COMP (хрящового олігомерного матричного протеїну) в сироватці крові визначали імуноферментним методом ELISA за стандартними наборами «ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), «Human Galectin-3» (eBioscience, Bender MedSystems, Австрія), «Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein ELISA» (BioVendor, Чехія, ЄС) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Забір проб сечі для оцінки циркадіанних ритмів секреції мелатоніну за рівнем екскреції його метаболіту 6-сульфатоксимелатоніну проводили о 22:00 та 06:00. Сечу збирали з 18-00 до 22-00 та з 22-00 до 6-00 у стерильні пластикові контейнери, захищені від світла. Проби сечі перемішували та відбирали аліквоти по 10 мл у стерильні пробірки (захищені від світла), центрифугували упродовж 5 хвилин при 2000 g, супернатант відбирали в мікропробірки Eppendorf та зберігали при -20°C до проведення дослідження.

Рівень 6-сульфатоксимелатоніну в сечі визначали імуноферментним методом за стандартним набором “6-Sulfatoxymelatonin ELISA” (Buhlmann, Швеція) відповідно до інструкції фірми-виробника. Екскрецію 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) оцінювали за відношенням 6-SMT/ креатинін сечі як описано [252; 275]. Вміст креатиніну в сечі визначали уніфікованим методом за стандартним набором «Креатинін» (Філісіт-Діагностика, Україна).

2.3 Методи лікування хворих

Всі хворі на ОА отримували лікування відповідно наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676. Медикаментозне лікування включало: 1) НПЗЗ приймали в стабільній дозі або за необхідності протягом ≥ 4 тижнів до початку введення досліджуваного препарату, перорально; 2) хондропротекторний препарат, що включав 500 мг хондроїтинсульфату натрію та 500 мг глюкозаміну гідрохлориду в одній таблетці. Хондропротектор застосовували по 1 таблетці 2 рази на добу упродовж перших 4 тижнів, далі – по 1 таблетці на добу упродовж наступних 8 тижнів. Додатково одній групі хворих на ОА (зі зниженим середньо-добовим рівнем екскреції 6-сульфоксимелатоніну за наявності інсомнії) до стандартної схеми лікування додавали препарат мелатоніну в дозі 3 мг на добу за 30 хвилин до нічного сну упродовж 12 тижнів. Період відкритого контрольованого лікування склав 12 тижнів. В дослідженні були застосовані фармакопейні препарати – диклоберл (Берлін-Хемі, Німеччина, № UA/9701/03/01), Артрон-комплекс (Юніфарм, США, № UA/12960/01/01), Віта-мелатонін (ЗАТ Київський вітамінний завод, Україна, №UA/7898/01/01). Всі препарати зареєстровані в Україні та дозволені до безрецептурного продажу [26].

У дослідження були включені 89 пацієнтів з ОА (22,5% чоловіки), середнім віком $58,7 \pm 6,35$ років, тривалістю захворювання $10,1 \pm 6,48$ років, які не мали попереднього досвіду прийому та не отримували на момент дослідження препаратів мелатоніну. Клініко-демографічна характеристика груп хворих на ОА залежно від застосованого лікування наведена в табл. 2.5.

В групу 1 (стандартна терапія) увійшло 31 хворих на ОА з нормальним середньодобовим рівнем екскреції 6-SMT ($>19,4$ нг/мг креатиніну), в групу 2 (стандартна терапія) та групу 3 (стандартна терапія + мелатонін) – 26 та 32 хворих, відповідно, зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT ($\leq 19,4$ нг/мг креатиніну).

Таблиця 2.5

Клініко-демографічна характеристика груп хворих на ОА,
які отримували традиційну та модифіковану фармакотерапію

Характеристика		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
Чоловіки	n (%)	8 (25,8%)	4 (15,4%)	8 (25,0%)
Жінки	n (%)	23 (74,2%)	22 (84,6%)	24 (75,0%)
Вік, роки	M±σ	57,3±5,42	59,7±6,02	59,3±7,33
Гонартроз	n (%)	28 (90,3%)	23 (88,5%)	27 (84,4%)
Гонартроз + коксартроз	n (%)	3 (9,7%)	3 (11,5%)	5 (15,6%)
Синовіт	n (%)	7 (22,6%)	7 (26,9%)	10 (31,3%)
Тривалість ОА, роки	M±σ	9,23±6,41	10,5±5,14	10,7±7,54
Рентгенологічна стадія II	n (%)	23 (74,2%)	14 (53,8%)	20 (62,5%)
Рентгенологічна стадія III	n (%)	8 (25,8%)	12 (46,2%)	12 (37,5%)
Порушення функції суглобів I ст.	n (%)	9 (22,6%)	6 (23,1%)	8 (25,0%)
Порушення функції суглобів II ст.	n (%)	24 (77,4%)	20 (76,9%)	24 (75,0%)
6-SMT, нг/мг креатиніну	M±σ	22,0±2,76	14,2±2,37*	14,3±2,53*
Галектин-3, нг/мл	M±σ	14,9±5,19	15,6±6,21	16,2±5,47
ІЛ-1β, пг/мл	M±σ	4,14±1,71	3,82±1,75	4,40±1,38
COMP, нг/мл	M±σ	875±231	953±335	982±245
Фармакотерапія		Стандартна	Стандартна	Стандартна + мелатонін

Примітки: 1. * - $p \leq 0,001$ відносно групи 1;

2. наведені середньодобові рівні 6-SMT в сечі, інших показників – в сироватці крові.

Групи хворих на ОА були репрезентативними за віком, статтю, рентгенологічною стадією, порушенням функції суглобів, сироватковим рівнем маркерів деструктивних та запальних змін в суглобах (галектину-3, ІЛ-1 β , COMP), але достовірно відрізнялись за рівнем екскреції 6-SMT з сечею.

Для оцінки ефективності різних схем фармакотерапії ОА досліджували динаміку клінічних індексів тяжкості ОА (Лекена, WOMAC, KOOS), показники функціональної активності та якості життя (HAQ, SF-36), якості сну (анкета оцінки нічного сну, шкала денної сонливості Epworth), симптомів депресії (шкала Бека). Респондерів та нереспондерів в групах лікування визначали за допомогою індексу WOMAC 20 та 50 як описано [73]. Пацієнти з низьким комплаєнсом із дослідження були виключені на його початку (4 особи, їх дані не використовували в роботі).

2.4 Методи статистичного аналізу матеріалу

Статистичну обробку одержаних результатів проводили стандартними методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм «MS Excel», «IBM Statistics SPSS 22», «STATUSTICA 6.0» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A3374605FA). Визначали середню арифметичну, квадратичне відхилення та середню помилку середньої арифметичної. Достовірність результатів визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента (при параметичному розподілі даних) та критерієм Мана-Уїтні (при непараметричному розподілі даних). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Для порівняння даних, що наведені у відсотках, користувались точним методом Фішера (Fisher's exact test, 2-tailed). Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками застосовували кореляційний аналіз за Пірсоном чи Спірманом (при параметричному та непараметричному розподілі даних, відповідно). Для встановлення діагностичної цінності показника чи моделі застосовували ROC-аналіз із визначенням чутливості та специфічності, оцінювали відношення шансів (ВШ).

При аналізі окремих показників застосовували процентильний аналіз із визначенням медіани (Me), процентилів (P_5 , P_{10} , P_{25} , P_{75} , P_{90} , P_{95}), 95% довірчого інтервалу (ДІ). Результати наведено як $M \pm \sigma$. Міжгрупові відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Застосовані критерії включення/виключення, клініко-лабораторні методи дослідження, методи статистичного аналізу матеріалу дозволяють встановити особливості циркадіанних ритмів продукції мелатоніну, галектину-3 та інших біохімічних маркерів, оцінити їх клініко-патогенетичне значення та охарактеризувати ефективність традиційної та модифікованої фармакотерапії у хворих на ОА з різним добовим профілем екскреції 6-SMT.

РОЗДІЛ 3

ЦИРКАДІАННІ РИТМИ ПРОДУКЦІЇ МЕЛАТОНІНУ, ГАЛЕКТИНУ-3,
ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β ТА ХРЯЦЦОВОГО ОЛІГОМЕРНОГО МАТРИКСНОГО
ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

За сучасними уявленнями, порушення хронобіологічних ритмів суглобових тканин є одним із провідних механізмів ініціації та прогресування ОА. В низці експериментальних досліджень засвідчено, що ключовий регулятор циркадіанних ритмів мелатонін може спричиняти хондрогенний ефект у зв'язку із здатністю підвищувати експресію TGF- β 1, протеїнів екстрацелюлярного матриксу (колагену II, агреканів) [245], знижувати продукцію активних форм кисню, пригнічувати експресію катаболічних та проапоптичних медіаторів [146; 157] та коригувати експресію clock-генів в суглобовому хрящі [157]. Різностямовані розлади циркадіанної продукції мелатоніну засвідчені у хворих на РА [53; 108; 289], ревматичну поліміалгію [130] та фіброміалгію [113; 317]. Однак, клініко-патогенетичне значення мелатоніну та особливості його продукції у хворих на ОА залишаються не з'ясованими. Завданням даного розділу було вивчити циркадіанні ритми продукції мелатоніну у хворих на ОА та співставити їх з циркадіанними ритмами продукції прозапальних медіаторів та маркерів деструкції суглобових тканин – галектину-3, ІЛ-1 β та COMP.

Було обстежено 141 хворих на ОА колінних суглобів (76,6% жінки) віком $58,4 \pm 7,91$ років, тривалістю захворювання $10,5 \pm 6,50$ років, II-III рентгенологічної стадії за Kellgren/Lawrence. У 33,3% пацієнтів гонартроз поєднувався з коксартрозом. Для встановлення референтних величин окремих показників було обстежено 36 практично здорових осіб контрольної групи середнім віком $57,1 \pm 9,95$ років (72,2% жінки).

Для характеристики циркадіанних ритмів продукції мелатоніну визначали рівень екскреції його головного метаболіту – 6-сульфатокси-мелатоніну (6-SMT) в сечі. Вважається, що добова екскреція 6-SMT є досить

сталою величиною і корелює з піковим рівнем мелатоніну в крові в нічний період [78; 215]. При дослідженні рівня 6-SMT в окремих порціях сечі рекомендовано розраховувати його відношення до рівня креатиніну сечі (нг/мг креатиніну) [252; 275]. В даному дослідженні рівень 6-SMT (нг/мг креатиніну) визначали у двох порціях сечі, зібраних з 18⁰⁰ до 22⁰⁰ (відображає секрецію мелатоніну вдень) та з 22⁰⁰ до 6⁰⁰ (відображає секрецію мелатоніну вночі), додатково визначали середньо-добовий показник екскреції 6-SMT та співвідношення 6-SMT «ніч /день». Такі показники дозволяють охарактеризувати коливання сироваткового рівня мелатоніну у денний та нічний періоди. Для дослідження циркадіанних ритмів секреції галектину-3, СОМР, інтерлейкіну-1 β проводили забір крові о 20⁰⁰ та 04⁰⁰, визначали середньо-добовий рівень показників в сироватці крові, розраховували відношення «ніч /день».

3.1 Циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну у хворих на остеоартроз

За результатами наших досліджень, у практично здорових осіб рівень екскреції 6-SMT у денний період коливався від 5,33 до 12,2 нг/мг креатиніну (95% ДІ) (табл. 3.1). В нічний період рівень 6-SMT коливався від 22,0 до 50,7 нг/мг креатиніну (95% ДІ) і за середніми величинами був достовірно вищим в 4,68 рази, ніж вдень (38,8 проти 8,87 нг/мг креатиніну, $p < 0,001$). Середньо-добовий рівень екскреції 6-SMT у практично здорових осіб становив 13,7-31,0 нг/мг креатиніну (95% ДІ), а відношення 6-SMT «ніч/день» – 3,90-5,36, відповідно.

Виявилось, що у хворих на ОА показники денної екскреції 6-SMT практично відповідали таким у практично здорових осіб, натомість показники нічної та середньо-добової екскреції 6-SMT були достовірно нижчими (на 34,8 та 29,4 %), ніж у групі контролю. Крім того, у хворих на ОА приріст нічної

екскреції 6-SMT був достовірно нижчим, адже відношення «ніч/день» виявилось на 27,1% нижчим, ніж в контролі.

Таблиця 3.1

Циркадіанний профіль екскреції 6-сульфатоксимелатоніну
у хворих на ОА

Групи		M±σ	Me	Процентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
6-SMT, нг/мг креатиніну (18 ⁰⁰ – 22 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	8,87 ± 2,34	8,84	5,33	5,64	6,53	10,7	11,8	12,2
2	Хворі на ОА, n=141	8,29 ± 2,58	8,20	5,20	5,40	6,30	9,30	12,3	13,7
6-SMT, нг/мг креатиніну (22 ⁰⁰ – 6 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	38,8 ±9,36 *	41,1	22,0	25,2	32,5	45,9	49,0	50,7
2	Хворі на ОА, n=141	25,3 ±8,25 */ **	25,4	15,3	16,1	18,3	32,3	36,2	38,5
6-SMT, нг/мг креатиніну (середньодобовий рівень)									
1	Контрольна група, n=36	23,8 ±5,79	25,0	13,7	15,5	19,4	28,3	30,4	31,0
2	Хворі на ОА, n=141	16,8 ±4,80**	16,1	10,6	11,4	12,7	20,6	22,9	24,3
Відношення 6-SMT «ніч/день»									
1	Контрольна група, n=36	4,42 ± 0,50	4,31	3,90	3,94	4,10	4,60	5,16	5,36
2	Хворі на ОА, n=141	3,22 ±1,14 **	3,00	1,84	1,97	2,33	3,87	4,77	5,60

Примітки: 1. * - $p < 0,001$ між показниками (18⁰⁰ – 22⁰⁰) та (22⁰⁰ – 6⁰⁰) в групі;

2. ** - $p < 0,001$ між групами 1 та 2.

Отримані нами результати свідчать, що у хворих на ОА спостерігається помірне зниження секреції мелатоніну вночі, хоча у денний період статистично значущих відмінностей від практично здорових осіб не реєструється.

Як відомо, секреція мелатоніну до певної міри залежить від віку та статі. Зокрема, в процесі онтогенезу відбуваються суттєві зміни секреції мелатоніну із поступовим зниженням в процесі старіння [310]. Описані і гендерні відмінності екскреції 6-SMT, в тому числі у осіб похилого віку [234]. Тому на наступному етапі ми оцінили циркадіанний профіль екскреції 6-SMT у хворих на ОА залежно від статі та віку.

Як свідчать результати досліджень, наведені в табл. 3.2, суттєвих статевих відмінностей за рівнем екскреції 6-SMT у хворих на ОА не виявлялось. Зокрема, у чоловіків та жінок нічний рівень екскреції 6-SMT був вищим в 2,91 та 3,09 рази, ніж денний рівень показника, середньодобовий рівень екскреції 6-SMT становив $17,2 \pm 4,72$ та $16,7 \pm 4,84$ нг/мг креатиніну, а відношення 6-SMT «ніч/день» коливалось в межах 1,8–5,5 (95% ДІ), відповідно.

Аналіз показників екскреції 6-SMT у вікових групах, розподілених згідно класифікації ВОЗ, виявив статистично значущі відмінності. У хворих віком 25-44 роки ($n=5$) показники нічної, денної та середньодобової екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну) були наступними $10,8 \pm 2,30$; $33,4 \pm 4,42$; $22,1 \pm 1,70$; у хворих віком 45-59 років ($n=79$) - $8,52 \pm 2,57$; $27,18 \pm 8,62$; $17,85 \pm 4,95$, а у хворих віком 60 років та старше ($n=57$) - $7,75 \pm 2,46$; $22,09 \pm 6,63$; $14,92 \pm 3,94$. Показники екскреції 6-SMT у осіб віком 60 років та старше були достовірно нижчими, ніж у осіб молодого віку ($p < 0,05$ відносно хворих молодого віку). Оскільки серед хворих на ОА група осіб молодого віку за ВОЗ склала лише 3,5%, то в подальшому ми провели більш детальний аналіз рівня екскреції 6-SMT у осіб віком < 50 років, 50 – 60 років та > 60 років.

Встановлено, що у хворих на ОА віком > 60 років денний рівень 6-SMT був достовірно нижчим на 16,4%, ніж у хворих віком < 50 років. Більш суттєві вікові відмінності виявились при аналізі нічної екскреції 6-SMT: рівень показника у хворих віком < 50 років був достовірно вищим на 26,4 та 55,8%, ніж хворих віком 50-60 років та > 60 років, відповідно. Також середньодобовий рівень 6-SMT у хворих < 50 років був вищим на 22,3 та 46,6%, ніж у

хворих віком 50-60 років та > 60 років. За цих умов, відношення «ніч/день» у хворих > 60 років виявилось достовірно нижчим на 21,8%, ніж у хворих віком < 50 років. Слід відзначити, що у осіб віком 50-60 років екскреція 6-SMT в денний та нічний період була вищою, ніж у хворих віком > 60 років, однак виявлені відмінності не сягали межі вірогідності.

Таблиця 3.2

Циркадіанний профіль екскреції 6-сульфатоксимелатоніну
у хворих на ОА залежно від статі та віку

Характеристика групи		Екскреція 6-SMT, нг/мг креатиніну ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		18 ⁰⁰ – 22 ⁰⁰	22 ⁰⁰ – 6 ⁰⁰	середньо-добова	відношення «ніч/день»
1	Чоловіки, n=33	8,75±2,58 [5,4; 13,9]	25,5±8,17 [15,5; 38,5]	17,2±4,72 [11,4; 24,6]	3,08±1,17 [1,88; 5,23]
2	Жінки, n=108	8,15±2,57 [5,2; 13,5]	25,2±8,43 [15,3; 36,6]	16,7±4,84 [10,5; 23,8]	3,27±1,18 [1,81; 5,59]
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Вік хворих на ОА					
3	< 50 років, n=14	9,25±2,27 [6,31; 12,7]	33,5±5,41 [26,0; 40,0]	21,4±2,87 [17,4; 24,6]	3,80±0,99 [2,38; 5,21]
4	50 - 60 років, n=76	8,49±2,60 [5,2; 13,7]	26,5±8,36 [15,6; 37,0]	17,5±4,87 [11,1; 25,0]	3,28±1,14 [1,84; 5,70]
5	> 60 років, n=51	7,73±2,55 [5,0; 13,1]	21,5±6,50 [14,6; 32,4]	14,6±3,91 [10,1; 21,1]	2,97±1,15 [1,80; 5,58]
p _{3,4}		>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
p _{3,5}		<0,05	<0,001	<0,001	>0,05

Далі ми оцінили циркадіанний профіль екскреції 6-SMT у хворих залежно від тривалості та рентгенологічної стадії ОА. Виявилось, що збільшення тривалості ОА асоціювалось з поступовим зниженням рівня екскреції 6-SMT переважно у нічний період (табл. 3.3). Зокрема, рівень екскреції 6-SMT в денний період у хворих з тривалістю захворювання понад 10 років був нижчим, ніж у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років, але відмінності не сягали межі вірогідності. В той же час, у хворих з тривалістю захворювання понад 10 років рівень екскреції 6-SMT в нічний період був достовірно нижчим на 17,9%, а середньодобовий рівень 6-SMT

нижчим на 16,8%, ніж у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років. Збільшення тривалості захворювання не супроводжувалось значущими змінами відношення 6-SMT «ніч/день».

Більш значущі відмінності екскреції 6-SMT реєструвались у хворих на ОА залежно від рентгенологічної стадії за Kellgren/ Lawrence. Так, у хворих на ОА II стадії рівень екскреції 6-SMT у денний та нічний періоди був достовірно вищим на 13,3 та 33,6%, ніж у хворих на ОА III стадії. За цих умов, середньодобовий рівень екскреції 6-SMT у хворих на ОА III стадії був достовірно нижчим на 21,9%, а відношення 6-SMT «ніч/день» – нижчим на 15,6%, ніж у хворих на ОА II стадії.

Таблиця 3.3

Циркадіанний профіль екскреції 6-сульфатоксимелатоніну
у хворих на ОА залежно від тривалості та стадії захворювання

Характеристика групи		Екскреція 6-SMT, нг/мг креатиніну ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		18 ⁰⁰ – 22 ⁰⁰	22 ⁰⁰ – 6 ⁰⁰	середньодобова	відношення «ніч/день»
1	Тривалість ОА, роки				
	< 5 років, n=25	8,87±2,70 [5,95; 14,3]	29,1±10,2 [15,7; 42,4]	19,0±5,65 [11,7; 27,9]	3,44±1,24 [1,71; 5,54]
2	5-10 років, n=68	8,42±2,81 [5,32; 14,5]	25,0±7,49 [15,5; 36,2]	16,7±4,64 [10,5; 23,2]	3,13±1,02 [1,92; 4,80]
3	>10 років, n=48	7,80±2,09 [4,97; 11,2]	23,9±7,72 [14,8; 37,9]	15,8±4,25 [10,5; 23,5]	3,24±1,26 [1,77; 5,75]
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{1,3}		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
4	II стадія Kellgren/Lawrence, n=77	8,76±2,62 [5,4; 14,6]	28,6±8,35 [15,3; 42,2]	18,7±4,71 [11,7; 25,2]	3,47±1,25 [1,73; 5,95]
5	III стадія Kellgren/Lawrence, n=64	7,73±2,43 [4,86; 13,3]	21,4±6,24 [15,4; 34,8]	14,6±3,89 [10,2; 22,3]	2,92±0,93 [1,91; 4,74]
p _{4,5}		<0,05	<0,001	<0,001	<0,05

Далі ми проаналізували особливості циркадіанного профілю екскреції 6-SMT у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання. Виявилось, що у хворих з гонартрозом, поєднаним з коксартрозом, секреція мелатоніну в

денний та нічний періоди пригнічувалась більш суттєво, ніж у хворих на гонартроз (табл. 3.4). Так, у хворих на гонартроз + коксартроз рівень екскреції 6-SMT у денний та нічний періоди був достовірно нижчим на 13,0 та 13,2%, ніж у хворих на гонартроз. При цьому, середньо-добовий рівень екскреції 6-SMT у хворих на гонартроз + коксартроз був достовірно нижчим на 13,1%, ніж у хворих на гонартроз. Слід відзначити, що відношення 6-SMT «ніч/день» у хворих на ізольований гонартроз та гонартроз поєднаний з коксартрозом суттєво не відрізнялось.

Серед хворих на ОА у 38 (27%) осіб реєструвався синовіт. Аналіз рівня екскреції 6-SMT у хворих на ОА залежно від наявності синовіту не виявив статистично значущих міжгрупових відмінностей показника у денний та нічний періоди, не реєструвалось і відмінностей за відношенням «ніч /день». Очевидно, у хворих на ОА розвиток запальної реакції в суглобових тканинах не асоціюється із пригніченням секреції мелатоніну.

Таблиця 3.4

Циркадіанний профіль екскреції 6-сульфатоксимелатоніну у хворих на ОА
залежно від клінічної форми захворювання

Характеристика групи		Екскреція 6-SMT, нг/мг креатиніну ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		18 ⁰⁰ – 22 ⁰⁰	22 ⁰⁰ – 6 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	Гонартроз, n=94	8,67 $\pm$ 2,76 [5,4; 14,6]	26,5 $\pm$ 8,57 [15,4; 38,9]	17,6 $\pm$ 4,99 [11,3; 25,0]	3,23 $\pm$ 1,14 [1,71; 5,62]
2	Гонартроз + коксартроз, n=47	7,54 $\pm$ 2,00 [4,9; 10,9]	23,0 $\pm$ 7,09 [14,9; 34,8]	15,3 $\pm$ 4,00 [10,1; 21,8]	3,20 $\pm$ 1,16 [1,96; 5,39]
p _{1,2}		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
3	Гонартроз без синовіту, n=103	8,39 $\pm$ 2,50 [5,3; 13,6]	26,0 $\pm$ 7,64 [15,2; 36,4]	17,2 $\pm$ 4,42 [11,0; 24,0]	3,26 $\pm$ 1,12 [1,84; 5,03]
4	Гонартроз з синовітом, n=38	8,01 $\pm$ 2,80 [5,1; 13,7]	23,6 $\pm$ 9,62 [15,6; 43,2]	15,8 $\pm$ 5,63 [10,5; 27,3]	3,10 $\pm$ 1,21 [1,87; 5,69]
p _{3,4}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Виникає питання щодо частоти виявлення аберантної секреції мелатоніну у хворих на ОА залежно від віку, статі, перебігу захворювання.

Тому на наступному етапі ми розподілили всіх хворих за рівнем середньодобової екскреції мелатоніну на три групи: з умовно нормальним рівнем 6-SMT – вищим 19,4 нг/мг креатиніну (більше 25 перцентилу групи контролю), гранично зниженим – 13,7-19,4 нг/мг креатиніну (в інтервалі від 5 до 25 перцентилу групи контролю) та низьким – менше 13,7 нг/мг креатиніну (нижче 5 перцентилу групи контролю). При ранжируванні за такими критеріями серед хворих на ОА виявилось 34% осіб з нормальним середньодобовим рівнем 6-SMT, що було в 2,2 рази нижчим, ніж в групі контролю (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частота аберантних показників середньодобової екскреції
6-сульфатоксимелатоніну у хворих на ОА залежно від статі та віку

Характеристика групи		Розподіл за рівнем середньодобової екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну), n (%)		
		> 19,4 (нормальний)	13,7-19,4 (гранично знижений)	<13,7 (низький)
1	Група порівняння, n=36	27 (75,0%)	7 (19,4%)	2 (5,6%)
2	Хворі на ОА, n=141	48 (34,0%)	42 (29,8%)	51 (36,2%)
	p _{1,2}	<0,001	>0,05	<0,001
В тому числі залежно від статі				
3	чоловіки, n=33	11 (33,3%)	13 (39,4%)	9 (27,3%)
4	жінки, n=108	37 (34,3%)	29 (26,9%)	42 (38,9%)
	p _{3,4}	>0,05	>0,05	>0,05
В тому числі залежно від віку				
5	≤ 60 років, n=90	41 (45,6%)	26 (28,9%)	23 (25,6%)
6	> 60 років, n=51	7 (13,7%)	16 (31,4%)	28 (54,9%)
	p _{5,6}	<0,001	>0,05	<0,01

Частка хворих на ОА з низьким рівнем 6-SMT становила 36,2%, що було вищим в 6,46 рази, ніж в групі контролю. Частки осіб з гранично зниженими показниками 6-SMT серед хворих на ОА та в групі контролю достовірно не відрізнялись.

Статевий розподіл не виявив суттєвих відмінностей щодо частоти аберантних рівнів 6-SMT серед чоловіків та жінок з ОА. При розподілі хворих на ОА за віком виявилось, що серед пацієнтів віком > 60 років частка осіб з нормальним середньодобовим рівнем екскреції 6-SMT була в 3,32 рази нижчою, а частка осіб з низьким рівнем екскреції 6-SMT була в 2,14 рази вищою, ніж серед осіб віком ≤ 60 років. Цілком очевидно, що у хворих на ОА вік є більш важливою детермінантною порушень секреції мелатоніну, ніж стать.

Серед хворих на ОА з тривалістю понад 10 років спостерігалась тенденція до підвищення частки осіб з низькими рівнями екскреції 6-SMT та зниження частки осіб з нормальними рівнями показника (табл. 3.7).

Виявилось, що серед хворих на ОА III стадії частка осіб з нормальними рівнями екскреції 6-SMT була в 3,16 рази нижчою, а частка осіб з низькими рівнями екскреції 6-SMT, навпаки, в 2,88 рази вищою, ніж серед хворих на ОА II стадії.

Аналіз частоти аберантних рівнів 6-SMT у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання також виявив достовірні відмінності. Так, серед хворих на гонартроз + коксартроз виявилось всього 17% осіб з нормальним рівнем екскреції 6-SMT, що було достовірно нижчим в 2,5 рази, ніж серед хворих на ізолюваний гонартроз. Спостерігалась стійка тенденція до підвищення часток осіб з гранично зниженими та низькими рівнями екскреції 6-SMT в групі хворих на гонартроз + коксартроз порівняно з групою хворих на ізолюваний гонартроз.

Отже, результати ранжирування засвідчили, що серед хворих на ОА лише у третини осіб виявляються нормальні рівні 6-SMT, натомість зростає частка осіб з низькою екскрецією 6-SMT. Низькі показники екскреції 6-SMT частіше виявляються у осіб старших 60 років, з III рентгенологічними ступенем ОА та за комбінованого ураження колінних та кульшових суглобів.

Таблиця 3.7

Частота аберантних показників середньо-добової екскреції
6-сульфатоксимелатоніну у хворих на ОА залежно від тривалості,
стадії клінічної форми захворювання

Характеристика групи		Розподіл за рівнем середньо-добової екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну), n (%)		
		> 19,4 (нормальний)	13,7-19,4 (гранично знижений)	<13,7 (низький)
1	Хворі на ОА, n=141	48 (34,0%)	42 (29,8%)	51 (36,2%)
В тому числі залежно від тривалості ОА				
2	≤ 10 років, n=93	37 (39,8%)	25 (26,9%)	31 (33,3%)
3	> 10 років, n=48	11 (22,9%)	17 (35,4%)	20 (41,7%)
	p _{2,3}	>0,05	>0,05	>0,05
В тому числі залежно від рентгенологічної стадії ОА				
4	II стадія Kellgren/ Lawrence, n=77	38 (49,4%)	24 (31,2%)	15 (19,5%)
5	III стадія Kellgren/ Lawrence, n=64	10 (15,6%)	18 (28,1%)	36 (56,3%)
	p _{4,5}	<0,01	>0,05	<0,01
В тому числі залежно від клінічної форми ОА				
6	Гонартроз, n=94	40 (42,6%)	24 (25,5%)	30 (31,9%)
7	Гонартроз + коксартроз, n=47	8 (17,0%)	18 (38,3%)	21 (44,7%)
	p _{6,7}	<0,01	>0,05	>0,05

Виникає питання, у якій мірі порушення секреції мелатоніну відображається на продукції прозапальних медіаторів. В останні роки було встановлено, що до розвитку імунозапальних та дистрофічних змін в суглобах причетна родина галектинів (зокрема, галектин-3), що регулює продукцію цитокінів, клітинну адгезію, апоптоз та фіброгенез [301; 313]. Засвідчено, що в артрозному хрящі людини виявляється біля 60% галектин-3-позитивних хондроцитів, кількість яких корелює з проявами дегенеративно-дистрофічних змін в суглобах [313]. Між тим, клініко-діагностичне значення та особливості циркадіанного профілю сироваткового рівня галектину-3 при ОА залишається

не вивченим. Дослідженню цього питання і був присвячений наступний етап нашої роботи.

3.2 Циркадіанний профіль сироваткового рівня галектину-3 у хворих на ОА

Результати наших досліджень засвідчили, що у практично здорових осіб контрольної групи рівень галектину-3 в сироватці крові о 20⁰⁰ годині коливався від 5,08 до 15,3 нг/мл (95% ДІ) і в середньому становив $9,96 \pm 3,11$ нг/мл (табл. 3.8). Сироватковий рівень галектину-3 о 4⁰⁰ годині коливався від 5,55 до 16,4 нг/мл (95% ДІ) і в середньому становив $10,3 \pm 3,44$ нг/мл. За цих умов середньодобовий рівень галектину-3 склав $10,1 \pm 3,23$ нг/мл, а відношення «ніч/день» становило $1,03 \pm 0,13$. Таким чином, у практично здорових осіб не спостерігалось циркадіанних коливань рівня галектину-3 в сироватці крові.

Дослідження рівня галектину-3 у хворих на ОА виявило статистично значущі відмінності по відношенню до показників контрольної групи. Так, у хворих на ОА сироватковий рівень галектину-3 о 20⁰⁰ годині коливався від 8,40 до 26,8 нг/мл (95% ДІ) і за середніми величинами був достовірно вищим на 58,6 %, ніж у осіб контрольної групи. Також у хворих на ОА сироватковий рівень галектину-3 о 4⁰⁰ годині коливався від 7,96 до 32,5 нг/мл (95% ДІ) і був достовірно вищим на 66,0 %, ніж у осіб контрольної групи. Отже, середньодобовий рівень галектину-3 у хворих на ОА був вищим на 64,0 %, ніж в контролі, і становив $16,4 \pm 6,38$ нг/мл. Зауважимо, що у хворих на ОА, як і у практично здорових осіб, не реєструвалось статистично значущих відмінностей між показниками, що визначали о 20⁰⁰ та 4⁰⁰ годинах (незважаючи на те, що різниця між «нічними» рівнями галектину-3 в основній та контрольній групах була дещо вищою). За цих умов, відношення рівнів галектину-3 «ніч/день» у хворих на ОА практично відповідало такому у практично здорових осіб.

Таблиця 3.8

Циркадіанний профіль сироваткового рівня галектину-3 у хворих на ОА

Групи		M±σ	Me	Процентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Галектин-3, нг/мл (20 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	9,96 ± 3,11	9,90	5,08	6,48	7,45	11,7	14,8	15,3
2	Хворі на ОА, n=141	15,8 ± 5,61*	14,7	8,40	9,80	12,2	18,3	24,5	26,8
Галектин-3, нг/мл (4 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	10,3 ±3,44	10,2	5,55	6,25	7,40	12,6	15,1	16,4
2	Хворі на ОА, n=141	17,1 ± 7,39*	15,2	7,96	9,60	12,5	19,3	28,4	32,5
Галектин-3, нг/мл (середньодобовий рівень)									
1	Контрольна група, n=36	10,1 ±3,23	10,2	5,54	6,34	7,71	12,1	14,3	15,8
2	Хворі на ОА, n=141	16,4 ± 6,38*	15,0	8,13	9,62	12,3	19,1	25,6	30,1
Відношення рівнів галектину-3 «ніч/день»									
1	Контрольна група, n=36	1,03 ± 0,13	1,05	0,83	0,90	0,99	1,08	1,13	1,23
2	Хворі на ОА, n=141	1,07 ± 0,22	1,03	0,84	0,93	1,01	1,12	1,26	1,32

Примітка. * - p<0,001 між групами 1 та 2.

Таким чином, у хворих на ОА не спостерігається циркадіанних коливань рівня галектину-3 в сироватці крові, як і у практично здорових осіб. Ймовірно, що продукція цього прозапального медіатора не пов'язана із циркадіанними ритмами секреції мелатоніну і контролюється через інші механізми.

На наступному етапі ми оцінили статеві та вікові особливості рівня галектину-3 в сироватці крові хворих на ОА (табл. 3.9). Зауважимо, що статистично значущих відмінностей щодо рівня галектину-3 у хворих на ОА залежно від статі не спостерігалось. Зокрема, у чоловіків та жінок середньо-

добові рівні галектину-3 становили $15,8 \pm 6,44$ та $16,6 \pm 6,38$ нг/мл, а відношення «ніч/день» складало $1,09 \pm 0,27$ та $1,06 \pm 0,21$, відповідно.

В той же час, аналіз рівня галектину-3 у хворих на ОА залежно від віку виявив статистично значущі відмінності. Так, у хворих на ОА віком 50-60 років та > 60 років рівень галектину-3 о 20⁰⁰ годині був достовірно вищим на 21,3% та 37,0%, ніж у хворих віком < 50 років. Аналогічні відмінності виявились при аналізі сироваткового рівня галектину-3 о 4⁰⁰ годині: рівень цього показника хворих віком 50-60 років та > 60 років був достовірно вищим на 30,0 та 40,8%, ніж у хворих віком < 50 років, відповідно. Також середньодобовий рівень галектину-3 у хворих < 50 років був нижчим на 20,4 та 27,5%, ніж у хворих віком 50-60 років та > 60 років. Відношення «ніч/день» в різних вікових групах хворих на ОА суттєво не відрізнялось.

Таблиця 3.9

Циркадіанний профіль сироваткового рівня галектину-3 у хворих на ОА
залежно від статі та віку

Характеристика групи		Рівень галектину-3 в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньодобовий	відношення «ніч/день»
1	Чоловіки, n=33	$15,1 \pm 5,76$ [7,8; 25,3]	$16,5 \pm 7,57$ [8,4; 30,7]	$15,8 \pm 6,44$ [7,9; 26,5]	$1,09 \pm 0,27$ [0,89; 1,35]
2	Жінки, n=33	$16,1 \pm 5,57$ [8,7; 27,2]	$17,2 \pm 7,36$ [7,6; 32,5]	$16,6 \pm 6,38$ [8,7; 30,5]	$1,06 \pm 0,21$ [0,80; 1,32]
$p_{1,2}$		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Вік хворих на ОА					
3	< 50 років, n=14	$12,7 \pm 3,96$ [5,15; 17,1]	$13,0 \pm 1,10$ [5,20; 17,4]	$12,9 \pm 3,89$ [6,85; 17,2]	$1,06 \pm 0,35$ [0,78; 1,46]
4	50 - 60 років, n=76	$15,4 \pm 5,18$ [8,54; 25,1]	$16,9 \pm 7,27$ [8,91; 32,2]	$16,2 \pm 6,07$ [8,93; 27,8]	$1,09 \pm 0,24$ [0,87; 1,41]
5	> 60 років, n=51	$17,4 \pm 6,20$ [10,3; 31,3]	$18,3 \pm 7,94$ [8,08; 36,2]	$17,8 \pm 7,02$ [8,61; 33,1]	$1,03 \pm 0,14$ [0,80; 1,19]
$p_{3,4}$		$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$
$p_{3,5}$		$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$>0,05$

Отже, у хворих на ОА спостерігається зростання рівня галектину-3 в сироватці крові з віком, що не виявляє циркадіанного характеру у різних вікових групах.

Далі ми проаналізували рівень галектину-3 в сироватці крові у хворих на ОА залежно від тривалості та рентгенологічної стадії захворювання. Встановлено, що збільшення тривалості ОА асоціювалось з поступовим підвищенням рівня галектину-3 і у денний, і у нічний періоди (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Циркадіанний профіль сироваткового рівня галектину-3 у хворих на ОА
залежно від тривалості та стадії захворювання

Характеристика групи		Рівень галектину-3 в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
Тривалість ОА, роки					
1	< 5 років, n=25	12,8±3,20 [7,84; 17,7]	12,5±4,20 [5,09; 17,8]	12,7±3,59 [7,70; 17,7]	1,01±0,09 [0,92; 1,10]
2	5-10 років, n=68	15,5±6,11 [8,30; 29,3]	17,0±7,71 [8,77; 35,2]	16,2±6,83 [8,66; 32,1]	1,06±0,14 [0,89; 1,31]
3	>10 років, n=48	17,9±5,10 [11,7; 27,3]	19,6±7,16 [10,0; 32,6]	18,7±5,93 [10,0; 32,9]	1,08±0,24 [0,90; 1,34]
p _{1,2}		<0,05	<0,01	<0,01	>0,05
p _{1,3}		<0,05	<0,001	<0,001	>0,05
4	II стадія Kellgren/Lawrence, n=77	13,2±3,45 [8,05; 18,4]	13,3±3,85 [6,98; 18,8]	13,2±3,55 [7,88; 18,4]	1,04±0,13 [0,90; 1,21]
5	III стадія Kellgren/Lawrence, n=64	19,1±6,02 [12,2; 31,3]	21,5±1,02 [10,7; 36,5]	20,3±0,86 [10,7; 33,7]	1,09±0,16 [0,91; 1,31]
p _{4,5}		<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Зокрема, рівень галектину-3 о 20⁰⁰ годині у хворих з тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років був достовірно вищим на 21,1 та 39,8%, ніж у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років. Також, сироватковий рівень галектину-3 о 4⁰⁰ годині у хворих з тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років був достовірно вищим на 36,0 та 56,8%, ніж у хворих з тривалістю захворювання до 5 років. Аналогічні

закономірності спостерігались і при аналізі середньо-добового рівня галектину-3 в крові – у хворих з тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років цей показник був достовірно вищим на 27,6 та 47,2%, ніж у хворих з тривалістю захворювання до 5 років. Слід відзначити, що збільшення тривалості захворювання не супроводжувалось достовірними змінами відношення рівнів галектину-3 «ніч/день».

Значні відмінності щодо рівня галектину-3 в сироватці крові реєструвались у хворих на ОА залежно від рентгенологічної стадії за Kellgren/Lawrence. Так, у хворих на ОА III стадії рівень галектину-3 у денний та нічний періоди був достовірно вищим на 44,7 та 61,7 %, ніж у хворих на ОА II стадії. За цих умов, середньо-добовий рівень галектину-3 у хворих на ОА III стадії був достовірно вищим на 21,9 та 53,8%. Суттєвих відмінностей щодо відношення рівня галектину-3 «ніч/день» у хворих на ОА II та III стадії не виявлялось.

Далі ми проаналізували особливості циркадіанного профілю галектину-3 у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання. Виявилось, що у хворих з гонартрозом поєднаним з коксартрозом рівень галектину-3 в денний та нічний періоди зростає більш суттєво, ніж у хворих на гонартроз (табл. 3.11). Так, у хворих на гонартроз + коксартроз сироватковий рівень галектину-3 о 20⁰⁰ та 4⁰⁰ годинах був достовірно вищим на 17,3 та 22,0 %, ніж у хворих на гонартроз. При цьому, середньо-добовий рівень галектину-3 у хворих на гонартроз + коксартроз був достовірно вищим на 20,1 %, ніж у хворих на гонартроз. Слід відзначити, що відношення галектину-3 «ніч/день» у хворих на ізольований гонартроз та гонартроз поєднаний з коксартрозом суттєво не відрізнялось.

Аналіз рівня галектину-3 у хворих на ОА залежно від наявності синовііту засвідчив значні міжгрупові відмінностей показника як у денний, так і у нічний періоди. Виявилось, що рівень галектину-3 у хворих з синовіітом о 20⁰⁰ та 4⁰⁰ годинах був достовірно вищим на 55,8 та 83,4%, ніж у хворих без

синовіїту. За цих умов, відношення рівня галектину-3 «ніч/день» у хворих з синовіїтом було достовірно вищим на 16,7 %, ніж у хворих без синовіїту.

Таблиця 3.11

Циркадіанний профіль сироваткового рівня галектину-3 у хворих на ОА
залежно від клінічної форми захворювання

Характеристика групи		Рівень галектину-3 в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч /день»
1	Гонартроз, n=94	15,0±5,07 [8,34; 24,8]	15,9±6,69 [7,27;30,5]	15,4±5,73 [7,97; 26,3]	1,05±0,24 [0,79; 1,31]
2	Гонартроз + коксартроз, n=47	17,6±6,27 [9,36; 31,9]	19,4±8,18 [9,78; 37,5]	18,5±7,14 [10,0; 34,7]	1,09±0,17 [1,96; 5,39]
p _{1,2}		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
3	Гонартроз без синовіїту, n=103	13,8±3,70 [8,11; 18,9]	13,9±4,03 [7,46; 21,0]	13,9±3,77 [7,93; 20,2]	1,02±0,19 [0,78; 1,19]
4	Гонартроз з синовіїтом, n=38	21,5±6,30 [13,1; 32,2]	25,5±7,86* [15,1; 37,9]	23,5±6,72 [14,2; 35,0]	1,19±0,25 [1,01; 1,40]
p _{3,4}		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Примітка. * - $p < 0,05$ між показником в 20⁰⁰ та 4⁰⁰ в межах групи.

У хворих з синовіїтом середньо-добовий рівень галектину-3 на 69,0% перевищував такий у хворих без синовіїту. У хворих з синовіїтом сироватковий рівень галектину-3 о 4⁰⁰ годині виявився достовірно вищим на 18,6%, ніж о 20⁰⁰ годині. Отже, посилення запальної реакції в суглобах у хворих на ОА асоціюється зі збільшенням рівня галектину-3, особливо у нічний період.

Виникає питання щодо частоти виявлення аберантних рівнів галектину-3 у хворих на ОА залежно від віку, статі, перебігу захворювання. Тому на наступному етапі ми розподілили всіх хворих за середньо-добовим рівнем галектину-3 на три групи: з умовно нормальним рівнем показника - нижчим 12,1 нг/мл (нижче 75 перцентилу групи контролю), гранично підвищеним – 12,1-15,8 нг/мл (в інтервалі від 75 до 95 перцентилу групи контролю) та високим

– вище 15,8 нг/мл (вище 95 процентилу групи контролю). При ранжируванні за такими критеріями серед хворих на ОА виявилось 24,8 % осіб з нормальним середньодобовим рівнем галектину-3, що було в 3,0 рази нижчим, ніж в групі контролю (табл. 3.12). Частка хворих на ОА з високим рівнем галектину-3 становила 44,0%, що було вищим в 5,3 рази, ніж в групі контролю. Частка осіб з гранично підвищеним рівнем галектину-3 серед хворих на ОА була також вдвічі вищою, ніж в групі контролю.

Таблиця 3.12

Частота виявлення аберантних рівнів галектину-3 в сироватці крові
у хворих на ОА залежно від статі та віку

Характеристика групи		Розподіл обстежених за рівнем галектину-3 (нг/мл), n (%)		
		<12,1 (оптимальний)	12,1-15,8 (гранично підвищений)	> 15,8 (високий)
1	Група порівняння, n=36	27 (75,0%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)
2	Хворі на ОА, n=141	35 (24,8%)	44 (31,2%)	62 (44,0%)
	p _{1,2}	<0,001	<0,05	<0,001
В тому числі залежно від статі				
3	чоловіки, n=33	11 (33,3%)	9 (27,3%)	13 (39,4%)
4	жінки, n=108	24 (22,2%)	35 (32,4%)	49 (45,4%)
	p _{3,4}	>0,05	>0,05	>0,05
В тому числі залежно від віку				
4	≤ 60 років, n=90	26 (28,9%)	30 (33,3%)	34 (37,8%)
5	> 60 років, n=51	9 (17,6%)	14 (27,5%)	28 (54,9%)
	p _{4,5}	>0,05	>0,05	<0,05

Статевий розподіл не виявив суттєвих відмінностей щодо частоти аберантних рівнів галектину-3 серед чоловіків та жінок з ОА. При розподілі хворих на ОА за віком виявилось, що серед пацієнтів віком > 60 років частка осіб з високим середньодобовим рівнем галектину-3 була в 1,45 рази вищою, ніж серед осіб віком ≤ 60 років. Також, серед хворих віком > 60 років

Спостерігалась тенденція до зменшення частки осіб з нормальними рівнями галектину-3 ($p=0,1$).

Серед хворих на ОА з тривалістю понад 10 років спостерігалось достовірне зниження (в 3,1 рази) частки осіб з нормальними рівнями галектину-3 та підвищення (в 2,1 рази) частки осіб з високим рівнями показника (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Частота виявлення аберантних рівнів галектину-3 у хворих на ОА
залежно від клінічної форми, тривалості

Характеристика групи		Розподіл обстежених за рівнем галектину-3 (нг/мл), n (%)		
		<12,1 (оптимальний)	12,1-15,8 (гранично підвищений)	> 15,8 (високий)
1	Хворі на ОА, n=141	35 (24,8%)	44 (31,2%)	62 (44,0%)
В тому числі залежно від тривалості ОА				
2	≤ 10 років, n=93	30 (32,3%)	33 (35,4%)	30 (32,3%)
3	> 10 років, n=48	5 (10,4%)	11 (22,9%)	32 (66,7%)
	p _{2,3}	<0,01	>0,05	<0,01
В тому числі залежно від рентгенологічної стадії ОА				
4	II стадія Kellgren/ Lawrence, n=77	30 (39,0%)	30 (39,0%)	17 (22,1%)
5	III стадія Kellgren/ Lawrence, n=64	5 (7,8%)	14 (21,9%)	45 (70,3%)
	p _{4,5}	<0,01	<0,05	<0,001
В тому числі залежно від клінічної форми ОА				
6	Гонартроз, n=94	29 (30,9%)	30 (31,9%)	35 (37,2%)
7	Гонартроз + коксартроз, n=47	6 (12,8%)	14 (29,8%)	27 (57,4%)
	p _{6,7}	<0,05	>0,05	<0,05

Виявилось, що серед хворих на ОА III стадії частка осіб з нормальними рівнями галектину-3 була в 5,0 разів нижчою, а частка осіб з високими рівнями

галектину-3, навпаки, в 3,2 рази вищою, ніж серед хворих на ОА II стадії. Аналіз частоти аберантних рівнів галектину-3 у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання також виявив достовірні відмінності. Так, серед хворих на гонартроз + коксартроз виявилось всього 12,8% осіб з нормальним рівнем галектину-3, що було достовірно нижчим в 2,41 рази, ніж серед хворих на ізольований гонартроз. Спостерігалось достовірне зростання частки осіб з високими рівнями галектину-3 (в 1,54 рази) серед хворих на гонартроз + коксартроз порівняно з групою хворих на ізольований гонартроз.

Виникає питання, в якій мірі зміни рівня галектину-3 в сироватці крові можуть асоціюватись зі змінами секреції мелатоніну. Тому далі ми проаналізували циркадіанний профіль галектину-3 у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT. Виявилось, що у хворих на ОА із нормальними середньодобовими рівнями 6-SMT ($> 19,4$ нг/мг креатиніну) рівні галектину-3 в денний період були достовірно нижчими на 17,5 та 29,2%, ніж у хворих з гранично зниженими (13,7-19,4 нг/мг креатиніну) та низькими ($<13,7$ нг/мг креатиніну) рівнями 6-SMT (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Циркадіанний профіль сироваткового рівня галектину-3 у хворих на ОА
залежно від середньо-добового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Рівень галектину-3 в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	6-SMT $> 19,4$, n=48	13,7 $\pm$ 4,31 [8,15; 19,3]	14,4 $\pm$ 5,21 [8,11; 24,5]	14,1 $\pm$ 4,67 [8,12; 21,9]	1,06 $\pm$ 0,22 [0,90; 1,30]
2	6-SMT - 13,7-19,4, n=42	16,1 $\pm$ 6,12 [8,44; 30,3]	17,4 $\pm$ 7,77 [9,48; 33,2]	16,7 $\pm$ 6,76 [9,01; 31,1]	1,08 $\pm$ 0,25 [0,89; 1,48]
3	6-SMT $<13,7$, n=51	17,7 $\pm$ 5,67 [11,3; 27,2]	19,3 $\pm$ 8,11 [7,22; 33,7]	18,5 $\pm$ 6,80 [8,68; 30,4]	1,07 $\pm$ 0,19 [0,69; 1,32]
$p_{1,2}$		$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$
$p_{1,3}$		$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$>0,05$

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Аналогічні закономірності виявились і при аналізі нічних та середньодобових рівнів галектину-3 у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT. Зауважимо, що аналіз співвідношення рівня галектину-3 «ніч/день» у хворих на ОА не виявив статистично значущих відмінностей залежно від рівня екскреції 6-SMT. Отже, зниження секреції мелатоніну у хворих на ОА супроводжується більш значним підвищенням сироваткового рівня галектину-3, але без суттєвої різниці показника у денний та нічний періоди.

Таким чином, серед хворих на ОА майже у 75% осіб виявляються аберантні рівні галектину-3, при цьому частка пацієнтів з високими рівнями показника сягає 44%. Високі рівні галектину-3 частіше виявляються у осіб старших 60 років, за тривалості захворювання понад 10 років, наявності III рентгенологічної стадії ОА та за поєднаного ураження колінних та кульшових суглобів. Рівень галектину-3 не виявляє циркадіанного характеру, однак за умов синовіїту реєструється помірний приріст цього показника вночі, що очевидно зумовлено запальною реакцією. Зниження секреції мелатоніну може бути потенційним чинником, що впливає на продукцію галектину-3 у хворих на ОА.

На наступному етапі ми дослідили, в якій мірі циркадіанний профіль відомого медіатора деструктивних та запальних змін в суглобових тканинах – ІЛ-1 β узгоджується зі змінами екскреції 6-SMT у хворих на ОА.

3.3 Циркадіанний профіль сироваткового рівня інтерлейкіну-1 β у хворих на остеоартроз

Як відомо, ІЛ-1 β належить до найбільш важливих прозапальних цитокінів, які залучені до патогенезу ОА. ІЛ-1 β пригнічує синтез колагену II типу та агреканів, активує низку прозапальних цитокінів та хемокінів, промотує деградацію суглобового хряща та деструктивні зміни в суглобах [210]. Підвищення локальної експресії ІЛ-1 β асоціюється зі збільшенням

тяжкості захворювання та прогресуванням суглобової деструкції, в тому числі за умов ОА колінних суглобів [196; 233].

Результати наших досліджень засвідчили, що у практично здорових осіб сироватковий рівень ІЛ-1 β о 20⁰⁰ годині коливався від 1,10 до 4,13 пг/мл (95% ДІ) (табл. 3.15). В нічний період (4⁰⁰) рівень ІЛ-1 β коливався від 1,78 до 6,78 пг/мл (95% ДІ) і за середніми величинами був достовірно вищим на 65,1 %, ніж вдень. Середньо-добовий рівень ІЛ-1 β у практично здорових осіб становив 1,48-5,63 пг/ мл (95% ДІ), а відношення ІЛ-1 β «ніч/день» – 1,20-2,12, відповідно. У хворих на ОА також реєструвались подібні циркадіанні коливання рівня ІЛ-1 β в сироватці крові, але цей показник був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб.

У хворих на ОА сироватковий рівень ІЛ-1 β о 20⁰⁰ годині коливався від 1,50 до 5,40 пг/мл (95% ДІ). В нічний період (4⁰⁰) рівень ІЛ-1 β коливався від 2,30 до 9,20 пг/мл (95% ДІ) і за середніми величинами був достовірно вищим на 73,6 %, ніж вдень. Середньо-добовий рівень ІЛ-1 β у хворих на ОА становив 2,05-7,00 пг/мл (95% ДІ), а відношення ІЛ-1 β «ніч/день» – 0,97-2,69, відповідно.

У хворих на ОА реєструвались циркадіанні зміни рівня ІЛ-1 β в сироватці крові, але всі показники були достовірно вищими, ніж у практично здорових осіб. Зокрема, у хворих на ОА рівні ІЛ-1 β о 20⁰⁰ та 4⁰⁰ достовірно перевищували такі у осіб групи контролю на 27,4 та 33,9 %, а середньо-добовий рівень ІЛ-1 β був вищим на 31,3 %. Зауважимо, що у хворих на ОА відношення рівня ІЛ-1 β «ніч/день» практично відповідало такому в групі контролю.

Отже, отримані нами результати підтверджують, що у хворих на ОА спостерігається помірне підвищення рівня ІЛ-1 β в сироватці крові у денний період та більш значуще підвищення показника у нічний період. На наступному етапі ми оцінили циркадіанний профіль сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих на ОА залежно від статі та віку.

Циркадіанний профіль сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих на ОА

Групи		M±σ	Me	Процентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
ІЛ-1β, пг/мл (20 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	2,41 ± 1,22	2,10	1,10	1,20	1,38	3,35	3,95	4,13
2	Хворі на ОА, n=141	3,07 ± 1,06 **	2,90	1,50	1,80	2,30	3,80	4,30	5,40
ІЛ-1β, пг/мл (4 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	3,98 ± 1,74 *	3,85	1,78	1,90	2,28	5,25	6,40	6,78
2	Хворі на ОА, n=141	5,33 ± 2,35 */**	5,10	2,30	2,40	3,30	7,20	8,60	9,20
ІЛ-1β, пг/мл (середньодобовий рівень)									
1	Контрольна група, n=36	3,20 ± 1,43	2,98	1,48	1,65	1,95	4,51	4,93	5,63
2	Хворі на ОА, n=141	4,20 ± 1,59 **	3,95	2,05	2,35	2,95	5,30	6,55	7,00
Відношення рівнів ІЛ-1β «ніч/день»									
1	Контрольна група, n=36	1,72 ± 0,35	1,79	1,20	1,25	1,40	1,96	2,07	2,12
2	Хворі на ОА, n=141	1,76 ± 0,63	1,71	0,97	1,04	1,24	2,14	2,53	2,69

Примітки: 1. * - $p < 0,001$ між показниками 20⁰⁰ та 4⁰⁰ в групі;

2. ** - $p < 0,001$ між групами 1 та 2.

Аналіз циркадіанного профілю у хворих на ОА не виявив статистично значущих відмінностей за сироватковим рівнем ІЛ-1 β залежно від статі (табл. 3.16). Зокрема, у чоловіків та жінок нічний рівень ІЛ-1 β був вищими на 63,6 та 74,1 %, ніж денний рівень показника, при цьому середньодобові рівні ІЛ-1 β та відношення «ніч/день» достовірно не відрізнялись.

Аналіз рівня ІЛ-1 β залежно від віку виявив певні закономірності: денний рівень показника суттєво не відрізнявся у різних вікових групах, натомість

нічний рівень ІЛ-1 β у осіб віком 50-60 років та > 60 років був достовірно вищим на 38,4 та 45,7 %, ніж у осіб віком < 50 років.

Таблиця 3.16

Циркадіанний профіль сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих на ОА
залежно від статі та віку

Характеристика групи		Рівень ІЛ-1 β в сироватці крові, пг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	Чоловіки, n=33	3,19 $\pm$ 1,08 [1,70; 5,08]	5,22 $\pm$ 2,69* [2,10; 9,34]	4,20 $\pm$ 1,78 [1,99; 7,14]	1,61 $\pm$ 0,63 [0,97; 2,50]
2	Жінки, n=108	3,01 $\pm$ 1,06 [1,44; 5,23]	5,24 $\pm$ 2,26* [2,34; 9,03]	4,12 $\pm$ 1,54 [2,02; 6,95]	1,78 $\pm$ 0,62 [0,99; 2,70]
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Вік хворих на ОА					
3	< 50 років, n=14	2,79 $\pm$ 0,86 [1,50; 3,98]	3,83 $\pm$ 1,23* [2,40; 5,85]	3,31 $\pm$ 0,89 [2,15; 4,82]	1,45 $\pm$ 0,47 [0,87; 2,11]
4	50 - 60 років, n=76	2,99 $\pm$ 1,08 [1,48; 5,45]	5,30 $\pm$ 2,38* [2,18; 9,20]	4,14 $\pm$ 1,61 [1,95; 7,05]	1,81 $\pm$ 0,70 [1,01; 3,21]
5	> 60 років, n=51	3,25 $\pm$ 1,07 [1,70; 5,15]	5,58 $\pm$ 2,43* [2,45; 9,25]	4,42 $\pm$ 1,64 [2,13; 6,98]	1,75 $\pm$ 0,50 [1,04; 2,55]
p _{3,4}		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p _{3,5}		>0,05	<0,01	<0,01	<0,05

Приріст нічного рівня ІЛ-1 β у хворих на ОА віком < 50 років, 50-60 років та > 60 років був достовірно вищим на 15,2 та 34,7 %, ніж у хворих віком < 50 років. Також середньо-добовий рівень ІЛ-1 β у хворих віком 50-60 років та > 60 років був вищим на 25,1 та 33,5 %, ніж у хворих < 50 років. За цих умов, відношення «ніч/день» у хворих віком 50-60 років та > 60 років виявилось достовірно вищим на 24,8 та 20,7%, ніж у хворих віком < 50 років. Слід відзначити, що у хворих на ОА з віком приріст рівня ІЛ-1 β в нічний період був більш виразним і відповідно становив 37,3; 77,3 та 71,7% у осіб віком < 50 років, 50-60 років та > 60 років.

Далі ми оцінили циркадіанний профіль сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих залежно від тривалості та рентгенологічної стадії ОА. Виявилось, що збільшення тривалості захворювання асоціювалось з поступовим підвищенням

рівня ІЛ-1 β в сироватці крові хворих на ОА (табл. 3.17). Зауважимо, що в денний період реєструвалось збільшення рівня ІЛ-1 β залежно від тривалості захворювання лише на рівні стійкої тенденції ($p=0,1$). В той же час, рівень ІЛ-1 β о 4^{00} у хворих з тривалістю захворювання 5-10 років та понад 10 років був достовірно вищим на 32,4 та 48,2 %, ніж у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років. Середньодобовий рівень ІЛ-1 β у хворих на ОА з тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років достовірно перевищував такий у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років на 24,0 та 35,0%, відповідно. Слід відзначити, що приріст рівня ІЛ-1 β в нічний період у хворих з тривалістю захворювання до 5 років, 5-10 років та більше 10 років становив 44,2; 70,6 та 85,0 %, відповідно. При цьому відношення ІЛ-1 β «ніч /день» у хворих на ОА з тривалістю понад 10 років було достовірно вищим на 29,9 %, ніж у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років.

Таблиця 3.17

Циркадіанний профіль сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих на ОА
залежно від тривалості та стадії захворювання

Характеристика групи		Рівень ІЛ-1 β в сироватці крові, пг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
Тривалість ОА, роки					
1	< 5 років, n=25	2,76 $\pm$ 0,80 [1,46; 3,88]	3,98 $\pm$ 1,72* [2,41; 8,20]	3,37 $\pm$ 1,15 [2,16; 5,99]	1,47 $\pm$ 0,49 [0,86; 2,17]
2	5-10 років, n=68	3,09 $\pm$ 1,07 [1,54; 5,26]	5,27 $\pm$ 2,48* [2,14; 9,27]	4,18 $\pm$ 1,65 [1,87; 7,13]	1,72 $\pm$ 0,66 [0,99; 2,71]
3	>10 років, n=48	3,19 $\pm$ 1,15 [1,67; 5,40]	5,90 $\pm$ 2,21* [2,54; 9,03]	4,55 $\pm$ 1,57 [2,37; 6,98]	1,91 $\pm$ 0,60 [1,04; 2,66]
$p_{1,2}$		>0,05	<0,05	<0,05	0,1
$p_{1,3}$		0,1	<0,01	<0,01	<0,05
4	II стадія Kellgren/Lawrence, n=77	2,83 $\pm$ 0,94 [1,40; 4,34]	4,17 $\pm$ 1,89* [2,18; 8,22]	3,50 $\pm$ 1,31 [1,87; 6,09]	1,50 $\pm$ 0,52 [0,96; 2,21]
5	III стадія Kellgren/Lawrence, n=64	3,31 $\pm$ 1,10 [1,63; 5,49]	6,50 $\pm$ 2,17* [2,65; 9,56]	4,91 $\pm$ 1,49 [2,36; 7,17]	2,04 $\pm$ 0,63 [1,16; 3,04]
$p_{4,5}$		<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

Більш значні відмінності циркадіанного профілю сироваткового рівня ІЛ-1 β реєструвались у хворих на ОА залежно від рентгенологічної стадії за Kellgren/ Lawrence. Так, у хворих на ОА ІІІ стадії рівень ІЛ-1 β у денний та нічний періоди був достовірно вищим на 17,0 та 55,9 %, ніж у хворих на ОА ІІ стадії. За цих умов, середньодобовий рівень ІЛ-1 β у хворих на ОА ІІІ стадії був достовірно вищим на 40,3 %, а відношення ІЛ-1 β «ніч/день» – вищим на 36,0 %, ніж у хворих на ОА ІІ стадії. Приріст рівня ІЛ-1 β у нічний період у хворих на ОА ІІ та ІІІ стадії становив 47,3 та 96,4 %, відповідно.

Далі ми проаналізували особливості циркадіанного профілю ІЛ-1 β у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання. Виявилось, що статистично значущих відмінностей за рівнем ІЛ-1 β в денний та нічний періоди у хворих з гонартрозом поєднаним з коксартрозом та хворих з ізольованим гонартрозом не виявлялось (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Циркадіанний профіль сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих на ОА
залежно від клінічної форми захворювання

Характеристика групи		Рівень ІЛ-1 β в сироватці крові, пг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	Гонартроз, n=94	2,95 $\pm$ 1,00 [1,47; 4,61]	5,20 $\pm$ 2,43* [2,20; 9,34]	4,07 $\pm$ 1,60 [1,96; 7,04]	1,77 $\pm$ 0,62 [0,97; 2,69]
2	Гонартроз + коксартроз, n=47	3,32 $\pm$ 1,14 [1,66; 5,47]	5,59 $\pm$ 2,18* [2,40; 9,02]	4,45 $\pm$ 1,53 [2,23; 6,99]	1,74 $\pm$ 0,65 [0,99; 2,54]
p _{1,2}		0,1	>0,05	>0,05	>0,05
3	Гонартроз без синовіїту, n=103	2,83 $\pm$ 0,94 [1,41; 4,30]	4,60 $\pm$ 2,05* [2,20; 8,39]	3,72 $\pm$ 1,38 [2,00; 6,05]	1,65 $\pm$ 0,59 [0,96; 2,64]
4	Гонартроз з синовіїтом, n=38	3,71 $\pm$ 1,11 [2,19; 5,52]	7,30 $\pm$ 1,96* [3,95; 9,88]	5,50 $\pm$ 1,37 [3,13; 7,22]	2,06 $\pm$ 0,65 [1,35; 3,18]
p _{3,4}		<0,01	<0,001	<0,001	<0,01

Примітка. * - p<0,05 між показником в 20⁰⁰ та 4⁰⁰ в межах групи.

Однак, приріст рівня ІЛ-1 β у нічний період у хворих на гонартроз + коксартроз становив 76,3%, а у хворих на гонартроз був меншим і становив 68,4%. Зауважимо, що відношення ІЛ-1 β «ніч/день» у хворих на гонартроз поєднаний з коксартрозом майже відповідало такому у хворих на ізольований гонартроз.

У хворих на ОА з синовітом рівень ІЛ-1 β в сироватці крові в денний та нічний періоди також був достовірно вищим на 31,1 та 58,7 %, ніж у хворих без синовіту. За наявності синовіту у хворих на ОА середньодобовий рівень ІЛ-1 β був вищим на 47,8 %, а відношення «ніч/день» – вищим на 24,8 %, ніж за відсутності синовіту. Рівень ІЛ-1 β у хворих без синовіту в нічний період підвищувався на 62,5 %, а у хворих з синовітом – на 96,8 %, відповідно.

Таким чином, прогресування дегенеративно-дистрофічних та запальних змін в суглобах у хворих на ОА асоціюються із більш значним підвищенням рівня ІЛ-1 β в нічний період, ніж в денний період. Здатність рівня ІЛ-1 β до зростання вночі підвищується з віком, зі збільшенням тривалості захворювання та при розвитку синовіту, що може викликати погіршення клінічної симптоматики та прогресування змін в суглобових тканинах у хворих на ОА. Зауважимо, що ІЛ-1 β відноситься до проноцицептивних цитокінів [221; 320] й зростання його рівня у нічний період може бути одним із чинників посилення суглобового больового синдрому.

Виникає питання, в якій мірі зміни рівня ІЛ-1 β можуть асоціюватись зі змінами секреції мелатоніну у хворих на ОА. Тому на наступному етапі ми проаналізували циркадіанний профіль ІЛ-1 β у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT (табл. 3.19). Результати наших досліджень засвідчили, що у хворих на ОА із нормальними середньодобовими рівнями екскреції 6-SMT (> 19,4 нг/мг креатиніну) рівні ІЛ-1 β в денний період достовірно не відрізнялись від таких у хворих з гранично зниженими (13,7-19,4 нг/мг креатиніну) та низькими (<13,7 нг/мг креатиніну) рівнями 6-SMT. Однак, у хворих з низьким рівнем екскреції 6-SMT (<13,7 нг/мг креатиніну) рівень ІЛ-1 β в нічний період виявився достовірно вищим на 18,8 %, ніж у хворих з

нормальним рівнем 6-SMT. При аналізі середньо-добових рівнів ІЛ-1 β залежно від рівня екскреції 6-SMT статистично значущих відмінностей не виявлялось. Відношення рівня ІЛ-1 β «ніч/день» у хворих на ОА виявляло слабку тенденцію до підвищення зі зниженням середньо-добового рівня екскреції 6-SMT ($p=0,1$).

Таблиця 3.19

Циркадіанний профіль сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих на ОА
залежно від середньо-добового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Рівень ІЛ-1 β в сироватці крові, пг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	6-SMT > 19,4, n=48	3,01 $\pm$ 1,04 [1,60; 4,43]	4,94 $\pm$ 2,31 [2,27; 8,60]	3,98 $\pm$ 2,31 [2,02; 6,97]	1,66 $\pm$ 0,60 [1,04; 2,60]
2	6-SMT - 13,7-19,4, n=42	2,93 $\pm$ 0,97 [1,50; 4,78]	5,11 $\pm$ 2,51 [2,21; 9,30]	4,02 $\pm$ 1,63 [1,82; 6,92]	1,73 $\pm$ 0,66 [0,96; 2,56]
3	6-SMT <13,7, n=51	3,24 $\pm$ 1,14 [1,60; 5,45]	5,87 $\pm$ 2,20 [2,60; 9,20]	4,55 $\pm$ 1,53 [2,15; 6,98]	1,89 $\pm$ 0,62 [1,00; 2,70]
$p_{1,2}$		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
$p_{1,3}$		>0,05	<0,05	>0,05	0,1

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Очевидно, зниження секреції мелатоніну у хворих на ОА суттєво не впливає на циркадіанний профіль ІЛ-1 β в сироватці крові хворих на ОА.

На наступному етапі ми дослідили циркадіанний профіль відомого маркера деструктивних змін в суглобових тканинах – СОМР в сироватці крові та його зв'язок з рівнем екскреції 6-SMT, а також з рівнем галектину-3 та ІЛ-1 β в сироватці крові.

3.4 Циркадіанний профіль сироваткового рівня хрящового олігомерного матриксного протеїну у хворих на остеоартроз

COMP відноситься до неколагенових білків суглобових тканин (хряща, менісків, зв'язок, синовії), що бере участь в міжмолекулярній взаємодії біополімерів екстрацелюлярного матриксу та організації колагенових білків у фібрили [303]. Підвищення рівня COMP в сироватці крові є визнаним маркером деструкції суглобового хряща і тісно корелює з рентгенологічними змінами в колінних та кульшових суглобах за ОА [183; 303]. Виявилось, що у практично здорових осіб сироватковий рівень COMP о 20⁰⁰ коливався від 273 до 822 нг/мл (95% ДІ) (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Циркадіанний профіль сироваткового рівня COMP у хворих на ОА

Групи		M±σ	Me	Процентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
COMP, нг/мл (20 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	540 ± 179	536	273	286	394	711	768	822
2	Хворі на ОА, n=141	1185 ± 357 **	1110	760	835	950	1365	1605	1780
COMP, нг/мл (4 ⁰⁰)									
1	Контрольна група, n=36	387 ±142 *	395	157	180	295	499	584	598
2	Хворі на ОА, n=141	806 + 274 */**	820	420	450	560	980	1200	1490
COMP, нг/мл (середньодобовий рівень)									
1	Контрольна група, n=36	464 ±159	455	217	229	352	607	688	705
2	Хворі на ОА, n=141	995 ± 298 **	965	605	643	768	1178	1365	1490
Відношення рівнів COMP «ніч/день»									
1	Контрольна група, n=36	0,71 ± 0,09	0,70	0,57	0,61	0,66	0,74	0,84	0,92
2	Хворі на ОА, n=141	0,68 ± 0,15	0,70	0,45	0,48	0,57	0,79	0,88	0,90

Примітки: 1. * - $p < 0,001$ між показниками 20⁰⁰ та 4⁰⁰ в групі;

2. ** - $p < 0,001$ між групами 1 та 2.

В нічний період (4^{00}) рівень COMP коливався від 157 до 598 нг/мл (95% ДІ) і за середніми величинами був достовірно нижчим на 28,3 %, ніж вдень. Середньо-добовий рівень COMP у практично здорових осіб становив 217-705 нг/ мл (95% ДІ), а відношення COMP «ніч/день» – 0,57-0,92, відповідно. У хворих на ОА також реєструвались подібні циркадіанні коливання рівня COMP в сироватці крові, але цей показник був значно вищим, ніж у практично здорових осіб. Так, у хворих на ОА рівні COMP о 20^{00} та 4^{00} достовірно перевищували такі у осіб групи контролю на 119 та 108%, а середньодобовий рівень був вищим на 114%. Зауважимо, що у хворих на ОА падіння нічного рівня COMP по відношенню до денного рівня становило 32,0%, за цих умов відношення «ніч/день» практично відповідало такому в групі контролю.

Отримані нами результати показують, що у хворих на ОА реєструється значне підвищення рівня COMP як у денний, так і у нічний період, при цьому зберігається циркадіанний профіль показника (із його зниженням вночі).

За результатами досліджень, наведеними в табл. 3.21, статистично значущих статевих відмінностей за сироватковим рівнем COMP у хворих на ОА не виявлялось. Зокрема, у чоловіків та жінок денний рівень COMP був вищим на 46,5 та 47,2 %, ніж нічний рівень показника, середньодобовий рівень COMP становив 1022 ± 255 та 987 ± 310 нг/мл, а відношення «ніч/день» коливалось в межах 0,45-0,90 (95% ДІ), відповідно.

В той же час, аналіз рівня COMP залежно від віку виявив статистично значущі відмінності. Так, денний рівень COMP у хворих на ОА віком 50-60 років та > 60 років був достовірно вищим на 15,2 та 34,7% , ніж у хворих віком < 50 років. Суттєві вікові відмінності виявились і при аналізі нічного рівня COMP: рівень показника у хворих віком 50-60 років та > 60 років був достовірно вищим на 22,1 та 50,7%, ніж у хворих віком < 50 років, відповідно. Також середньо-добовий рівень COMP у хворих віком 50-60 років та > 60 років був вищим на 17,8 та 40,9 %, ніж у хворих < 50 років. За цих умов, відношення «ніч/день» у хворих > 60 років виявилось достовірно вищим на 12,7%, ніж у хворих віком < 50 років.

Таблиця 3.21

Циркадіанний профіль сироваткового рівня COMP у хворих на ОА
залежно від статі та віку

Характеристика групи		Рівень COMP в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	Чоловіки, n=33	1215±296 [920; 1602]	829±249* [438; 1253]	1022±255 [693; 1411]	0,68±0,14 [0,46; 0,88]
2	Жінки, n=108	1176±375 [724; 1780]	799±283* [424; 1279]	987±310 [599; 1516]	0,68±0,15 [0,45; 0,90]
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Вік хворих на ОА					
3	< 50 років, n=14	981±181 [783; 1277]	619±172* [433; 872]	800±162 [611; 1071]	0,63±0,13 [0,64; 0,80]
4	50 - 60 років, n=76	1131±337 [688; 1721]	756±255* [405; 1209]	943±273 [564; 1451]	0,68±0,16 [0,43; 0,91]
5	> 60 років, n=51	1321±379 [893; 1835]	933±275* [480; 1359]	1127±311 [718; 1553]	0,71±0,13 [0,50; 0,89]
p _{3,4}		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p _{3,5}		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

Слід відзначити, що у хворих на ОА з віком падіння рівня COMP в нічний період ставало менш виразним і становило 36,9; 33,2 та 29,4% у осіб віком > 50 років, 50-60 років та > 60 років, відповідно.

Далі ми оцінили циркадіанний профіль сироваткового рівня COMP у хворих залежно від тривалості та рентгенологічної стадії ОА. Виявилось, що збільшення тривалості ОА асоціювалось з поступовим підвищенням рівня COMP в денний та нічний період (табл. 3.22). Зокрема, рівень COMP о 20⁰⁰ та 4⁰⁰ у хворих з тривалістю захворювання понад 10 років був достовірно вищим на 17,4 та 21,6%, ніж у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років.

Середньодобовий рівень COMP у хворих на ОА з тривалістю захворювання 5-10 років та більше 10 років достовірно перевищував такий у хворих з тривалістю захворювання менше 5 років на 13,4 та 19,0%, відповідно. Ступінь зниження рівня COMP в нічний період у хворих з тривалістю захворювання до 5 років, 5-10 років та більше 10 років становив 35,4; 30,8 та

33,0%, відповідно. При цьому статистично значущих відмінностей щодо відношення COMP «ніч/день» у хворих на ОА з різною тривалістю захворювання не виявлялось.

Таблиця 3.22

Циркадіанний профіль сироваткового рівня COMP у хворих на ОА
залежно від тривалості та стадії захворювання

Характеристика групи		Рівень COMP в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
Тривалість ОА, роки					
1	< 5 років, n=25	1066±233 [781; 1450]	689±247* [411; 1042]	878±227 [616; 1313]	0,64±0,14 [0,44; 0,87]
2	5-10 років, n=68	1177±351 [757; 1745]	814±254* [444; 1279]	996±287 [606; 1507]	0,70±0,14 [0,49; 0,90]
3	>10 років, n=48	1251±390 [763; 1794]	838±291* [444; 1235]	1045±316 [636; 1487]	0,68±0,16 [0,44; 0,89]
$p_{1,2}$		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
$p_{1,3}$		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
4	II стадія Kellgren/Lawrence, n=77	1069±246 [758; 1516]	710±240* [406; 1068]	889±226 [593; 1309]	0,66±0,15 [0,43; 0,88]
5	III стадія Kellgren/Lawrence, n=64	1325±417 [870; 2117]	922±270* [461; 1360]	1123±324 [699; 1670]	0,71±0,14 [0,49; 0,90]
$p_{4,5}$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,05

Більш значні відмінності циркадіанного профілю рівня COMP реєструвались у хворих на ОА залежно від рентгенологічної стадії за Kellgren/Lawrence. Так, у хворих на ОА III стадії рівень COMP у денний та нічний періоди був достовірно вищим на 23,9 та 29,9%, ніж у хворих на ОА II стадії. За цих умов, середньо-добовий рівень COMP у хворих на ОА III стадії був достовірно вищим на 26,3%, а відношення COMP «ніч/день» – вищим на 7,57%, ніж у хворих на ОА II стадії. Падіння рівня COMP у нічний період у хворих на ОА II та III стадії становило 33,6 та 30,4%, відповідно.

Далі ми проаналізували особливості циркадіанного профілю COMP у хворих на ОА залежно від клінічної форми захворювання. Виявилось, що у

хворих з гонартрозом поєднаним з коксартрозом рівень СОМР в денний та нічний періоди був достовірно вищим на 21,0 та 34,0%, ніж у хворих на гонартроз (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Циркадіанний профіль сироваткового рівня СОМР у хворих на ОА
залежно від клінічної форми захворювання

Характеристика групи		Рівень СОМР в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	Гонартроз, n=94	1107±325 [736; 1628]	724±250* [417; 1103]	916±272 [578; 1328]	0,66±0,14 [0,45; 0,88]
2	Гонартроз + коксартроз, n=47	1340±372 [871; 2073]	970±247* [527; 1359]	1155±284 [757; 1661]	0,74±0,15 [0,52; 0,90]
p _{1,2}		<0,01	<0,001	<0,001	<0,05
3	Гонартроз без синовіїту, n=103	1147±307 [752; 1773]	776±260* [420; 1245]	961±267 [606; 1425]	0,68±0,15 [0,44; 0,88]
4	Гонартроз з синовіїтом, n=38	1324±440 [893; 2283]	914±284* [506; 1365]	1119±337 [707; 1766]	0,71±0,15 [0,47; 0,90]
p _{3,4}		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка. * - $p < 0,05$ між показником в 20⁰⁰ та 4⁰⁰ в межах групи.

При цьому середньодобовий рівень СОМР у хворих на гонартроз + коксартроз був достовірно вищим на 26,1%, ніж у хворих на гонартроз. Слід відзначити, що відношення СОМР «ніч/день» у хворих на гонартроз поєднаний з коксартрозом також було вірогідно вищим на 12,1%, ніж у хворих на ізольований гонартроз. За цих умов, падіння рівня СОМР у нічний період у хворих на гонартроз становило 34,6%, а у хворих на гонартроз + коксартроз – 27,6%, відповідно.

У хворих на ОА з синовіїтом рівень СОМР в сироватці крові в денний та нічний періоди також був достовірно вищим на 15,4 та 17,8%, ніж у хворих без синовіїту. За наявності синовіїту середньодобовий рівень СОМР був вищим на 16,4%, а також виявлялась тенденція до підвищення відношення «ніч/день».

Рівень COMP у хворих без синовіїту в нічний період знижувався на 32,3%, а у хворих з синовіїтом – на 30,9%, відповідно.

Таким чином, прогресування дегенеративно-дистрофічних та запальних змін в суглобах у хворих на ОА асоціюються із значним підвищенням рівня COMP в денний період. Незважаючи на циркадіанне зниження рівня COMP в нічний період, цей показник залишається значно вищим, ніж у практично здорових осіб. При цьому, здатність рівня COMP до зниження вночі зменшується з віком, зі збільшенням тривалості захворювання та при розвитку синовіїту, що свідчить про поглиблення деструктивних змін в суглобових тканинах у хворих на ОА.

Виникає питання, в якій мірі зміни рівня COMP можуть асоціюватись зі змінами секреції мелатоніну. Тому далі ми проаналізували циркадіанний профіль COMP у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Циркадіанний профіль сироваткового рівня COMP у хворих на ОА
залежно від середньо-добового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Рівень COMP в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	6-SMT > 19,4, n=48	1016±244 [705; 1509]	675±226 [401; 980]	845±223 [572; 1239]	0,66±0,14 [0,46; 0,88]
2	6-SMT - 13,7-19,4, n=42	1161±315 [780; 1676]	830±304 [441; 1356]	996±294 [645; 1526]	0,70±0,16 [0,44; 0,90]
3	6-SMT <13,7, n=51	1364±398 [905; 2060]	910±243 [543; 1273]	1137±297 [746; 1616]	0,68±0,13 [0,47; 0,87]
p _{1,2}		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Виявилось, що у хворих на ОА із нормальними середньодобовими рівнями 6-SMT (> 19,4 нг/мг креатиніну) рівні COMP в денний період були достовірно нижчими на 14,3 та 34,3 %, а в нічний період – нижчими на 23,0 та

34,8 %, ніж у хворих з гранично зниженими (13,7-19,4 нг/мг креатиніну) та низькими (<13,7 нг/мг креатиніну) рівнями 6-SMT . Аналогічні закономірності виявились і при аналізі середньо-добових рівнів COMP залежно від рівня екскреції 6-SMT. Зауважимо, що аналіз співвідношення рівня COMP «ніч/день» у хворих на ОА не виявив статистично значущих відмінностей залежно від середньо-добового рівня екскреції 6-SMT.

Отже, зниження секреції мелатоніну у хворих на ОА мо же бути одним із чинників, що сприяє підвищенню сироваткового рівня COMP та стримує його зниження в нічний період.

Ми також проаналізували особливості циркадіанного профілю COMP у хворих на ОА залежно від рівнів галектину-3, у якого не спостерігалось циркадіанності коливань вмісту в сироватці крові. Результати наших досліджень засвідчили, що у хворих на ОА із нормальними середньодобовими рівнями галектину-3 (< 12,1 нг/мл) рівні COMP були достовірно нижчими на 12,0 та 33,8% в денний період, а також на 24,9 та 47,4% нижчими в нічний період, ніж у хворих з гранично підвищеним (12,1-15,8 нг/мл) та високими (> 15,8 нг/мл) рівнями галектину-3 (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Циркадіанний профіль сироваткового рівня COMP у хворих на ОА
залежно від середньо-добового рівня галектину-3 в крові

Характеристика групи		Рівень COMP в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	Галектин-3 < 12,1, n=35	999±224 [684; 1406]	627±201 [417; 983]	813±191 [600; 1147]	0,63±0,17 [0,42; 0,90]
2	Галектин-3 12,1-15,8, n=44	1119±285 [772; 1591]	783±264 [423; 1228]	951±260 [587; 1355]	0,70±0,14 [0,45; 0,89]
3	Галектин-3 > 15,8, n=62	1337±401 [870; 2146]	924±262 [454; 1355]	1130±311 [698; 1673]	0,71±0,12 [0,50; 0,89]
$p_{1,2}$		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
$p_{1,3}$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,05

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

Подібні закономірності виявились і при аналізі середньо-добових рівнів СОМР залежно від рівня галектину-3 в сироватці крові. При цьому, відношення рівня СОМР «ніч/день» у хворих на ОА з високим рівнем галектину-3 було достовірно вищим на 12,6%, ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3. Отже, підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові у хворих на ОА може бути одним із потенційних чинників підвищення рівня СОМР в сироватці крові як у денний, так і у нічний періоди.

Ми також проаналізували особливості циркадіанного профілю СОМР у хворих на ОА залежно від рівнів ІЛ-1 β , у якого виявлялись протилежно спрямовані циркадіанні коливання вмісту в сироватці крові. Тому на наступному етапі ми розподілили всіх хворих за середньо-добовим рівнем ІЛ-1 β на три групи: з умовно нормальним рівнем показника - нижчим 4,51 пг/мл (нижче 75 перцентилу групи контролю), гранично підвищеним – 4,51-5,63 пг/мл (в інтервалі від 75 до 95 перцентилу групи контролю) та високим – вище 5,63 пг/мл (вище 95 перцентилу групи контролю).

Результати наших досліджень засвідчили, що у хворих на ОА із нормальними середньодобовими рівнями ІЛ-1 β (< 4,51 пг/мл) рівні СОМР були достовірно нижчими на 13,5 та 18,3% в денний період, а також на 20,2 та 26,6% нижчими в нічний період, ніж у хворих з гранично підвищеним (4,51-5,63 пг/мл) та високими (> 5,63 пг/мл) рівнями ІЛ-1 β (табл. 3.26). Також у хворих на ОА із рівнем ІЛ-1 β < 4,51 пг/мл середньодобовий рівень СОМР був достовірно нижчим на 16,2 та 21,6%, ніж у хворих з гранично підвищеним (4,51-5,63 пг/мл) та високими (> 5,63 пг/мл) рівнями ІЛ-1 β . Циркадіанне зниження рівня СОМР в нічний період становило 33,9; 30,0 та 29,3% у хворих з нормальними, гранично підвищеними та високими рівнями ІЛ-1 β , відповідно. Також спостерігалась тенденція до підвищення відношення СОМР «ніч/день» у хворих на ОА зі збільшенням сироваткового рівня ІЛ-1 β .

Зниження секреції мелатоніну та підвищення секреції галектину-3 у хворих на ОА можна розглядати як чинники, які поглиблюють дистрофічно-

деструктивні зміни в суглобових тканинах й потенціюють зростання сироваткового рівня COMP.

Таблиця 3.26

Циркадіанний профіль сироваткового рівня COMP у хворих на ОА
залежно від середньо-добового рівня ІЛ-1 β в крові

Характеристика групи		Рівень COMP в сироватці крові, нг/мл ($M \pm \sigma$, [95% ДІ])			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч/день»
1	ІЛ-1 β < 4,51, n=81	1114 $\pm$ 327 [710; 1770]	736 $\pm$ 265 [420; 1200]	925 $\pm$ 276 [595; 1465]	0,66 $\pm$ 0,16 [0,41; 0,90]
2	ІЛ-1 β 4,51-5,63, n=44	1265 $\pm$ 275 [772; 1591]	885 $\pm$ 218 [590; 1250]	1075 $\pm$ 229 [753; 1425]	0,70 $\pm$ 0,12 [0,50; 0,88]
3	ІЛ-1 β > 5,63, n=29	1318 $\pm$ 460 [886; 2170]	932 $\pm$ 297 [450; 1359]	1125 $\pm$ 362 [673; 1733]	0,72 $\pm$ 0,14 [0,48; 0,90]
$p_{1,2}$		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
$p_{1,3}$		<0,05	<0,01	<0,05	>0,05

Примітка. Рівень ІЛ-1 β в сироватці крові наведено у пг/мл.

Додаткові докази взаємозв'язку між вказаними маркерами були отримані за результатами кореляційного аналізу (табл. 3.27). Встановлено, що між показниками екскреції 6-SMT та рівнем галектину-3 і COMP виявляються слабкі обернені зв'язки, без суттєвих відмінностей щодо величини коефіцієнтів кореляції нічних ($r = -0,28, -0,38, p < 0,01$) та середньо-добових ($r = -0,28, -0,36, p < 0,01$) показників, відповідно. Достовірні прямі зв'язки виявлені між рівнями галектину-3 та COMP - як середньо-добовими, так і у денний та нічний періоди ($r = 0,42; 0,45; 0,40, p < 0,01$). Також, між рівнями прозапальних медіаторів – галектину-3 та ІЛ-1 β виявлений прямий зв'язок, який є більш сильним між нічними та середньо-добовими показниками ($r = 0,54-0,55, p < 0,01$), ніж між денними показниками ($r = 0,39-0,41, p < 0,01$). У хворих на ОА не виявлено достовірних зв'язків між рівнем ІЛ-1 β в сироватці крові та рівнем екскреції 6-SMT з сечею у денний та нічний періоди. Однак, достовірний прямий зв'язок виявлений між рівнем ІЛ-1 β та рівнем COMP, який становив

$r_{xy} = 0,21$ ($p < 0,05$) між денними показниками та $r_{xy} = 0,30; 0,32$ ($p < 0,01$) між нічними та середньодобовими показниками, відповідно.

Таблиця 3.27

Коефіцієнти кореляції Пірсона рівнів 6-сульфатоксимелатоніну з маркерами запалення та деструкції суглобових тканин у хворих на ОА (n=141)

Показники	6-SMT			Галектин-3		
	день	ніч	середнє	день	ніч	середнє
Галектин-3 день	-0,188*	-0,263**	-0,277**	-	0,926**	0,976**
Галектин-3 ніч	-0,130	-0,282**	-0,278**	0,926**	-	0,986**
Галектин-3 середнє	-0,158	-0,279**	-0,282**	0,976**	0,986**	-
СОМР день	-0,269**	-0,328**	-0,354**	0,378**	0,347**	0,367**
СОМР ніч	-0,204*	-0,303**	-0,316**	0,453**	0,406**	0,434**
СОМР середнє	-0,256**	-0,377**	-0,358**	0,436**	0,395**	0,421**
ІЛ-1 β день	0,053	-0,058	-0,036	0,394**	0,416**	0,414**
ІЛ-1 β ніч	-0,052	-0,162	-0,153	0,552**	0,547**	0,559**
ІЛ-1 β середнє	-0,021	-0,140	-0,126	0,541**	0,544**	0,553**

Примітка. Достовірність коефіцієнта кореляції (r) ** - $p < 0,01$ та * - $p < 0,05$.

Резюме. Таким чином, у хворих на ОА, як і у практично здорових осіб, реєструються циркадіанні коливання екскреції 6-SMT з сечею, рівнів ІЛ-1 β та СОМР в сироватці крові, натомість сироватковий рівень галектину-3 не виявляє циркадіанного характеру. Порівняно із практично здоровими особами, у хворих на ОА реєструються нижчі показники екскреції 6-SMT з сечею у нічний період (на 34,8%), більш високі рівні галектину-3 (в середньому на 64,0% без суттєвих відмінностей у денний та нічний час), більш високі рівні ІЛ-1 β (на 27,4 та 33,9%) та СОМР (на 119 та 108%) у денний та нічний періоди. Аберантні рівні екскреції 6-SMT з сечею та аберантні сироваткові рівні галектину-3 реєструвались у 66,0 та 75,2% хворих на ОА, відповідно. У хворих на ОА зміни вищевказаних показників не виявляли значущих гендерних

особливостей, але поглиблювались з віком, зі збільшенням тривалості та рентгенологічної стадії захворювання, а також за комбінованого ураження колінних та кульшових суглобів. За наявності синовіїту у хворих на ОА виявлялось більш значуще зростання середньо-добових рівнів галектину-3, ІЛ-1 β та СОМР в сироватці крові (на 69,0; 47,8; 16,4%), ніж за його відсутності. Показники циркадіанного профілю СОМР в сироватці крові корелюють з показниками екскреції 6-SMT ($r = -0,27-0,38$, $p < 0,01$) та сироватковим рівнем галектину-3 ($r = 0,38-0,43$, $p < 0,01$). Показники циркадіанного профілю прозапального ІЛ-1 β найбільш тісно корелюють з рівнем галектину-3 в сироватці крові ($r = 0,39-0,55$, $p < 0,01$). [15, 16]

На наступному етапі дослідження була проведена оцінка клінічних особливостей хворих на ОА залежно від рівнів екскреції 6-SMT та сироваткового рівня галектину-3.

Результати даного розділу роботи викладені у наступних наукових працях:

1. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну із сечею у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Укр.терапевтичний журнал. 2018. № 1. С. 52-58.
2. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Циркадіанний профіль рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матричного протеїну в крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Український ревматологічний журнал. 2018. №71 (1). С.55-59.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ З АБЕРАНТНИМИ РІВНЯМИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНІНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3

ОА належить до хронічних захворювань, що асоціюються з персистуючим больовим синдромом, прогресуючими функціональними обмеженнями та зниженням якості життя пацієнтів. У хворих на ОА частіше, ніж в загальній популяції, виявляються розлади сну та зміни у психоемоційному стані. Усвідомлення наявності важкої соматичної патології та пов'язаних з цим проблем і обмежень є потужними стресовими факторами, що можуть посилювати симптоми захворювання та погіршувати ефективність лікування ОА [201; 276]. Як відомо, мелатонін виступає модулятором сну, регулює рухову активність, володіє антиноцицептивною та нейропротективною дією. Не виключено, що пригнічення циркадіанної продукції мелатоніну у хворих на ОА є потенційним чинником, який модифікує клінічний перебіг захворювання та якість життя пацієнтів.

У попередньому розділі роботи було засвідчено, що у 66% хворих на ОА реєструвалось зниження середньодобової екскреції 6-SMT з сечею, у тому числі у 36,2% осіб рівень показника був істотно нижчим норми (менше 13,7 нг/мл – 5-го перцентилу групи контролю). Зниження екскреції 6-SMT у хворих на ОА поглиблювалось з віком, збільшенням тривалості та рентгенологічної стадії захворювання, а також достовірно обернено корелювало з сироватковим рівнем галектину-3 – медіатору запалення, апоптозу, фіброгенезу, адгезивності клітин [200]. За результатами наших досліджень), у 75,2% хворих на ОА реєструвалось підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові, яке асоціювалось зі збільшенням рентгенологічної стадії гонартрозу та наявністю синовіту. Постає питання щодо клінічних особливостей хворих на ОА з нормальними та аберантними рівнями 6-SMT в сечі та галектину-3 в сироватці крові. Тому на наступному

етапі у пацієнтів з ОА було проведено: клінічну оцінку тяжкості симптомів гонартрозу за допомогою альгофункціонального індексу Лекена, індексів WOMAC, KOOS та HOOS (за поєднання гонартрозу з коксартрозом); оцінку якості сну (за допомогою анкети бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну та шкали денної сонливості Epworth); оцінку загального стану здоров'я та якості життя (за допомогою HAQ та SF-36).

4.1 Клінічні особливості та показники якості життя хворих на остеоартроз з нормальними та аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну

Всі хворі на ОА відповідно до рівнів середньо-добової екскреції 6-SMT були розподілені на три групи: в групу 1 (n=48) увійшли особи з умовно нормальним рівнем показника – вищим 19,4 нг/мг креатиніну (більше 25-го перцентилу групи контролю), в групу 2 (n=42) – з гранично зниженим рівнем – 13,7-19,4 нг/мг креатиніну (в інтервалі від 5-го до 25-го перцентилу групи контролю) та в групу 3 (n=51) – з низьким рівнем – менше 13,7 нг/мг креатиніну (нижче 5-го перцентилу групи контролю).

Спочатку ми проаналізували клінічні показники тяжкості гонартрозу за альгофункціональним індексом Лекена в групах хворих на ОА. Слід відзначити, що в загальній когорті хворих на ОА індекс Лекена для колінних суглобів становив $16,1 \pm 4,25$ балів, в тому числі у 97 (68,8%) осіб цей показник був вищим 14 балів, що свідчить про тяжкі прояви гонартрозу. Результати наших досліджень показали, що у хворих на ОА зниження екскреції 6-SMT супроводжується підвищенням тяжкості гонартрозу (табл. 4.1). Так, у хворих на ОА з нормальним рівнем екскреції 6-SMT ($> 19,4$ нг/мг креатиніну) індекс Лекена становив $14,8 \pm 3,97$ бали. У хворих на ОА з низьким рівнем екскреції 6-SMT ($< 13,7$ нг/мг креатиніну) індекс Лекена був достовірно вищим на 17,6% ($p < 0,01$), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT. У хворих з гранично зниженим рівнем екскреції 6-SMT індекс Лекена також був вищим,

ніж у хворих з нормальним рівнем 6-SMT, але відмінності не були статистично значущими. Частка осіб з індексом Лекена > 14 балів серед хворих на ОА з низьким рівнем 6-SMT сягала 80,4% і була достовірно вищою (на 33,1%), ніж серед хворих з нормальним рівнем показника.

Таблиця 4.1

Індекс Лекена у хворих на ОА залежно від рівня середньодобової екскреції 6-сульфатоксимелатоніну

Характеристика групи		Індекс Лекена, бали	
		M±σ	> 14 балів, n (%)
1	6-SMT > 19,4, n=48	14,8±3,97	29 (60,4%)
2	6-SMT - 13,7-19,4, n=42	16,0±3,89	27 (64,3%)
3	6-SMT <13,7, n=51	17,4±4,47	41 (80,4%)
p _{1,2}		>0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,01	<0,05
p _{2,3}		>0,05	>0,05

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

На наступному етапі виразність клінічних симптомів у хворих на ОА була оцінена за допомогою індексу WOMAC. В загальній когорті хворих на ОА показники індексу WOMAC були наступними: шкала болю – 50,3±16,0 бали, скутості – 55,3±20,1 бали, фізичної активності – 51,7±19,0 бали, сумарний WOMAC – 157,3±50,0 бали, що підтверджує превалювання осіб з помірно важким та важким гонартрозом. Встановлено, що зниження екскреції 6-SMT у хворих на ОА поєднувалось з поступовим збільшенням виразності больового синдрому, скутості та зниженням фізичної активності (табл. 4.2). Найбільш суттєві відмінності виявились між хворими з нормальними та низькими рівнями екскреції 6-SMT. Зокрема, у хворих з рівнем екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну показники шкал болю, скутості, фізичної активності були достовірно вищими на 26,9; 22,4; 29,2%, відповідно, ніж у хворих з рівнем екскреції 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну. За цих умов сумарний WOMAC у хворих з низьким рівнем 6-SMT був вищим на

26,1%, ніж у хворих з нормальним рівнем 6-SMT. У хворих з низьким рівнем екскреції 6-SMT показники шкали болю були достовірно вищими на 14,6%, ніж у хворих з гранично зниженим рівнем екскреції 6-SMT, хоча за показниками інших шкал WOMAC статистично значущих відмінностей між групами не виявлялось.

Таблиця 4.2

Показники індексу WOMAC у хворих на ОА залежно від середньодобового рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну

Характеристика групи		Індекс WOMAC, бали ($M \pm \sigma$)			
		Біль	Симптоми + скутість	Фізична активність	Сумарний
1	6-SMT > 19,4, n=48	44,5±15,2	49,5±19,0	44,8±16,6	46,3±14,9
2	6-SMT - 13,7- 19,4, n=42	49,2±16,2	55,5±22,0	52,0±21,7	52,3±18,2
3	6-SMT <13,7, n=51	56,5±14,5	60,6±18,3	57,9±16,7	58,4±15,0
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,001	<0,01	<0,01	<0,001
p _{2,3}		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Виявилось, що серед хворих з низьким рівнем екскреції 6-SMT превалюють особи з високими значеннями індексу WOMAC (рис. 4.1). Зокрема, серед хворих на ОА з рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну виявлялось 38 (75,4%) осіб з сумарним індексом WOMAC > 50 балів, в той час як серед хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну виявлено 22 (45,8%) таких особи, а також хворих з рівнем 6-SMT 13,7-19,4 нг/мг креатиніну – 22 (52,4%) особи, що було достовірно нижчим в 1,65 та 1,44 рази, відповідно. Аналогічні закономірності спостерігались і при аналізі часток хворих з показниками окремих шкал WOMAC > 50 балів, при цьому найбільш суттєві відмінності між групами були виявлені за шкалами болю та фізичної активності. Отже, у хворих на ОА з аберантними рівнями 6-SMT достовірно

підвищувались шанси зростання клінічної тяжкості ОА (> 50 балів за сумарним індексом WOMAC) (ВШ 2,13; 95% ДІ 1,05-4,30), особливо зростали шанси посилення больового синдрому у хворих з рівнем екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну (ВШ 2,52; 95% ДІ 1,13-5,64) відносно хворих з нормальним рівнем 6-SMT.

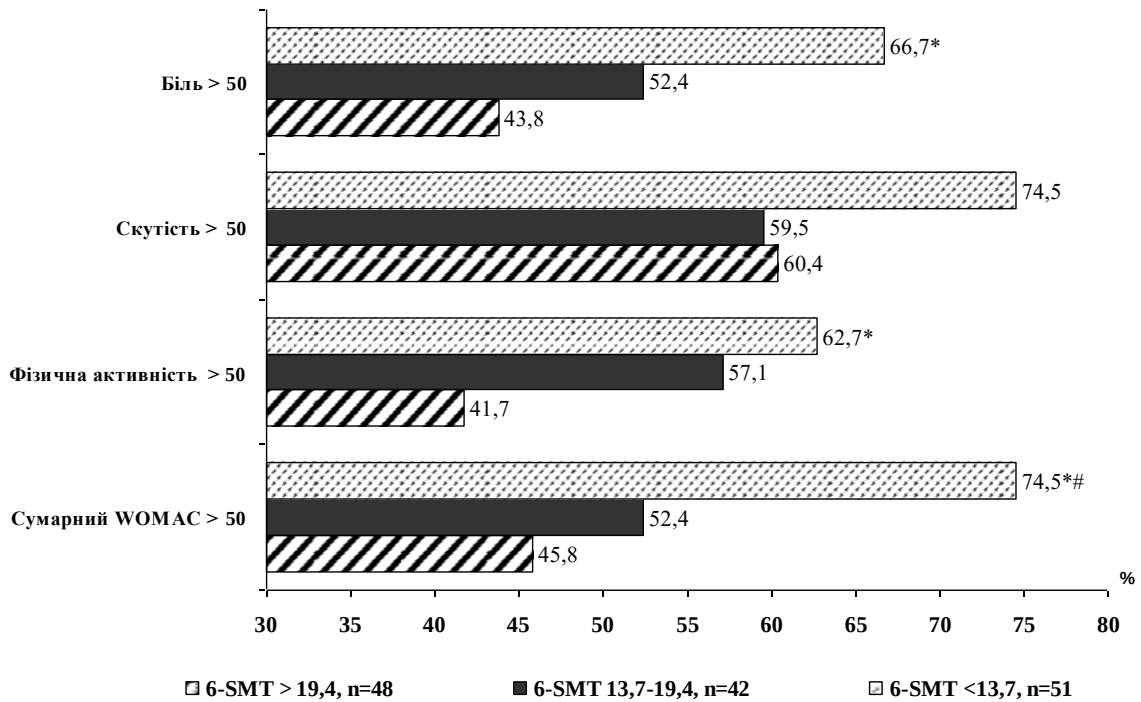


Рис. 4.1 Частота важких проявів захворювання за індексом WOMAC у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну).* - $p < 0,05$ відносно групи 1; # - $p < 0,05$ відносно групи 2 (точний метод Фішера).

Одним із валідних інструментів клінічної оцінки стану хворих з гонартрозом вважається індекс KOOS. В загальній когорті хворих на ОА показники індексу KOOS були наступними: шкала болю – $45,1 \pm 11,4$ бали, симптомів – $50,2 \pm 15,0$ бали, функція (повсякденне життя) – $49,7 \pm 13,5$ бали, функція спорт, активний відпочинок – $28,4 \pm 12,8$ бали, якість життя – $43,0 \pm 12,9$ бали. Аналіз показників індексу KOOS також підтвердив, що у хворих на ОА з низькими показниками екскреції 6-SMT посилюється виразність больового синдрому, погіршуються функціональні можливості та

знижується якість життя (табл. 4.3). За показниками індексу KOOS статистично значущі міжгрупові відмінності виявлялись між хворими на ОА з нормальними та низькими показниками екскреції 6-SMT, на відміну від хворих з гранично зниженим рівнем екскреції 6-SMT. Найбільш суттєві відмінності виявились між хворими з нормальними та низькими рівнями екскреції 6-SMT. Зокрема, у хворих з рівнем екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну показники шкал болю, симптомів, функції - повсякденне життя, функції - спорт, активний відпочинок та якість життя фізичної активності були достовірно нижчими на 13,5; 15,2; 12,6; 19,9 та 11,9%, відповідно, ніж у хворих з рівнем екскреції 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну.

Таблиця 4.3

Показники індексу KOOS у хворих на ОА залежно від середньодобового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Індекс KOOS, бали ($M \pm \sigma$)				
		Біль	Симптоми	Функція (повсякденне життя)	Функція (спорт)	Якість життя
1	6-SMT > 19,4, n=48	48,1 $\pm$ 9,90	54,7 $\pm$ 14,3	53,0 $\pm$ 12,1	30,7 $\pm$ 12,9	45,2 $\pm$ 11,2
2	6-SMT - 13,7-19,4, n=42	45,8 $\pm$ 13,4	49,7 $\pm$ 16,6	50,3 $\pm$ 15,5	30,5 $\pm$ 13,2	44,5 $\pm$ 15,0
3	6-SMT <13,7, n=51	41,6 $\pm$ 10,1	46,4 $\pm$ 13,4	46,3 $\pm$ 12,3	24,6 $\pm$ 11,7	39,8 $\pm$ 12,0
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p _{2,3}		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Серед обстежених хворих на ОА превалювали особи з виразними проявами захворювання за індексом KOOS (з показниками шкал нижчими 50 балів) (рис. 4.2). Найбільша частка таких осіб виявлялась серед хворих на ОА з низькими рівнями 6-SMT, однак статистично значущі міжгрупові відмінності

реєструвались лише за шкалами болю та симптомів щодо групи хворих з нормальними рівнями 6-SMT. Зокрема, частки осіб з показниками шкал болю та симптомів нижчими 50 балів серед хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну були нижчими в 1,48 та 1,72 рази, ніж серед хворих з рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну. В групі хворих на ОА з гранично зниженими рівнями екскреції 6-SMT частки хворих з показниками індексу KOOS менше 50 балів були вищими, ніж серед хворих з нормальними рівнями показника, але відмінності не сягали межі вірогідності.

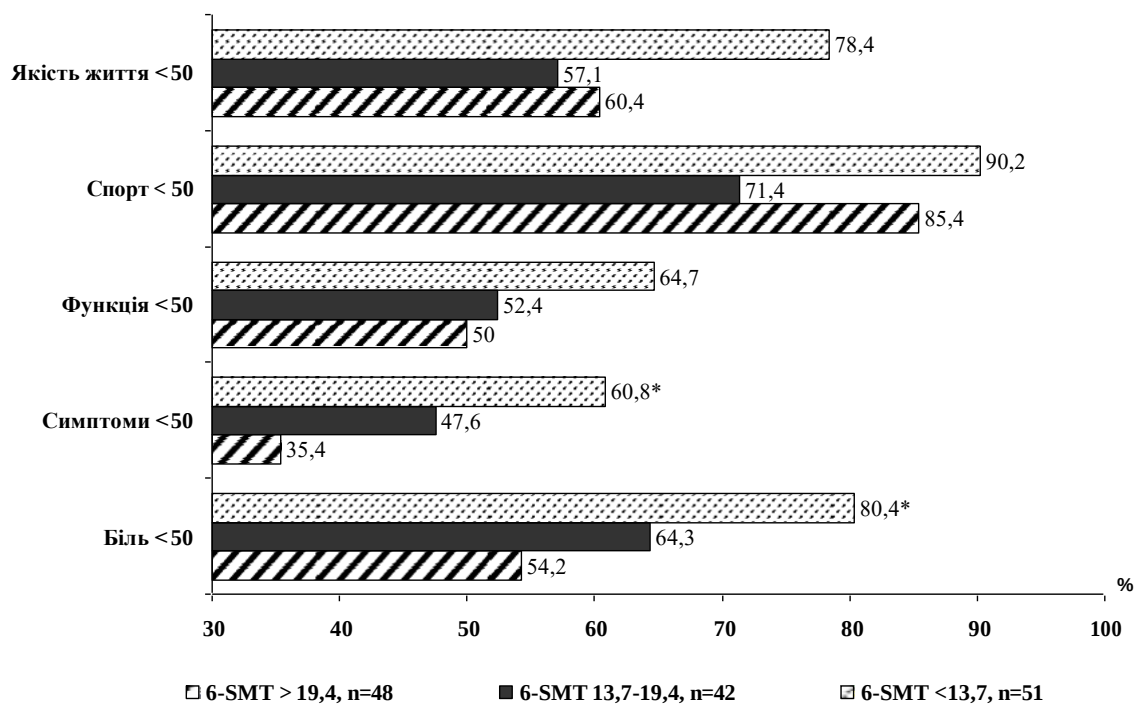


Рис. 4.2 Частота важких проявів захворювання за індексом KOOS у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну). * - $p < 0,05$ відносно групи 1; # - $p < 0,05$ відносно групи 2 (точний метод Фішера).

Оскільки у частини осіб гонартроз поєднувався з коксартрозом ми також оцінили виразність клінічних симптомів захворювання за індексом HOOS. В загальній когорті хворих на ОА показники індексу HOOS були наступними: шкала болю – $45,7 \pm 13,3$ бали, симптомів – $43,9 \pm 16,5$ бали, функція (повсякденне життя) - $47,1 \pm 14,9$ бали, функція спорт, активний

відпочинок – $33,1 \pm 14,6$ бали, якість життя – $39,6 \pm 14,2$ бали. Виявилось, що зниження рівня екскреції 6-SMT у хворих на ОА супроводжується поглибленням важкості захворювання за індексом HOOS (табл. 4.4). У хворих на ОА з низькими рівнями 6-SMT показники шкал болю, симптомів та якості життя були достовірно нижчими на 18,1; 16,4 та 20,7 %, відповідно, ніж у хворих з рівнем екскреції 6-SMT $> 19,4$ нг/мг креатиніну. У хворих з гранично зниженим рівнем екскреції 6-SMT також реєструвались достовірно нижчі (на 12,6 %) значення шкали болю, ніж у хворих з нормальним рівнем показника, показники інших шкал також були нижчими, але без статистично значущих відмінностей щодо групи 1.

Таблиця 4.4

Показники індексу HOOS у хворих на ОА залежно від середньодобового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Індекс HOOS, бали ($M \pm \sigma$)				
		Біль	Симптоми	Функція (повсякденне життя)	Функція (спорт)	Якість життя
1	6-SMT $> 19,4$, n=48	$50,9 \pm 11,2$	$48,8 \pm 15,8$	$50,5 \pm 15,8$	$35,8 \pm 12,8$	$43,0 \pm 14,9$
2	6-SMT - 13,7-19,4, n=42	$44,5 \pm 11,3$	$42,1 \pm 16,2$	$46,4 \pm 13,6$	$33,6 \pm 14,0$	$42,6 \pm 12,1$
3	6-SMT $< 13,7$, n=51	$41,7 \pm 10,2$	$40,8 \pm 16,5$	$44,5 \pm 14,6$	$30,1 \pm 16,3$	$34,1 \pm 13,7$
$p_{1,2}$		$< 0,05$	0,1	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$p_{1,3}$		$< 0,01$	$< 0,05$	0,1	0,1	$< 0,05$
$p_{2,3}$		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Оцінка загального стану здоров'я пацієнтів за допомогою індексу HAQ (Health Assessment Questionnaire) засвідчила наявність помірно важких порушень фізичних функцій. В загальній когорті індекс HAQ становив $1,29 \pm 0,36$ бали, але при розподілі хворих за рівнем екскреції 6-SMT були

виявлені певні особливості (рис. 4.3). У хворих з рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну індекс НАQ був достовірно вищим (на 18,6%), ніж у хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну. Відмінності між хворими з нормальними та гранично зниженими рівнями 6-SMT не були статистично значущими.

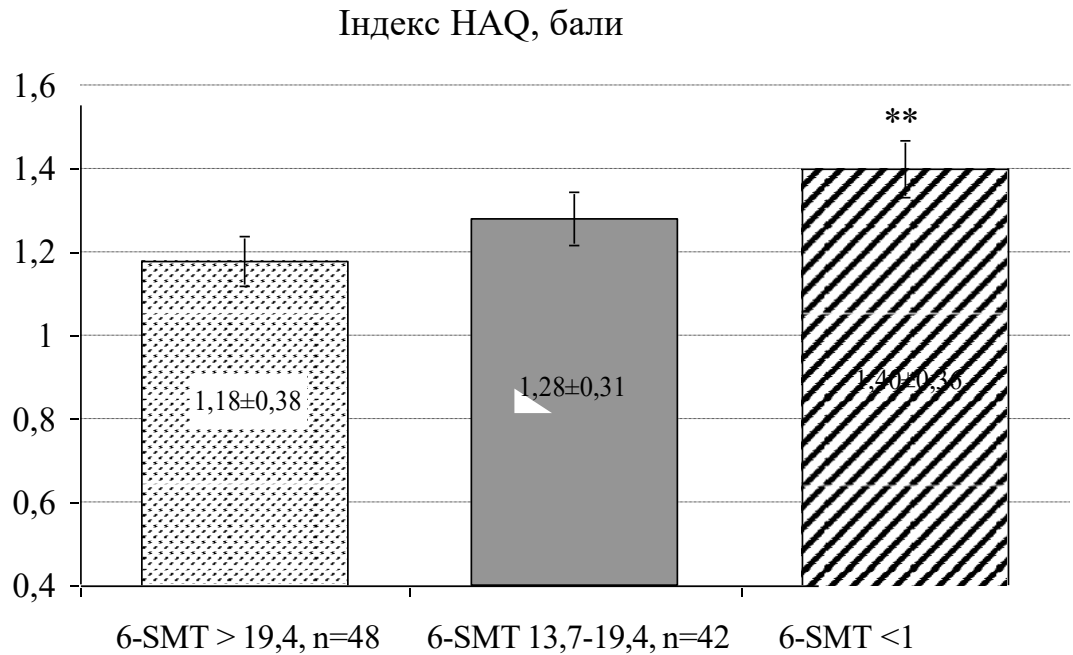


Рис. 4.3 Індекс НАQ (бали, $M \pm \sigma$) у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну). * - $p < 0,05$ відносно групи 1.

Оцінка показників якості життя у хворих на ОА за шкалою SF-36 засвідчила, що показники всіх шкал були істотно зниженими (рис. 4.4). За даними літератури, середньо-популяційні показники у практично здорових осіб в різних вікових групах зазвичай є вищими 70 балів, а сумарні показники фізичного та психічного здоров'я коливаються в межах 50 балів [105; 131]. Аналогічні показники реєструвались і у обстежених нами практично здорових осіб групи контролю (n=36). В загальній когорті пацієнтів з ОА (n=141) всі складові шкали SF-36 за середніми величинами не перевищували 50 балів, при цьому показник сумарної фізичної складової здоров'я (PCS)

становив $27,8 \pm 5,72$ [95% ДІ 19,9; 38,8], а показник сумарної психологічної складової здоров'я (MCS) – $37,2 \pm 7,45$ [95% ДІ 26,8; 51,6], відповідно. В контрольній групі показники PCS та MCS були достовірно вищими і становили $52,7 \pm 3,86$ [95% ДІ 46,4; 57,7] та $49,3 \pm 6,98$ [95% ДІ 38,1; 60,0], відповідно (критерій Мана-Уїтні, $Z > 5,0$; $p < 0,001$).

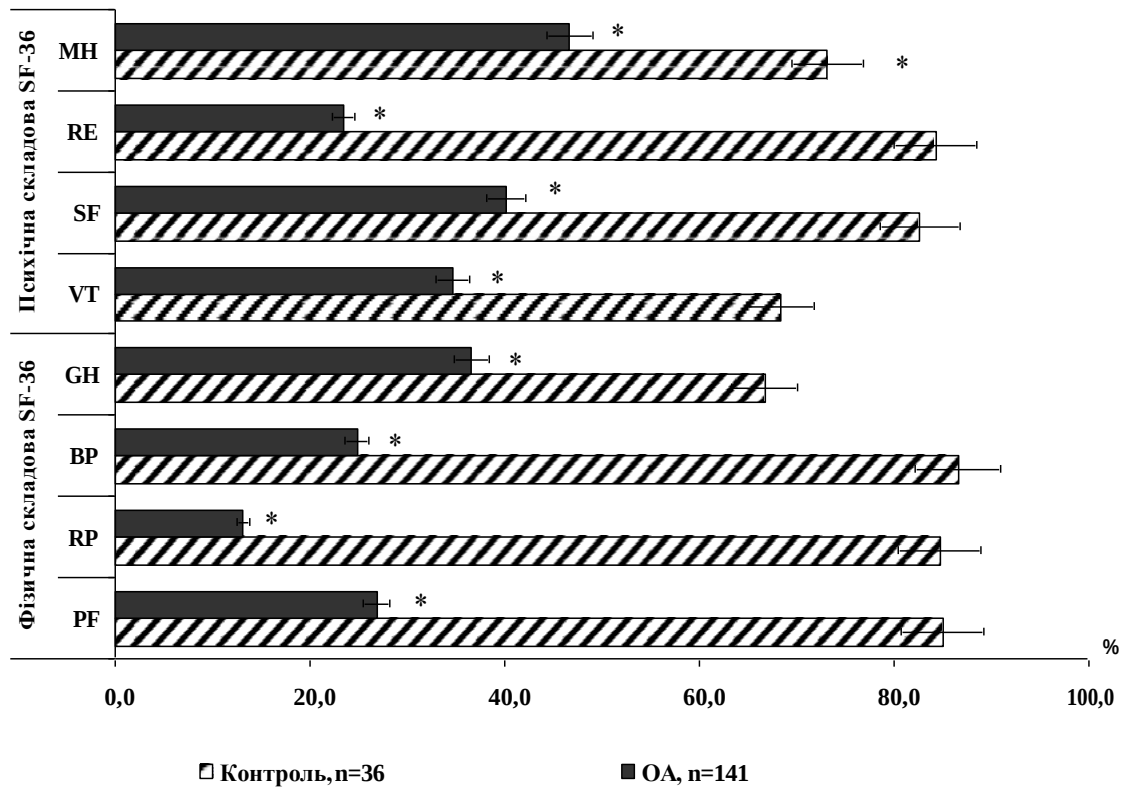


Рис. 4.4 Показники якості життя за SF-36 (бали, $M \pm \sigma$) в загальній групі хворих на ОА та у практично здорових осіб (контроль). * - $p < 0,001$ відносно групи контролю.

Встановлено, що зниження рівня екскреції 6-SMT супроводжувалось погіршенням окремих фізичних, так і психічних складових здоров'я за SF-36 у хворих на ОА (табл. 4.5). Статистично значущі відмінності виявлялись між групами хворих з низьким та нормальним рівнями екскреції 6-SMT за складовою фізичного здоров'я - PF (Physical Functioning), яка характеризує ступінь, при якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень, а також складовими психічного здоров'я – SF (Social Functioning), що

відображає вплив фізичного та емоційного стану на соціальну активність, та МН (Mental Health), що оцінює настрій та особливості психоемоційного стану (наявність позитивних емоцій, депресії чи тривоги). Так, у хворих з рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну показники PF, SF та МН були достовірно нижчими на 29,5; 17,4 та 14,5%, ніж у хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну.

Таблиця 4.5

Показники якості життя за шкалою SF-36 у хворих на ОА залежно від
залежно від рівня екскреції 6-SMT ($M \pm \sigma$)

Групи хворих		Фізична складова SF-36				Психічна складова SF-36				PCS	MCS
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH		
Розподіл за рівнем екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну)											
1	> 19,4, n=48	30,8 ±16,5	15,1 ±22,3	27,1 ±12,8	36,7 ±14,9	36,4 ±12,1	43,0 ±15,5	28,5 ±32,3	49,0 ±13,2	28,3 ±5,86	38,7 ±6,71
2	13,7-19,4, n=42	28,6 ±19,1	13,1 ±25,4	25,2 ±11,9	39,7 ± 16,6	36,4 ±13,1	42,6 ±20,5	25,4 ±34,4	49,8 ±15,9	28,1 ±5,83	38,5 ±7,28
3	<13,7, n=51	21,7 ±18,9	11,3 ±23,1	22,5 ±16,0	33,9 ±14,3	31,8 ±12,2	35,5 ±20,7	17,0 ±31,5	41,9 ±14,2	27,1 ±5,59	34,8 ±7,71
p _{2,1}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{3,1}		<0,05	>0,05	0,1	>0,05	0,1	<0,05	0,1	<0,05	>0,05	<0,05
p _{3,2}		0,1	>0,05	>0,05	>0,05	0,1	0,1	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Показники BP (Bodily Pain), VT (Vitality), RE (Role-Emotional), що відображають вплив больового синдрому на повсякденну діяльність; життєву активність та емоційний стан, відповідно, зі зниженням екскреції 6-SMT знижувались на рівні тенденції ($p=0,1$). Показники RP (Role-Physical Functioning) та GH (General Health), що характеризують вплив фізичного стану на повсякденну діяльність, погляд на стан здоров'я та перспективи лікування, не виявляли статистично значущих міжгрупових відмінностей. За цих умов, показники сумарної фізичної складової здоров'я (PCS) в групах

хворих з різним рівнем екскреції 6-SMT суттєво не відрізнялись. В той же час показники сумарної психологічної складової здоров'я (MCS) SF-36 у хворих з нормальним та гранично зниженим рівнем 6-SMT були достовірно вищими (на 11,2 та 10,6%), ніж у хворих з низьким рівнем 6-SMT.

Порушення сну є одним із вагомих чинників погіршення якості життя, що досить часто виявляється у хворих на ОА. В загальній когорті обстежених нами пацієнтів було виявлено лише 24,1% (34) осіб з оцінкою > 21 бали, що свідчить про відсутність розладів сну, в той час як у 18,4% (26) осіб виявлялись граничні розлади нічного сну (оцінка 19-21 бали), а у 57,4% (81) – виразна інсомнія (оцінка <19 балів).

Аналіз якості нічного сну у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT засвідчив статистично значущі міжгрупові відмінності (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Бальна оцінка суб'єктивних характеристик нічного сну у хворих на ОА
залежно від середньодобового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Анкета оцінки нічного сну, бали			
		M±σ	> 21 бали, n (%)	19-21 бали, n (%)	<19 бали, n (%)
1	6-SMT > 19,4, n=48	19,2±4,73	22 (45,8%)	9 (18,8%)	17 (35,4%)
2	6-SMT - 13,7- 19,4, n=42	17,1±4,38	10 (23,8%)	9 (21,4%)	23 (54,8%)
3	6-SMT <13,7, n=51	15,5±2,82	2 (3,9%)	8 (15,7%)	41 (80,4%)
p _{1,2}		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
p _{2,3}		<0,05	<0,01	>0,05	<0,01

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Зокрема, у хворих з нормальними рівнями екскреції 6-SMT оцінка якості нічного сну за середніми величинами була достовірно вищою на 12,3 та 23,9%, ніж серед хворих з гранично зниженими та низькими показниками. Виявилось, що серед хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну частка

осіб без розладів сну була достовірно вищою, ніж серед хворих з рівнем 6-SMT – 13,7-19,4 нг/мг креатиніну та <13,7 нг/мг креатиніну (45,8 % проти 23,8% та 3,9%, відповідно). Натомість, серед пацієнтів з низькими рівнями 6-SMT частка осіб з інсомнією достовірно перевищувала таку серед хворих з нормальними та гранично зниженими показниками в 2,27 та 1,47 рази, відповідно.

Таким чином, при зниженні середньодобової екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну у хворих на ОА багаторазово підвищувались шанси виникнення інсомнії (ВШ 7,8; 95% ДІ 3,01-18,6) порівняно із хворими з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну. Розлади нічного сну, як правило, поєднуються з формуванням денної сонливості. Серед обстежених хворих на ОА було виявлено 29,8% (42) осіб з оцінкою Epworth ≤ 5 бали, що свідчить про відсутність денної сонливості, в той час як у 27,0% (38) осіб виявлялась незначна сонливість вдень (оцінка 6-10 бали), а у 43,3% (61) – підвищену потребу у сні (оцінка <19 балів).

Аналіз денної сонливості у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT виявив статистично значущі міжгрупові відмінності (табл. 4.7). Так, оцінка Epworth за середніми величинами у хворих з гранично зниженими та низькими показниками була достовірно вищою на 25,8 та 35,5%, ніж серед хворих з нормальними рівнями екскреції 6-SMT.

Виявилось, що серед хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну частка осіб без денної сонливості була достовірно вищою (в 1,8 та 3,0 рази), ніж серед хворих з рівнем 6-SMT – 13,7-19,4 нг/мг креатиніну та <13,7 нг/мг креатиніну, відповідно. Натомість, серед пацієнтів з низькими рівнями 6-SMT частка осіб з підвищеною потребою у сні достовірно перевищувала таку серед хворих з нормальними показниками в 1,75 рази, відповідно. Отже, при зниженні середньодобової екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну у хворих на ОА достовірно підвищувались шанси розвитку сонливості вдень (ВШ 2,68; 95% ДІ 1,18-6,10) порівняно із хворими з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну.

Таблиця 4.7

Характеристика денної сонливості за шкалою Epworth у хворих на ОА
залежно від середньодобового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Шкала Epworth оцінки денної сонливості, бали			
		M±σ	≤ 5 бали, n (%)	6-10 бали, n (%)	>10 бали, n (%)
1	6-SMT > 19,4, n=48	8,19±4,47	23 (47,9%)	10 (20,8%)	15 (31,3%)
2	6-SMT - 13,7- 19,4, n=42	10,3±5,17	11 (26,2%)	13 (31,0%)	18 (42,9%)
3	6-SMT <13,7, n=51	11,1±4,17	8 (15,7%)	15 (29,4%)	28 (54,9%)
p _{1,2}		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,001	<0,01	>0,05	<0,05
p _{2,3}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Як відомо, у хворих на ОА досить часто формуються зміни психоемоційної сфери, зокрема депресивні розлади. Серед обстежених хворих на було виявлено 34,0% (48) осіб з показниками шкали депресії Бека ≤ 13 бали, що свідчить про відсутність депресивних розладів, у 36,9% (52) осіб виявлялись ознаки легкої депресії (оцінка 14-19 бали), а у 29,1% (41) – помірна депресія (оцінка >19 балів). Хворих з тяжкою депресією (29-63 бали за шкалою Бека) в дослідження не включали.

При розподілі хворих на ОА за рівнем екскреції 6-SMT (табл. 4.8) виявилось, що у осіб з низькими рівнями 6-SMT показники шкали Бека за середніми величинами є достовірно вищими (на 14,6%), ніж у хворих з нормальними рівнями показника. Серед хворих з низькими рівнями 6-SMT частка осіб з показниками шкали Бека > 19 балів була майже вдвічі вищою, ніж серед хворих з нормальними рівнями 6-SMT. Зауважимо, що статистично значущих відмінностей щодо показників шкали Бека в групі хворих з ОА з гранично зниженими рівнями 6-SMT щодо інших груп не спостерігалось. Отже, при зниженні екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну у хворих на ОА

достовірно підвищувались шанси депресивних розладів (ВШ 2,57; 95% ДІ 1,02-6,46) порівняно із хворими з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну.

Таким чином, зниження продукції мелатоніну у хворих на ОА супроводжується поглибленнями клінічних симптомів захворювання, погіршенням якості життя, депресивними змінами у психоемоційній сфері.

Таблиця 4.8

Показники шкали депресії Бека у хворих на ОА залежно
від середньодобового рівня екскреції 6-SMT

Характеристика групи		Шкала депресії Бека, бали			
		M±σ	≤ 13 бали, n (%)	14-19 бали, n (%)	>19 бали, n (%)
1	6-SMT > 19,4, n=48	15,1±5,00	21 (43,8%)	18 (37,5%)	9 (18,8%)
2	6-SMT - 13,7-19,4, n=42	16,3±6,09	14 (33,3%)	15 (35,7%)	13 (31,0%)
3	6-SMT <13,7, n=51	17,3±5,70	13 (25,5%)	19 (37,3%)	19 (37,3%)
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,05	0,06	>0,05	<0,05
p _{2,3}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Рівень екскреції 6-SMT наведено у нг/мг креатиніну.

Однак, найбільш тісно зміни профілю екскреції 6-SMT у хворих на ОА асоціюються з порушеннями сну. Зауважимо, що група хворих з гранично зниженими рівнями екскреції 6-SMT достовірно вирізнялась від груп з нормальними та низькими рівнями 6-SMT лише за показниками анкети нічного сну та шкали денної сонливості Epworth. Відмінності за клінічними симптомами гонартрозу (за індексами WOMAC, KOOS, HOOS) виявлялись лише при формуванні значного дефіциту мелатоніну у хворих на ОА.

4.2 Клінічні особливості та показники якості життя хворих на остеоартроз з нормальними та аберантними рівнями галектину-3 в сироватці крові

На наступному етапі ми оцінили клінічні особливості хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 в сироватці крові, який не виявляв циркадіанного характеру і достовірно прямо корелював з маркерами деструкції суглобового хряща (рівнем COMP та ІЛ-1 β в сироватці крові). Хворі на ОА відповідно до рівнів галектину-3 були розподілені на три групи: в групу 1 (n=35) увійшли особи з умовно нормальним рівнем показника – нижчим 12,1 нг/мл (менше 75-го перцентилу групи контролю), в групу 2 (n=44) – з гранично підвищеним рівнем – 12,1-15,8 нг/мл (в інтервалі від 75-го до 95-го перцентилу групи контролю) та в групу 3 (n=62) – з високим рівнем – більше 15,8 нг/мл (вище 95-го перцентилу групи контролю).

Спочатку ми проаналізували клінічні показники тяжкості гонартрозу за альгофункціональним індексом Лекена в групах хворих на ОА з аберантними та нормальними рівнями галектину-3. Результати наших досліджень показали, що у хворих на ОА підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові супроводжується підвищенням тяжкості гонартрозу (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Індекс Лекена у хворих на ОА залежно від сироваткового рівня галектину-3

Характеристика групи		Індекс Лекена, бали (M $\pm$ σ)	
		M $\pm$ σ	> 14 балів, n (%)
1	Галектин-3 < 12,1, n=35	11,7 $\pm$ 4,15	10 (28,6%)
2	Галектин-3 12,1-15,8, n=44	16,0 $\pm$ 3,38	28 (63,6%)
3	Галектин-3 > 15,8, n=62	18,7 $\pm$ 2,46	59 (95,2%)
p _{1,2}		<0,001	<0,01
p _{1,3}		<0,001	<0,001
p _{2,3}		<0,001	<0,01

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

Так, у хворих на ОА з нормальним рівнем галектину-3 ($< 12,1$ нг/мл) індекс Лекена становив $11,7 \pm 4,15$ бали. У хворих на ОА з гранично підвищеним та високим рівнем галектину-3 в сироватці крові індекс Лекена був достовірно вищим на 36,8% та 59,8% ($p < 0,001$), ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3.

Також у хворих з гранично підвищеним рівнем галектину-3 індекс Лекена був достовірно нижчим на 14,4%, ніж у хворих з високим рівнем показника, але вищими на 36,7%, ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3. Частка осіб з індексом Лекена > 14 балів серед хворих на ОА з високим рівнем галектину-3 сягала 95,2% і була достовірно вищою (в 3,32 та 1,50 рази), ніж серед хворих з нормальним та гранично підвищеним рівнем показника.

Встановлено, що підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові у хворих на ОА асоціювалось з істотним збільшенням виразності больового синдрому, скутості та зниженням фізичної активності за індексом WOMAC (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники індексу WOMAC у хворих на ОА залежно від сироваткового рівня галектину-3

Характеристика групи		Індекс WOMAC, бали ($M \pm \sigma$)			
		Біль	Симптоми + скутість	Фізична активність	Сумарний
1	Галектин-3 $< 12,1$, $n=35$	$39,8 \pm 16,1$	$43,2 \pm 18,6$	$37,4 \pm 17,5$	$40,2 \pm 15,8$
2	Галектин-3 $12,1-15,8$, $n=44$	$48,7 \pm 15,5$	$53,8 \pm 21,7$	$49,6 \pm 18,5$	$50,7 \pm 16,6$
3	Галектин-3 $> 15,8$, $n=62$	$57,3 \pm 12,6$	$63,2 \pm 16,1$	$61,3 \pm 14,2$	$60,6 \pm 12,1$
$p_{1,2}$		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
$p_{1,3}$		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
$p_{2,3}$		$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

Найбільш суттєві відмінності спостерігались між хворими з нормальними та високими рівнями галектину-3 в сироватці крові. Зокрема, у

хворих з рівнем галектину-3 $< 12,1$ нг/мл показники шкал болю, скутості, фізичної активності індексу WOMAC були достовірно нижчими на 30,5; 31,6; 39,0%, відповідно, ніж у хворих з рівнем галектину-3 $> 15,8$ нг/мл. Виявилось, що у хворих з гранично підвищеним рівнем галектину-3 (12,1-15,8 нг/мл) показники шкал болю, скутості, фізичної активності були достовірно вищими на 15,0; 14,9; 19,1%, ніж у хворих з нормальним рівнем показниками, але достовірно нижчими на 15,0; 14,9; 19,1%, ніж у хворих з високим рівнем галектину-3

В цілому, сумарний WOMAC у хворих з високим рівнем галектину-3 був більшим на 50,8 та 12,5%, ніж у хворих з нормальним та гранично підвищеним рівнем показника. Отже, навіть граничні зміни продукції галектину-3 супроводжуються збільшенням важкості клінічних проявів ОА за індексом WOMAC.

Виявилось, що серед хворих з аберантними рівнями галектину-3 превалюють особи з високими значеннями індексу WOMAC (рис. 4.5).

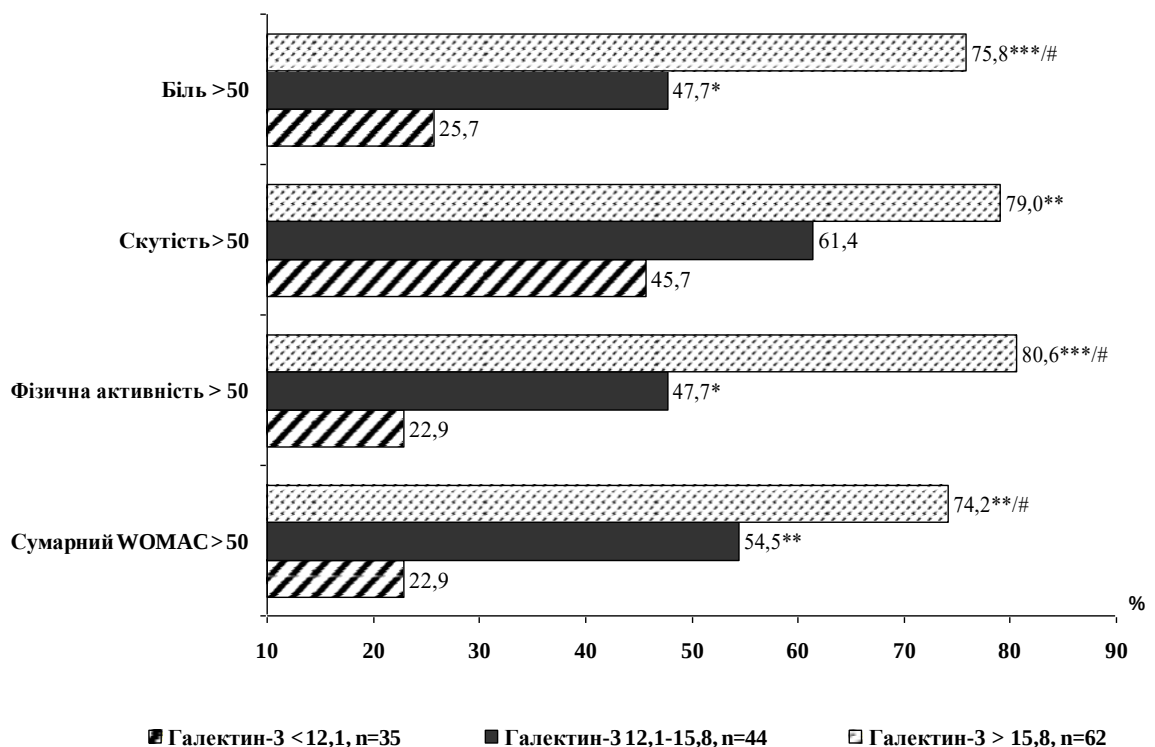


Рис. 4.5 Частота важких проявів захворювання за індексом WOMAC у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 (нг/мл). * / ** / *** - $p < 0,05$ / $< 0,01$ / $< 0,001$ відносно групи 1; # - $p < 0,05$ відносно групи 2 (точний метод Фішера).

Серед хворих на ОА з рівнем галектину-3 $> 15,8$ нг/мл виявлялось 46 (74,2 %) осіб з сумарним індексом WOMAC > 50 балів, в той час як серед хворих з рівнем галектину-3 $< 12,1$ нг/мл виявлено 8 (22,9 %) таких осіб, а також хворих з рівнем галектину-3 12,1-15,8 нг/мл - 24 (54,5%) осіб, що було достовірно нижчим в 3,24 та 1,36 рази, відповідно. Аналогічні закономірності спостерігались і при аналізі часток хворих за показниками окремих шкал WOMAC > 50 балів, при цьому найбільш суттєві відмінності між групами були виявлені за шкалами болю та фізичної активності. У хворих з високим рівнем галектину-3 частка осіб з показниками шкал болю, скутості та фізичної активності понад 50 балів була в 2,95; 1,73 та 3,52 рази вищою, ніж серед хворих з нормальним рівнем галектину-3. У хворих з гранично підвищеним рівнем галектину-3 частка осіб з показниками шкал болю та скутості > 50 балів була достовірно вищою в 1,85 та 2,11 рази, ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3, але в 1,59 та 1,69 рази нижчою, ніж у хворих з високим рівнем показника.

Таблиця 4.11

Показники індексу KOOS у хворих на ОА залежно від рівня
галектину-3 в сироватці крові

Характеристика групи		Індекс KOOS, бали ($M \pm \sigma$)				
		Біль	Симптоми	Функція (повсякденне життя)	Функція (спорт, активний відпочинок)	Якість життя
1	Галектин-3 $< 12,1$, n=35	51,2 $\pm$ 12,9	57,4 $\pm$ 14,9	56,1 $\pm$ 15,5	34,6 $\pm$ 14,3	49,2 $\pm$ 12,2
2	Галектин-3 12,1-15,8, n=44	44,9 $\pm$ 11,3	52,3 $\pm$ 13,7	51,1 $\pm$ 12,3	27,4 $\pm$ 11,7	42,5 $\pm$ 12,1
3	Галектин-3 $> 15,8$, n=62	41,7 $\pm$ 8,97	44,7 $\pm$ 14,0	45,2 $\pm$ 11,5	25,7 $\pm$ 11,7	39,9 $\pm$ 37,5
$p_{1,2}$		$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
$p_{1,3}$		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,001$
$p_{2,3}$		$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

Аналіз показників індексу KOOS також засвідчив, що у хворих на ОА з аберантними рівнями галектину-3 посилюється виразність больового синдрому, погіршуються функціональні можливості та знижується якість життя (табл. 4.11). У хворих з рівнем галектину-3 $> 15,8$ нг/мл показники шкал болю, симптомів, функції - повсякденне життя, функції – спорт, активний відпочинок та якість життя були достовірно нижчими на 18,6; 22,1; 19,4; 25,7 та 18,9%, ніж у хворих з рівнем галектину-3 $< 12,1$ нг/мл. У хворих з рівнем галектину-3 12,1-15,8 нг/мл показники шкал болю, спорту та якості життя були нижчими на 12,3; 20,8; 13,6%, ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3.

Серед хворих на ОА з аберантними рівнями галектину-3 в сироватці крові превалювали особи виразними проявами захворювання за індексом KOOS (з показниками шкал нижчими 50 балів) (рис. 4.6).

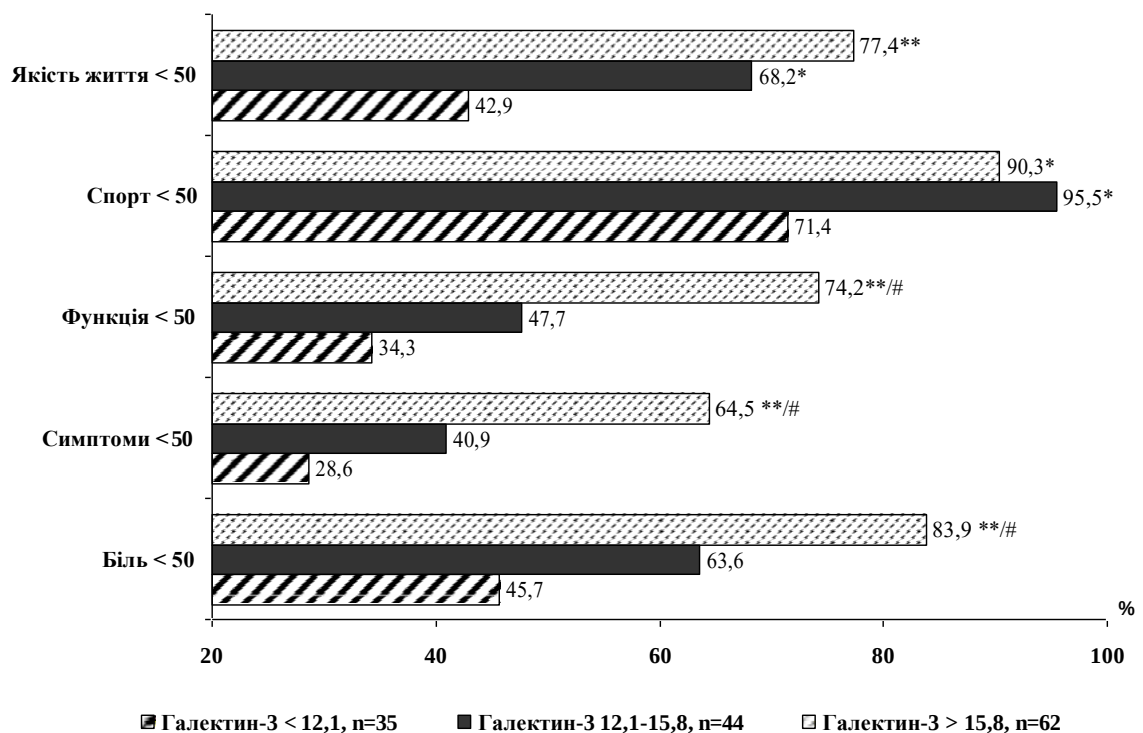


Рис. 4.6 Частота важких проявів захворювання за індексом KOOS у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 (нг/мл). * / ** - $p < 0,05$ / $< 0,01$ відносно групи 1; # - $p < 0,05$ відносно групи 2 (точний метод Фішера).

Найбільша частка таких осіб виявлялась серед хворих на ОА з високими рівнями галектину-3. Зокрема, частки осіб з показниками шкал болю, симптомів, функції, спорту та якості життя нижчими 50 балів серед хворих з рівнем галектину-3 $> 15,8$ нг/мл були більшими в 1,84; 2,26; 2,16; 1,26 та 1,80 рази, ніж серед хворих з рівнем галектину-3 $< 12,1$ нг/мл. В групі хворих на ОА з гранично підвищеними рівнями галектину-3 частки хворих з показниками індексу KOOS менше 50 балів (шкали болю, симптомів, функції) були достовірно нижчими в 1,32; 1,58; 1,56 рази, ніж серед хворих з високими рівнями галектину-3, але за шкалами спорту та якості життя міжгрупові відмінності не сягали межі вірогідності.

Дослідження клінічних симптомів захворювання за індексом HOOS засвідчило статистично значущі відмінності у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Показники індексу HOOS у хворих на ОА залежно від сироваткового рівня галектину-3

Характеристика групи		Індекс HOOS, бали ($M \pm \sigma$)				
		Біль	Симптоми	Функція (повсякденне життя)	Функція (спорт, активний відпочинок)	Якість життя
1	Галектин-3 $< 12,1$, n=35	52,2 $\pm$ 12,7	51,7 $\pm$ 16,8	55,7 $\pm$ 14,5	39,6 $\pm$ 14,8	44,8 $\pm$ 15,0
2	Галектин-3 12,1-15,8, n=44	46,0 $\pm$ 11,9	46,8 $\pm$ 15,8	48,8 $\pm$ 13,5	34,1 $\pm$ 13,8	40,5 $\pm$ 16,1
3	Галектин-3 $> 15,8$, n=62	41,3 $\pm$ 13,0	37,4 $\pm$ 14,3	40,8 $\pm$ 13,1	28,7 $\pm$ 13,7	36,1 $\pm$ 11,2
$p_{1,2}$		$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$	0,1	$>0,05$
$p_{1,3}$		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$
$p_{2,3}$		$<0,05$	$<0,05$	$<0,05$	0,1	$>0,05$

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

У хворих на ОА з високими рівнями галектину-3 показники шкал болю, симптомів, функції (повсякденне життя), спорту та якості життя були достовірно нижчими на 20,9; 27,5; 26,7 та 19,4%, відповідно, ніж у хворих з низькими рівнями галектину-3. У хворих з гранично підвищеним рівнем галектину-3 реєструвались достовірно більші значення шкал болю, симптомів та функції (на 11,4; 25,1 та 19,6%), ніж у хворих з високим рівнем галектину-3. Також у хворих з гранично підвищеним рівнем галектину-3 показники шкали болю та функції виявились достовірно нижчими на 11,8 та 12,4%, ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3.

Оцінка загального стану здоров'я пацієнтів за допомогою індексу НАQ засвідчила поглиблення порушень фізичних функцій у хворих на ОА при зростанні рівня галектину-3 в сироватці крові (рис. 4.7).

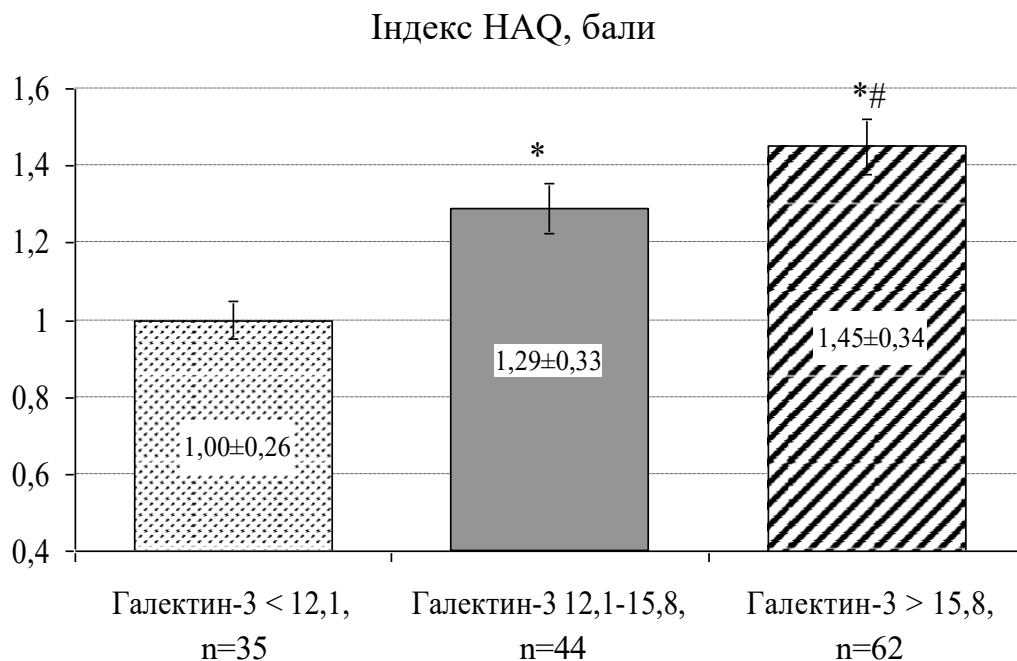


Рис. 4.7 Індекс НАQ (бали, $M \pm \sigma$) у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 в сироватці крові (нг/мл). * - $p < 0,001$ відносно групи 1; # - $p < 0,05$ відносно групи 2.

У хворих з рівнем галектину-3 > 15,8 нг/мл індекс НАQ був достовірно вищим на 45,0%, ніж у хворих з рівнем галектину-3 < 12,1 нг/мл, а також

вищим на 12,4%, ніж у хворих з рівнем галектину-3 12,1-15,8 нг/мл. Також у хворих з гранично підвищеним рівнем галектину-3 індекс HAQ був достовірно вищим на 29,0%, ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3. Отримані результати щодо індексу HAQ узгоджуються оцінкою фізичних функцій хворих на ОА з нормальними та аберантними рівнями галектину-3 за відповідними шкалами індексу WOMAC та KOOS.

Встановлено, що підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові асоціювалось погіршенням окремих фізичних, так і психічних складових здоров'я за SF-36 у хворих на ОА (табл. 4.13). Статистично значущі відмінності виявлялись між групами хворих з високим та нормальним рівнями галектину-3 за всіма складовими фізичного та психічного здоров'я. Зокрема, у хворих з рівнем галектину-3 в сироватці крові < 12,1 нг/мл складові фізичного здоров'я PF, RP, BP та GH були вищими в 2,21; 3,86; 1,59, 1,39 рази, а складові психічного здоров'я VT, SF, RE та MH - вищими в 1,41; 1,35; 2,37 та 1,22 рази, ніж у хворих з рівнем галектину-3 > 15,8 нг/мл.

Таблиця 4.13

Показники якості життя за шкалою SF-36 у хворих на ОА
залежно від сироваткового рівня галектину-3 ($M \pm \sigma$)

Групи хворих		Фізична складова SF-36				Психічна складова SF-36				PCS	MCS
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH		
Розподіл за рівнем галектину-3 в крові (нг/мл)											
1	< 12,1, n=35	42,1 ±19,0	25,0 ±32,1	33,0 ±12,9	45,9 ±15,1	42,7 ±12,8	48,6 ±17,1	33,3 ±34,3	51,8 ±14,4	32,8 ±5,99	39,5 ±7,42
2	12,1-15,8, n=44	25,8 ±17,0	13,1 ±21,2	24,2 ±14,0	34,1 ±14,0	34,7 ±11,9	39,5 ±19,1	28,8 ±36,4	48,7 ±14,7	26,8 ±5,41	38,5 ±7,87
3	> 15,8, n=62	19,0 ±13,5	6,45 ±15,6	20,7 ±12,3	33,1 ±14,3	30,2 ±10,7	35,9 ±19,1	14,0 ±26,7	42,3 ±14,0	25,8 ±3,95	34,9 ±6,59
p _{2,1}		<0,001	0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p _{3,1}		<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,01	<0,001	<0,01
p _{3,2}		<0,05	0,1	>0,05	>0,05	0,1	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

За цих умов, показники сумарної фізичної складової здоров'я (PCS) в групах хворих з гранично підвищеним та високим рівнем галектину-3 були достовірно нижчими в 1,22 та 1,27 рази, ніж у хворих з нормальним рівнем показника. Показники сумарної психологічної складової здоров'я (MCS) були достовірно нижчими (в 1,13 рази) лише у хворих з високим рівнем галектину-3 відносно хворих з нормальним рівнем показника.

Аналіз якості нічного та денного сну у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 засвідчив невеликі міжгрупові відмінності (табл. 4.14, 4.15). Так, у хворих з нормальними рівнями галектину-3 оцінка якості нічного сну за середніми величинами була достовірно вищою на 11,5%, ніж у хворих з високим рівнем галектину-3. Виявилось, що серед хворих з рівнем галектину-3 < 12,1 нг/мл частка осіб без розладів сну була достовірно вищою в 2,56 рази, ніж серед хворих з рівнем галектину-3 > 15,8 нг/мл (37,1 проти 14,5%, відповідно), а також спостерігалось невірогідне зменшення частки осіб з інсомнією. В групах хворих з високими та нормальними рівнями галектину-3 не виявлялось статистично значущих відмінностей щодо осіб з гранично підвищеними рівнями галектину-3.

Таблиця 4.14

Характеристика якості нічного сну у хворих на ОА
залежно від сироваткового рівня галектину-3

Характеристика групи		Анкета оцінки нічного сну, бали			
		M±σ	> 21 бали, n (%)	19-21 бали, n (%)	<19 бали, n (%)
1	Галектин-3 < 12,1, n=35	18,3±4,75	13 (37,1%)	4 (11,5%)	18 (51,4%)
2	Галектин-3 12,1-15,8, n=44	17,5±4,41	12 (27,3%)	9 (20,4%)	23 (52,3%)
3	Галектин-3 > 15,8, n=62	16,4±3,82	9 (14,5%)	13 (21,0%)	40 (64,5%)
p _{1,2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{1,3}		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p _{2,3}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

Таблиця 4.15

Характеристика денної сонливості за шкалою Epworth у хворих на ОА
залежно від сироваткового рівня галектину-3

Характеристика групи		Шкала Epworth оцінки денної сонливості, бали			
		$M \pm \sigma$	≤ 5 бали, n (%)	6-10 бали, n (%)	>10 бали, n (%)
1	Галектин-3 $< 12,1$, n=35	9,23 $\pm$ 4,99	12 (34,3%)	12 (34,3%)	11 (31,4%)
2	Галектин-3 12,1-15,8, n=44	9,73 $\pm$ 4,48	15 (34,1%)	9 (20,5%)	20 (45,5%)
3	Галектин-3 $> 15,8$, n=62	10,3 $\pm$ 4,47	15 (24,2%)	17 (27,4%)	30 (48,4%)
$p_{1,2}$		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
$p_{1,3}$		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
$p_{2,3}$		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

Аналіз шансових відношень підтвердив, що у хворих на ОА за наявності нормального рівня галектину-3 шанси погіршення нічного сну є нижчими, ніж у хворих з високим рівнем галектину-3 (ВШ 0,29; 95% ДІ 0,11-0,77). Оцінка денної сонливості у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 не виявила статистично значущих міжгрупових відмінностей. Так, оцінка Epworth за середніми величинами у хворих з нормальними, гранично підвищеним та високими показниками була практично співставною – 9,23; 9,73 та 10,3 бали.

Аналіз показників шкали депресії Бека у хворих на ОА засвідчив, що підвищення рівня галектину-3 в крові асоціюється з помірним посиленням депресивних розладів (табл. 4.16). Так, у хворих з рівнем галектину-3 $> 15,8$ мг/мл показник шкали Бека був достовірно вищим на 17,9%, а частка осіб без депресивних розладів – вдвічі меншою, ніж у хворих з нормальними рівнями показника. Слід відзначити, що суттєвих відмінностей щодо показників депресії за шкалою Бека у хворих з гранично підвищеними рівнем галектину-3 по відношенню до груп з нормальним та високим рівнем показника не виявлялось.

Таблиця 4.16

Показники шкали депресії Бека у хворих на ОА залежно
від сироваткового рівня галектину-3

Характеристика групи		Шкала депресії Бека, бали			
		$M \pm \sigma$	≤ 13 бали, n (%)	14-19 бали, n (%)	>19 бали, n (%)
1	Галектин-3 $< 12,1$, n=35	$14,5 \pm 5,87$	17 (48,6%)	12 (34,3%)	6 (17,1%)
2	Галектин-3 12,1-15,8, n=44	$16,4 \pm 5,89$	16 (36,4%)	13 (29,5%)	15 (34,1%)
3	Галектин-3 $> 15,8$, n=62	$17,1 \pm 5,16$	15 (24,2%)	27 (43,5%)	20 (32,3%)
$p_{1,2}$		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
$p_{1,3}$		$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
$p_{2,3}$		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примітка. Рівень галектину-3 в сироватці крові наведено у нг/мл.

Резюме. Таким чином, у хворих на ОА зниження рівня екскреції 6-SMT з сечею та підвищення рівня галектину-3 супроводжуються підвищенням клінічної важкості захворювання та погіршенням якості життя. У хворих з низьким рівнем екскреції 6-SMT ($<13,7$ нг/мг креатиніну) індекси Лекена та WOMAC є вищими, індекси KOOS та HOOS, відповідно, нижчими (в 1,2-1,3 рази), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT ($> 19,4$ нг/мг креатиніну). Серед хворих з низьким рівнем 6-SMT превалюють особи з високими значеннями шкал болю, фізичної активності та сумарного індексу WOMAC (> 50 балів) та низькими значеннями індексу KOOS (< 50 балів), а серед хворих з рівнем 6-SMT $> 19,4$ нг/мг креатиніну частки таких осіб є нижчими (в 1,5-1,7 рази, $p < 0,05$). У хворих з низькою екскрецією 6-SMT виявлялись більш високі значення індексу HAQ, нижчі показники якості життя за SF-36, ніж у хворих з нормальною екскрецією 6-SMT. У хворих з нормальним рівнем 6-SMT рівень сумарної психологічної складової здоров'я SF-36 (MCS) був вищим (на 11,2 %, $p < 0,05$), ніж у хворих з низьким рівнем 6-SMT, а рівні сумарної фізичної складової здоров'я (PCS) не відрізнялись.

Найбільш значущі відмінності між хворими з нормальними, гранично зниженими та низькими рівнями екскреції 6-SMT виявлялись за показниками якості нічного сну та денної сонливості за шкалою Epworth. Серед пацієнтів з низькими рівнями 6-SMT частка осіб з інсомнією перевищувала таку серед хворих з нормальними та гранично зниженими показниками в 2,27 та 1,47 рази ($p < 0,001$; $p < 0,05$), відповідно. При зниженні екскреції 6-SMT $< 13,7$ нг/мг креатиніну у хворих на ОА багаторазово підвищувались шанси виникнення інсомнії (ВШ 7,8; 95% ДІ 3,01-18,6) та сонливості вдень (ВШ 2,68; 95% ДІ 1,18-6,10) порівняно із хворими з рівнем 6-SMT $> 19,4$ нг/мг креатиніну. Також у хворих на ОА з низькою екскрецією 6-SMT $< 13,7$ нг/мг креатиніну частіше виявлялись депресивні розлади (ВШ 2,57; 95% ДІ 1,02-6,46), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT. У хворих на ОА середньодобова екскреція 6-SMT достовірно корелювала з сумарним індексом WOMAC ($r = -0,28$; $p < 0,01$), сумарною психічною складовою здоров'я (MCS) SF-36 та шкалою Epworth ($r = 0,23$; $-0,25$; $p < 0,01$), й найбільш тісно асоціювалась з розладами нічного сну ($r = 0,36$; $p < 0,001$) [8, 11, 14].

Підвищення рівня галектину-3 у хворих на ОА супроводжувалось значним погіршенням клінічної симптоматики, фізичної складової якості життя і практично впливало на показники якості сну. У хворих на ОА з аберантними рівнями галектину-3 індекси Лекена, WOMAC, HAQ були вищими, а індекси KOOS та HOOS, відповідно, нижчими (в 1,4-1,6 рази), ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3. У хворих з аберантними рівням галектину-3 істотно зростали шанси підвищення клінічної тяжкості ОА вище 50 балів за сумарним індексом WOMAC (ВШ 5,76; 95% ДІ 2,42-13,7), і особливо зростали шанси посилення больового синдрому (ВШ 8,47; 95% ДІ 3,58-20,1). Зростали й шанси посилення болю (нижче 50 балів) за індексом KOOS (ВШ 3,59; 95% ДІ 1,63-7,90). У хворих з високими та гранично високими рівнями галектину-3 показники PCS SF-36 були нижчими (в 1,2-1,3 рази, $p < 0,05$), ніж у осіб з нормальним рівнем показника, але відмінності за показниками MCS були менш виразними. Серед хворих з нормальним рівнем галектину-3 частка осіб з

розладами нічного сну була нижчою (ВШ 0,29; 95% ДІ 0,11-0,77), а частка осіб без ознак депресії за шкалою Бека - більшою (ВШ 2,96; 95% ДІ 1,23-7,15), ніж серед хворих з високим рівнем показника. Рівень галектину-3 достовірно корелював з індексами Лекена та HAQ ($r=0,57$; 0,47, $p<0,001$), шкалами індексу WOMAC - болю, скутості, фізичної активності та сумарною ($r=0,48$; 0,39; 0,50; 0,50, $p<0,001$), шкалами індексу KOOS – болю, симптомів, функції повсякденне життя, якості життя ($r=-0,24$; -0,31; -0,27; -0,23, $p<0,01$), показниками SF-36 PCS та MCS ($r=-0,37$; -0,32, $p<0,001$) [13, 323].

Отже, у хворих на ОА пригнічення продукції мелатоніну та підвищення продукції галектину-3 асоціюється з погіршенням клінічного перебігу захворювання та зниженням якості життя, що може відображатись й на ефективності лікування.

Результати даного розділу роботи викладені у наступних наукових працях:

1. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Рівень галектину-3 в сироватці крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання. *ScienceRise Medical Science*. 2018. № 3(23)2018. С.27-32.
2. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Особливості клінічного перебігу остеоартрозу колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею. *Галицький лікарський вісник*. 2018; Т.28. (3): 7-11.
3. Гуменюк ОВ. Якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну та галектину-3. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017. № 29. С. 140-144.
4. Zaichko K, Gumeniuk O, Stanislavchuk M. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and galectin-3 plasma level in patients with osteoarthritis. *EULAR*. Amsterdam. June 2018. P.797.
5. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Якість життя у хворих на остеоартроз: зв'язок між вираженістю больового синдрому та рентгенологічною стадією захворювання. *Український ревматологічний журнал* . 2013. №3 . С.117.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА
ОСТЕОАРТРОЗ; ПРЕДИКТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ

Результати попередніх розділів свідчать, що у хворих на ОА реєструється пригнічення продукції мелатоніну зі значним зниженням його секреції у нічний час. Зокрема, у нічний період екскреція 6-SMT у хворих на ОА була в 1,4 рази нижчою, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,001$). Серед обстежених хворих на ОА превалювали особи з розладами нічного сну: у 57,4%, осіб реєструвалась виразна інсомнія вночі, у 18,4% – елементи нічної інсомнії, у 43,3% – підвищена потреба у сні (за шкалою Epworth). У хворих на ОА середньо-добова екскреція 6-SMT достовірно асоціювалась з віком та тривалістю захворювання ($r = -0,40$; $-0,18$, $p < 0,05$); індексом WOMAC, сумарною психічною складовою здоров'я SF-36, денною сонливістю та розладами нічного сну ($r = -0,28$; $-0,23$; $-0,25$; $0,36$, $p < 0,01$). Вищезазначене обґрунтовує доцільність застосування препаратів мелатоніну у хворих на ОА.

Хондропротективний потенціал мелатоніну засвідчений в експериментальних роботах [146; 245]. Клінічний досвід застосування мелатоніну у хворих на ОА описаний в окремих дослідженнях [41; 45], у яких або не враховувались особливості циркадіанного профілю даного гормону при виборі схеми лікування, або термін спостереження був обмеженим. Тому завданням даного розділу роботи було оцінити ефективність стандартної та модифікованої (із включенням препарату мелатоніну) фармакотерапії у хворих на ОА з нормальною та аберантною екскрецією 6-SMT за клінічними індексами ОА та показниками якості життя. У дослідження увійшло 89 пацієнтів (77,5% жінки) з гонартрозом II-III стадії за Kellgren/ Lawrence, середнім віком $58,7 \pm 6,35$ років, тривалістю захворювання $10,1 \pm 6,48$ років. Пацієнти були розділені на три групи репрезентативні за віком, статтю, тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією, порушенням функції суглобів, сироватковим

рівнем маркерів деструктивних та запальних змін в суглобах (галектину-3, ІЛ-1 β , COMP), але достовірно відрізнялись за рівнем екскреції 6-SMT з сечею (див. розділ 2, табл. 2.4). Стандартну терапію отримували хворі групи 1 (n=31) з нормальним середньодобовим рівнем екскреції 6-SMT ($22,0 \pm 2,76$ нг/мг креатиніну) та хворі групи 2 (n=26) зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT ($14,2 \pm 2,37$ нг/мг креатиніну, $p_{1,2} < 0,001$). Модифіковану терапію (стандартна терапія + мелатонін) отримували хворі групи 3 (n=32) зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT ($14,2 \pm 2,37$ нг/мг креатиніну, $p_{1,3} < 0,001$) та наявністю розладів сну. Стандартна терапія проводилась відповідно до наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 і включала НПЗЗ (диклофенак натрію 50 мг 2 рази на добу перорально) та хондропротектор (500 мг хондроїтинсульфату натрію + 500 мг глюкозаміну гідрохлориду 2 рази на добу), модифікована терапія додатково включала препарат мелатоніну (3 мг на добу). Період контрольованого лікування склав 12 тижнів. Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних індексів тяжкості ОА (Лекена, WOMAC, KOOS), функціональної активності та якості життя (HAQ, SF-36), якості сну (анкета оцінки нічного сну, шкала Epworth), симптомів депресії (шкала Бека). Респондерів та нереспондерів в групах визначали за індексом WOMAC 20 та WOMAC 50 як описано [73].

5.1 Динаміка показників якості сну та якості життя у хворих на ОА з аберантними рівнями 6-сульфатоксимелатоніну під впливом стандартної та модифікованої фармакотерапії

Результати наших досліджень показали, що у хворих групи 1 (з нормальним рівнем екскреції 6-SMT) якість нічного сну до лікування була кращою, ніж у хворих зі зниженою екскрецією 6-SMT (табл. 5.1). За станом «до лікування» показники шкали якості нічного сну у хворих групи 1 були вищими, ніж у хворих групи 2 ($p=0,1$) та групи 3 (на 19,1%, $p<0,05$). Крім того, серед пацієнтів груп 2 та 3 за станом «до лікування» частки осіб із

значними розладам нічного сну (<19 балів) сягали 65,4 та 78,1%, що було вдвічі вищим, ніж серед пацієнтів групи 1. Серед хворих групи 1 виявлялось 38,7% осіб без ознак інсомнії, в той час як серед хворих груп 2 та 3 було лише 15,4 та 9,4% ($p<0,05$) таких осіб, відповідно.

Через 12 тижнів лікування у хворих груп 1 та 2 не реєструвалось суттєвих змін показників якості сну як за середніми величинами, так і за частками осіб з інсомнією та без інсомнії. В той же час, в групі 3 спостерігалось статистично значуще покращення нічного сну (в 1,3 рази в середньому), підвищення частки осіб без інсомнії (в 4,0 рази), зниження частки осіб з виразною інсомнією (в 2,8 рази) відносно стану «до лікування».

Таблиця 5.1

Динаміка показника якості нічного сну у хворих на ОА, які отримували традиційну та модифіковану фармакотерапію ($M\pm\sigma$)

Показник, бали		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
Якість нічного сну, бали ($M\pm\sigma$)	до лікування	18,7 $\pm$ 4,53	17,1 $\pm$ 4,04	15,7 $\pm$ 3,20 [#]
	через 12 тижн.	20,5 $\pm$ 4,22	16,4 $\pm$ 2,70	19,8 $\pm$ 2,83 ^{**}
	динаміка, %	11,5 $\pm$ 15,8	-1,82 $\pm$ 13,5 [#]	30,8 $\pm$ 29,3 [§]
> 21 бали, n (%)	до лікування	12 (38,7%)	4 (15,4%) [#]	3 (9,4%) [#]
	через 12 тижн.	14 (45,2%)	2 (7,7%) [#]	12 (37,5%) ^{*§}
19-21 бали, n (%)	до лікування	7 (22,6%)	5 (19,2%)	4 (12,5%)
	через 12 тижн.	5 (16,1%)	4 (15,4%)	11(34,4%) [*]
<19 бали, n (%)	до лікування	12 (38,7%)	17 (65,4%) [#]	25 (78,1%) [#]
	через 12 тижн.	12 (38,7%)	20 (76,9%) [#]	9 (28,1%) ^{*§}

Примітки: 1. * - $p<0,05$ та ** - $p<0,01$ відносно стану «до лікування»;

2. # - $p<0,05$ відносно показника в групі 1;

3. § - $p<0,05$ відносно показника в групі 2.

Як свідчать результати, наведені в табл. 5.2, за станом «до лікування» показники шкали денної сонливості Epworth у хворих групи 1 були нижчими, ніж у хворих групи 2 ($p=0,1$) і особливо, групи 3 (в 1,62 рази, $p<0,05$). Між групами 2 та 3 виявлено статистично значущих відмінностей щодо показників шкали Epworth станом «до лікування». Серед хворих групи 1 виявлялось 42,5% осіб без денної сонливості, в той час як серед хворих групи 3 було виявлено лише 2 (6,3%) таких особи, натомість, в групі 3 превалювали особи із виразною та помірною сонливістю вдень.

Таблиця 5.2

Динаміка денної сонливості за шкалою Epworth у хворих на ОА,
які отримували традиційну та модифіковану фармакотерапію ($M\pm\sigma$)

Показник, бали		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
Шкала Epworth, бали ($M\pm\sigma$)	до лікування	8,23 $\pm$ 4,39	9,62 $\pm$ 4,92	11,3 $\pm$ 4,08 [#]
	через 12 тижн.	7,16 $\pm$ 3,19	8,77 $\pm$ 3,13	6,97 $\pm$ 2,92 ^{**}
	динаміка, %	-9,66 $\pm$ 25,0	3,14 $\pm$ 31,5	-33,9 $\pm$ 36,1 ^{#§}
≤ 5 бали, n (%)	до лікування	14 (42,5%)	8 (30,8%)	2 (6,3%) ^{#§}
	через 12 тижн.	13 (41,9%)	6 (23,1%)	10 (31,3%) ^{*§}
6-10 бали, n (%)	до лікування	7 (22,6%)	7 (26,9%)	15 (46,9%)
	через 12 тижн.	11 (35,5%)	10 (38,5%)	16 (50,0%) [§]
>10 бали, n (%)	до лікування	10 (32,3%)	11 (42,3%)	15 (46,9%)
	через 12 тижн.	7 (22,6%)	10 (38,5%)	6 (18,8%) [*]

Примітки: 1. * - $p<0,05$ та ** - $p<0,01$ відносно стану «до лікування»;

2. # - $p<0,05$ відносно показника в групі 1;

3. § - $p<0,05$ відносно показника в групі 2.

Стандартна терапія не викликала суттєвих змін показників денної сонливості у хворих груп 1 та 2, в той час як модифікована терапія справляла

статистично значущий позитивний ефект. Через 12 тижнів лікування у хворих групи 3 відімчалось зниження показників шкали Epworth (в 1,3 рази в середньому), знизилась в 2,5 рази частка осіб із виразною потребою у сні та підвищилась у 5,0 разів частка осіб без денної сонливості.

Групи хворих на ОА були репрезентативними за показниками шкали депресії Бека станом «до лікування» та суттєво не відрізнялись за частками осіб з наявністю та відсутністю депресивних розладів (табл. 5.3). Через 12 тижнів стандартної терапії у хворих в групах 1 та 2 не виявлялось статистично значущих змін показників шкали Бека, в той час як у хворих групи 3 під впливом модифікованої терапії виразність депресивних розладів вірогідно знизилась (в середньому в 1,2 рази, $p < 0,05$), спостерігалась тенденція до зниження частки осіб з показниками шкали Бека > 19 балів.

Таблиця 5.3

Динаміка показників шкали депресії Бека у хворих на ОА, які отримували традиційну та модифіковану фармакотерапію ($M \pm \sigma$)

Показник, бали		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
Шкала депресії Бека, бали ($M \pm \sigma$)	до лікування	15,4 $\pm$ 5,17	16,9 $\pm$ 5,64	16,9 $\pm$ 6,62
	через 12 тижн.	14,3 $\pm$ 5,29	16,3 $\pm$ 5,99	13,9 $\pm$ 5,07*
	динаміка, %	-6,5 $\pm$ 14,8	3,0 $\pm$ 38,1	-13,7 $\pm$ 20,9
≤ 13 бали, n (%)	до лікування	13 (41,9%)	5 (19,2%)	11 (34,4%)
	через 12 тижн.	16 (51,6%)	8 (30,8%)	15 (46,9%)
14-19 бали, n (%)	до лікування	12 (38,7%)	12 (46,2%)	11 (34,4%)
	через 12 тижн.	11 (35,5%)	9 (34,6%)	11 (34,4%)
> 19 бали, n (%)	до лікування	6 (19,4%)	9 (34,6%)	10 (31,3%)
	через 12 тижн.	4 (12,9%)	9 (34,6%)	6 (18,8%)

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно стану «до лікування»;

2. # - $p < 0,05$ відносно показника в групі 1;

3. § - $p < 0,05$ відносно показника в групі 2.

Аналіз показників якості життя у хворих на ОА засвідчив, що за вихідним рівнем показників всіх шкал SF-36 за станом «до лікування» групи хворих були репрезентативними, в той же час після 12 тижнів стандартної та модифікованої фармакотерапії виявлялись статистично значущі відмінності (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка якості життя за SF-36 у хворих на ОА, які отримували стандартну та модифіковану фармакотерапію ($M \pm \sigma$)

Показники SF-36		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
PF, бали	до лікування	29,7±17,2	27,5±20,3	30,8±21,8
	через 12 тижн.	47,1±20,6**	34,8±18,6	46,4±4,40*
RP, бали	до лікування	16,1±24,6	12,5±21,5	15,6±30,3
	через 12 тижн.	43,5±29,6**	29,8±30,0*	45,3±39,9**
BP, бали	до лікування	28,4±14,0	25,9±15,5	25,8±14,5
	через 12 тижн.	43,1±20,4**	38,6±14,7*	52,1±18,7**
GH, бали	до лікування	36,0±14,5	36,6±14,1	41,6±16,4
	через 12 тижн.	42,7±17,2	39,9±14,7	46,8±12,1
VT, бали	до лікування	36,8±12,9	35,4±13,5	35,2±14,0
	через 12 тижн.	47,3±17,2*	44,8±15,3*	57,3±16,2**
SF, бали	до лікування	43,5±15,1	41,8±22,1	43,4±20,1
	через 12 тижн.	63,3±15,5**	55,3±21,6*	68,0±19,6**
RE, бали	до лікування	30,1±32,6	30,8±38,8	20,8±34,7
	через 12 тижн.	66,7±37,5**	39,7±41,1	72,9±35,4**
MH, бали	до лікування	50,5±13,5	45,8±14,9	49,1±17,2
	через 12 тижн.	63,6±15,6**	55,3±17,3*	66,1±15,0**
Сумарні фізична та психічна складові здоров'я за SF-36				
PCS, бали	до лікування	28,0±6,42	28,4±4,95	29,2±6,82
	через 12 тижн.	33,3±7,59*	31,7±4,80*	34,5±8,11**
MCS, бали	до лікування	39,3±6,45	37,8±8,41	37,5±7,73
	через 12 тижн.	47,7±7,42*	42,4±9,65	50,6±6,45**

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування»;

2. # - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1;

3. § - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 2.

Через 12 тижнів під впливом стандартної терапії у хворих групи 1 достовірно підвищувались показники фізичного здоров'я - PF, RP, BP (в 1,58; 2,70; 1,51 рази, відповідно) та психічного здоров'я - VT, SF, RE, MH (в 1,29; 1,46; 2,21; 1,26 рази, відповідно). У хворих групи 2 також реєструвалось підвищення окремих показників фізичного здоров'я - RP, BP (в 2,38; 1,49 рази) та психічного здоров'я VT, SF, MH (в 1,26; 1,32; 1,20 рази), однак ці зміни були менш виразними, ніж у хворих в групі 3. Зокрема, під впливом модифікованої терапії у хворих групи 3 показники фізичного здоров'я – PF, RP, BP були вищими в 1,50; 2,90; 2,01 рази, а показники психічного здоров'я – VT, SF, RE, MH - в 1,63; 1,57; 3,50; 1,34 рази, відповідно. Аналіз динаміки сумарних показників фізичного та психічного здоров'я SF-36 підтвердив значущі міжгрупові відмінності у хворих на ОА (рис. 5.1).

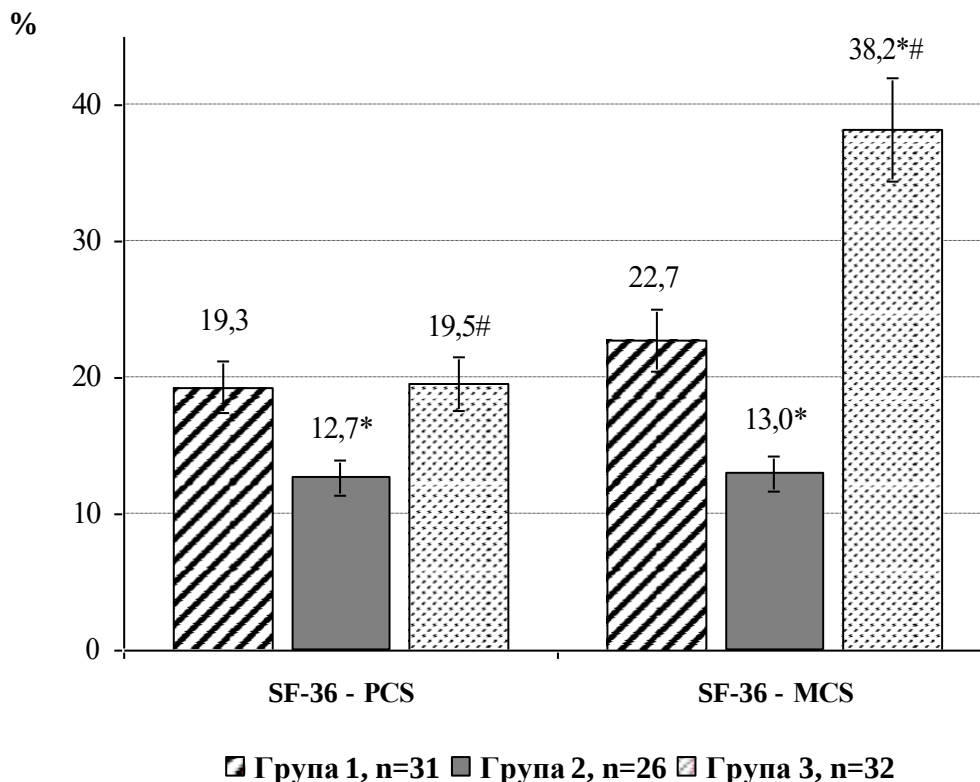


Рис. 5.1 Динаміка сумарних показників фізичного та психічного здоров'я за SF-36 у хворих на ОА через 12 тижнів під впливом стандартної терапії та стандартної терапії + мелатонін. * - $p < 0,05$ відносно групи 1; # - $p < 0,05$ відносно групи 2.

Зокрема, стандартна терапія через 12 тижнів забезпечила підвищення PCS та MCS у хворих групи 1 на $19,3 \pm 14,0\%$ та $22,7 \pm 16,1\%$, а у хворих групи 2 динаміка була достовірно меншою і становила $12,7 \pm 10,2\%$ та $13,0 \pm 15,1\%$ ($p < 0,05$), відповідно. У хворих групи 3 динаміка показника PCS відповідала такій в групі 1 ($19,5 \pm 20,3\%$, $p > 0,5$), а динаміка показника MCS становила $38,2 \pm 21,9\%$ і була достовірно вищою, ніж в групі 1 ($p < 0,05$) та групі 2 ($p < 0,05$).

На наступному етапі ми оцінили динаміку клінічних індексів тяжкості ОА у хворих під впливом різних варіантів лікування.

5.2 Динаміка клінічних індексів Лекена, WOMAC, KOOS та HAQ у хворих на ОА аберантними рівнями 6-сульфатоксимелатоніну під впливом стандартної та модифікованої фармакотерапії; предиктори резистентності до лікування

Групи хворих на ОА були репрезентативними за вихідними показниками альгофункціонального індексу тяжкості гонартрозу Лекена та індексу функціональної активності HAQ, однак через 12 тижнів лікування виявлялись статистично значущі між групові відмінності (табл. 5.5).

Стандартна терапія забезпечила достовірне зниження індексів Лекена та HAQ у хворих групи 1 (в середньому в 1,32 та 1,48 рази), в той час як у хворих групи 2 ці показники суттєво не змінились. В той же час, модифікована терапія забезпечила достовірне зниження індексів Лекена та HAQ у хворих групи 3 (в середньому в 1,28 та 1,55 рази). Отже, динаміка вказаних показників під впливом лікування із включенням мелатоніну у хворих групи 3 була достовірно вищою, ніж у хворих групи 2.

За станом «до лікування» групи хворих на ОА практично не відрізнялись за показниками індексу KOOS (табл. 5.6). Через 12 тижнів стандартної терапії у хворих групи 1 спостерігалось статистично значуще підвищення показників шкал болю, симптомів, функції (повсякденне життя)

та якості життя в середньому в 1,22; 1,18 та 1,25 рази, в той час як шкала функції (спорт, активний відпочинок) практично не змінилась.

Таблиця 5.5

Динаміка індексів Лекена та НАQ у хворих на ОА, які отримували стандартну та модифіковану фармакотерапію ($M \pm \sigma$)

Показник		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
Індекс Лекена, бали	до лікування	15,0 $\pm$ 3,77	16,4 $\pm$ 4,30	15,6 $\pm$ 4,50
	через 12 тижн.	11,4 $\pm$ 5,23**	14,5 $\pm$ 4,37	12,2 $\pm$ 4,75*
	динаміка, %	-25,8 $\pm$ 24,8	-12,6 $\pm$ 9,25 [#]	-23,0 $\pm$ 16,7 [§]
Індекс НАQ, бали	до лікування	1,20 $\pm$ 0,39	1,40 $\pm$ 0,33	1,18 $\pm$ 0,36
	через 12 тижн.	0,81 $\pm$ 0,32**	1,24 $\pm$ 0,25	0,76 $\pm$ 0,35**
	динаміка, %	-33,7 $\pm$ 11,3	-10,0 $\pm$ 14,6 [#]	-37,8 $\pm$ 15,7 [§]

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування»;

2. # - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1;

3. § - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 2.

У хворих групи 2 стандартна терапія упродовж 12 тижнів не забезпечувала статистично значущого підвищення показників шкал болю, симптомів, функції (повсякденне життя), функції (спорт, активний відпочинок), але викликала достовірне підвищення показників шкали якості життя в 1,19 рази. В той же час, модифікована терапія викликала достовірне підвищення всіх показників індексу KOOS у хворих групи 3 – шкали болю, симптомів, функції (повсякденне життя), спорту та якості життя в середньому в 1,25; 1,28; 1,22; 1,25 та 1,31 рази. Динаміка індексу KOOS – шкал болю, симптомів, функції, спорту, якості життя у хворих групи 3 достовірно перевершувала динаміку відповідних показників у хворих групи 2 в 1,73; 1,60; 1,28; 1,89 та 1,63 рази, відповідно.

Таким чином, за індексом KOOS ефективність стандартної терапії у хворих на ОА з нормальним рівнем екскреції 6-SMT ($> 19,4$ нг/мг креатиніну) є більшою, ніж у хворих зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT ($\leq 19,4$ нг/мг креатиніну). Включення препарату мелатоніну до схеми лікування хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT прискорювало регрес больового синдрому, скутості, більш істотно покращувало функціональний стан та якість життя за індексом KOOS, ніж стандартна терапія.

Таблиця 5.6

Динаміка індексу KOOS у хворих на ОА, які отримували традиційну та модифіковану фармакотерапію ($M \pm \sigma$)

Показники індексу KOOS		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
Біль, бали	до лікування	48,0 $\pm$ 10,9	47,3 $\pm$ 11,7	46,9 $\pm$ 13,1
	через 12 тижн.	58,7 $\pm$ 13,4**	54,2 $\pm$ 14,5	58,5 $\pm$ 16,7**
	динаміка, %	23,3 $\pm$ 17,4	14,6 $\pm$ 11,6 [#]	25,3 $\pm$ 12,4 [§]
Симптоми + скутість, бали	до лікування	55,0 $\pm$ 14,6	51,5 $\pm$ 17,4	50,6 $\pm$ 12,4
	через 12 тижн.	65,0 $\pm$ 16,4*	60,4 $\pm$ 20,6	65,0 $\pm$ 18,0**
	динаміка, %	19,6 $\pm$ 14,5	17,9 $\pm$ 15,4	28,7 $\pm$ 20,7 ^{#§}
Функція (повсякденне життя), бали	до лікування	51,7 $\pm$ 11,6	52,9 $\pm$ 15,0	52,7 $\pm$ 13,0
	через 12 тижн.	60,8 $\pm$ 12,4*	62,2 $\pm$ 18,7	64,5 $\pm$ 16,9**
	динаміка, %	18,8 $\pm$ 14,4	17,8 $\pm$ 13,4	22,9 $\pm$ 17,1
Функція (спорт), бали	до лікування	31,0 $\pm$ 13,0	31,2 $\pm$ 11,9	28,9 $\pm$ 12,7
	через 12 тижн.	37,9 $\pm$ 16,8	35,8 $\pm$ 16,2	36,1 $\pm$ 16,5*
	динаміка, %	23,6 $\pm$ 20,4	13,5 $\pm$ 19,5	25,6 $\pm$ 19,6 [§]
Якість життя, бали	до лікування	42,5 $\pm$ 11,0	44,5 $\pm$ 12,6	43,6 $\pm$ 14,9
	через 12 тижн.	53,2 $\pm$ 14,4**	52,9 $\pm$ 14,8*	57,0 $\pm$ 17,5**
	динаміка, %	25,7 $\pm$ 15,2	20,2 $\pm$ 17,9	32,8 $\pm$ 16,6 [§]

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування»;

2. # - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1;

3. § - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 2.

Аналіз показників індексу WOMAC засвідчив, що за станом «до лікування» групи хворих на ОА були репрезентативними (табл. 5.7). Через 12 тижнів стандартної терапії у хворих групи 1 спостерігалось статистично значуще зниження показників шкал болю, симптомів, фізичної активності та сумарного індексу WOMAC в середньому в 1,36; 1,35; 1,27 та 1,33 рази, відповідно. У хворих групи 2 стандартна терапія упродовж 12 тижнів не забезпечувала статистично значущого зниження показників індексу WOMAC.

Таблиця 5.7

Динаміка індексу WOMAC у хворих на ОА, які отримували стандартну та модифіковану фармакотерапію ($M \pm \sigma$)

Показник		Хворі на ОА, n=89		
		Група 1, n=31	Група 2, n=26	Група 3, n=32
WOMAC Біль, бали	до лікування	44,5±14,8	49,9±15,7	47,8±14,6
	через 12 тижн.	32,7±14,3**	42,1±18,4	33,2±14,5**
	динаміка, %	-26,9±18,5	-17,7±15,9 [#]	-32,1±16,2 [§]
WOMAC Симптоми + скутість, бали	до лікування	50,0±18,6	53,4±23,1	54,5±16,8
	через 12 тижн.	36,8±18,0*	45,7±22,2	38,7±17,2**
	динаміка, %	-27,5±20,5	-16,5±11,4 [#]	-30,5±16,8 [§]
WOMAC Фізична активність, бали	до лікування	46,2±15,3	48,4±21,6	49,1±14,1
	через 12 тижн.	36,4±15,8*	41,4±21,1	37,2±14,2*
	динаміка, %	-22,0±18,4	-16,7±12,1	-25,1±15,7
Сумарний WOMAC, бали	до лікування	46,9±13,9	50,6±18,8	50,4±13,2
	через 12 тижн.	35,3±14,4**	43,1±19,5	36,4±14,1**
	динаміка, %	-25,8±17,7	-17,3±12,1 [#]	-29,5±14,8 [§]

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування»;

2. # - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1;

3. § - $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 2.

В той же час, у хворих групи 3 під впливом модифікованої терапії спостерігалось достовірне зниження показників шкал болю, симптомів, фізичної активності та сумарного індексу WOMAC в середньому в 1,44; 1,41; 1,32 та 1,38 рази. Динаміка шкал болю, симптомів та сумарний WOMAC у хворих групи 3 достовірно перевершувала динаміку відповідних показників у хворих групи 2 в 1,81; 1,85 та 1,71 рази, відповідно.

Отже, за індексом WOMAC ефективність стандартної терапії у хворих на ОА з нормальним рівнем екскреції 6-SMT була більшою, ніж у хворих зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT. Включення препарату мелатоніну до схеми лікування хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT забезпечувало більш ефективне зниження показників індексу WOMAC, ніж стандартна терапія.

Виникає питання щодо кількості респондерів в групах стандартної та модифікованої фармакотерапії (із включенням препарату мелатоніну). Розподіл хворих на респондерів та нереспондерів був проведений за шляхом оцінки досягнення 20% та 50% позитивної динаміки шкал індексу WOMAC наприкінці контрольованого лікування.

Як свідчать результати наших досліджень, групи хворих істотно відрізнялись між собою за частками респондерів / нереспондерів WOMAC20 (рис. 5.2). Так, в групі 1 частки респондерів WOMAC20 склали за шкалами болю - 17 (54,8%) осіб, симптомів – 19 (61,3%) осіб, фізичної активності – 16 (51,6%) осіб. В групі 2 було виявлено респондерів WOMAC20 - 9 (34,6%) за шкалою болю, 7 (26,9%) – за шкалою симптомів, 8 (30,8%) за шкалою фізичної активності, що було достовірно нижчим порівняно з групою 1. В той же час, у серед хворих групи 3 виявлялось респондерів WOMAC20 – 22 (68,8%) за шкалою болю, 19 (59,4%) – за шкалою симптомів та 19 (59,4%) за шкалою фізичної активності, що було достовірно вищим порівняно з групою 2. Отже, стандартна терапія забезпечила через 12 тижнів досягнення сумарного WOMAC20 у 18 (58,1%) хворих групи 1 та лише у 8 (30,8%) хворих групи 2 ($p_{1,2} < 0,05$). В той же час, модифікована терапія забезпечила досягнення сумарного WOMAC20 у 19 (59,4%) осіб, що було достовірно

вищим, ніж в групі 2 ($p_{2,3}<0,05$). Відповідно, частки нереспондерів за всіма показниками WOMAC серед хворих групи 2 були найвищими, а серед хворих групи 3 достовірно нижчими порівняно з групою 2 ($p_{1,2}<0,05$).

Аналіз часток респондерів WOMAC50 наприкінці 12-тижневої фармакотерапії виявився малоінформативним у зв'язку із низькою кількістю таких осіб в групах. Зокрема, в групі 1 виявлено 5 (16,1%) осіб, що досягнули WOMAC 50 за різними шкалами, в групі 3 – 4 (12,5%) осіб, а в групі 2 таких пацієнтів не реєструвалось взагалі (0,0%).

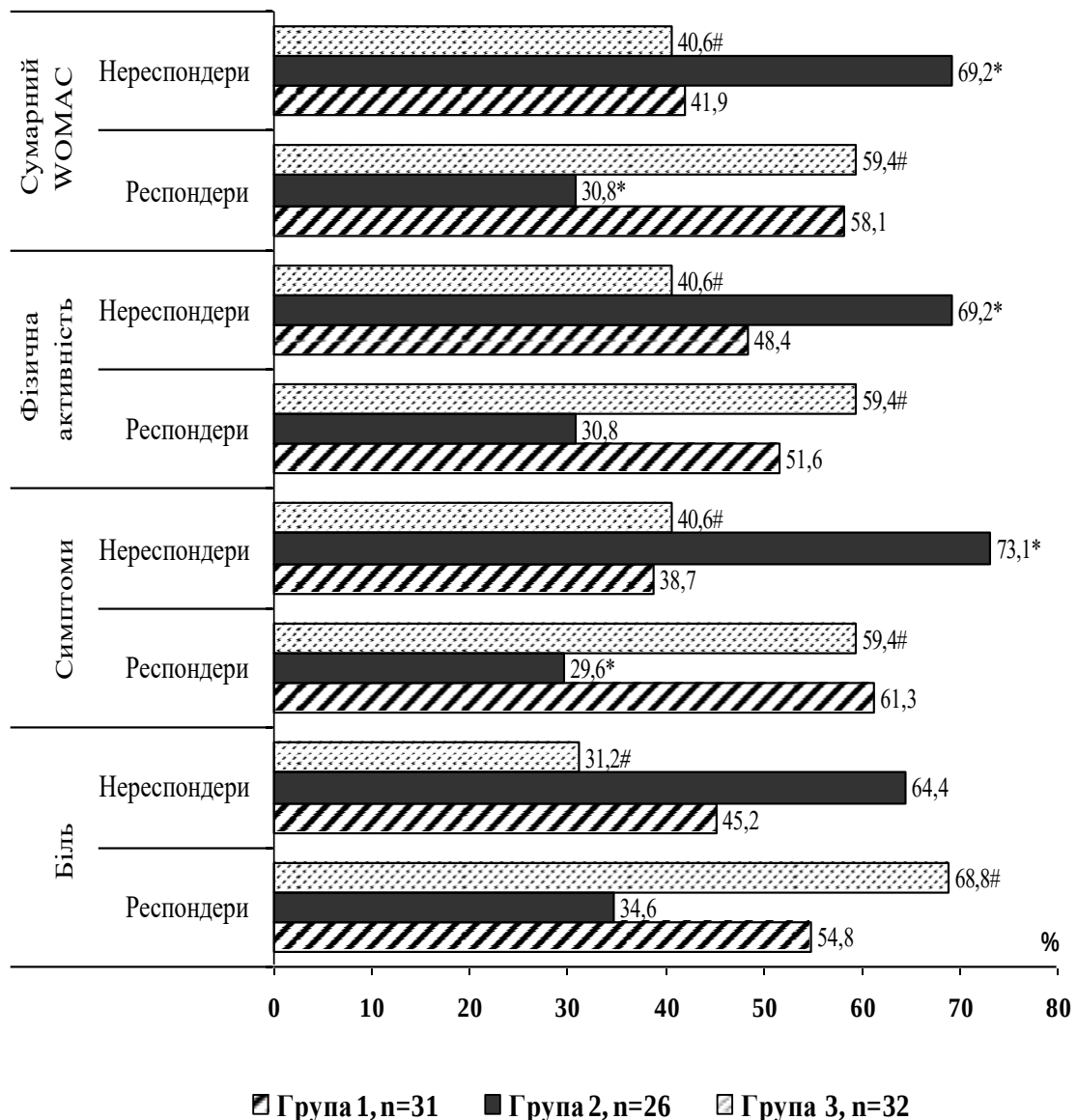


Рис. 5.2 Частота респондерів WOMAC 20 та нереспондерів в групах хворих на ОА через 12 тижнів стандартної терапії та стандартної терапії + мелатонін.

* - $p<0,05$ відносно групи 1; # - $p<0,05$ відносно групи 2 (точний метод Фішера).

Таким чином, у хворих з нормальними рівнями 6-SMT шанси досягнення WOMAC20 були вищими (ВШ 3,12; 95 % ДІ 1,04 - 9,33), ніж у хворих з аберантними рівнями 6-SMT. Включення до схеми лікування препарату мелатоніну значуще підвищувало шанси досягнення WOMAC20 (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,10 - 9,80) у пацієнтів зі зниженою екскрецією 6-SMT.

Виникає питання щодо предикторів недостатньої клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію у хворих на ОА. Для вирішення цього питання ми проаналізували вихідні рівні екскреції 6-SMT та сироваткові рівні галектину-3 у хворих на ОА, які виявились респондерами та нереспондерами WOMAC20 в групах, що отримували стандартну фармакотерапію ОА.

Результати наших досліджень показали (рис. 5.3), що у нереспондерів WOMAC 20 вихідні рівні галектину-3 були достовірно вищими (в 1,49 рази), а рівні екскреції 6-SMT – достовірно нижчими (в 1,21 рази), ніж у респондерів WOMAC 20.

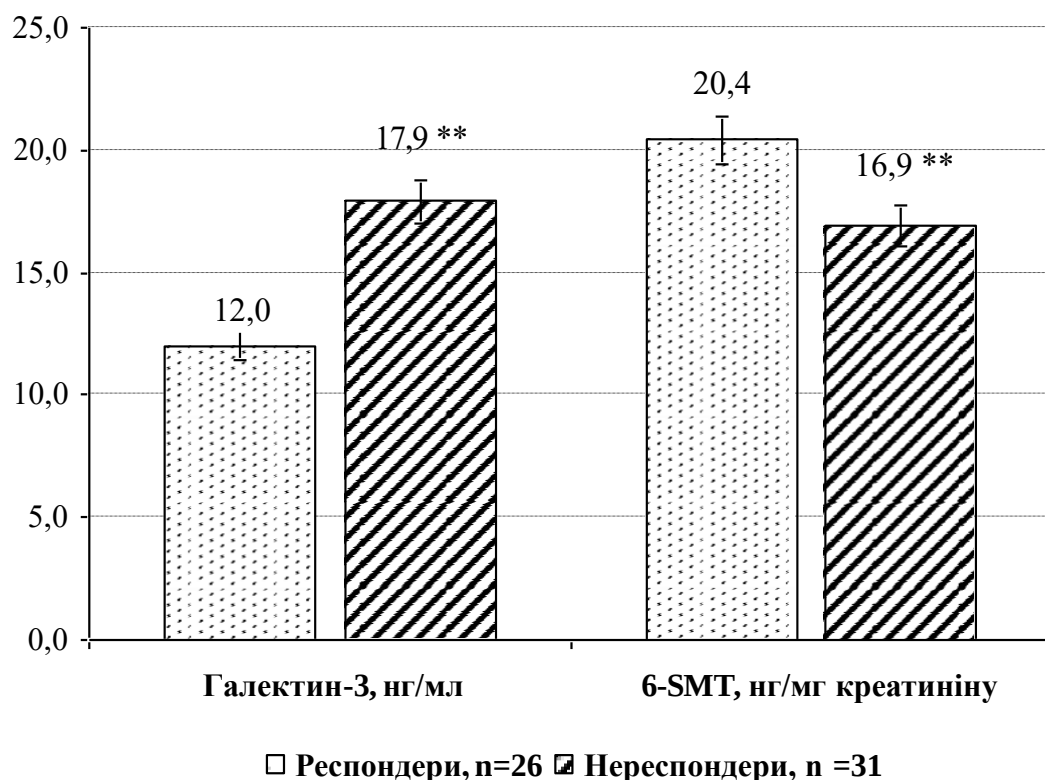


Рис. 5.3 Вихідні середньодобові рівні галектину-3 в сироватці крові та 6-SMT в сечі у респондерів WOMAC 20 та нереспондерів серед хворих на ОА, які отримували традиційну терапію. ** - $p < 0,01$ відносно групи респондерів.

Результати ROC-аналізу засвідчили (табл. 5.8, рис. 5.4, 5.5), що дослідження вихідних рівнів галектину-3 та 6-SMT у хворих на ОА дозволяє прогнозувати респондерів та нереспондерів стандартної фармакотерапії із достатньо високою діагностичною цінністю.

Таблиця 5.8

Результати ROC-аналізу рівнів галектину-3 та 6-SMT у хворих на ОА-
респондерів / нереспондерів

Показники	6-SMT (нг/мг креатиніну)	Галектин-3 (нг/мл)
Предиктор стану	Респондер	Нереспондер
Точка відсікання (cut-off value)	> 17,6	> 14,0
Чутливість (Se)	0,875	0,742
Специфічність (Sp)	0,600	0,769
Площа від кривою (AUC)	0,740	0,818
Стандартна похибка	0,069	0,057
95% ДІ	0,605; 0,876	0,705; 0,930
p	0,003	<0,001

Рівень 6-SMT виявився більш інформативним предиктором для ідентифікації стану респондер за точкою відсікання 17,6 нг/мг креатиніну із чутливістю – 0,875, але з невисокою специфічністю – 0,600 (площа під кривою – 0,740). В той же час, сироватковий рівень галектину-3 виявився більш інформативним предиктором для ідентифікації стану нереспондер за точкою відсікання 14,0 нг/мл із чутливістю – 0,742, специфічністю – 0,769 (площа під кривою – 0,818), що свідчить про добру якість моделі.

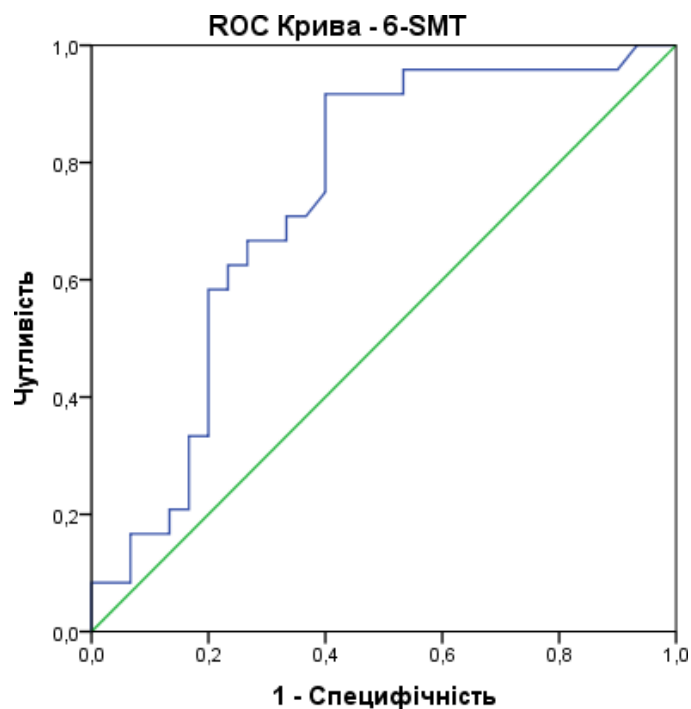


Рис. 5.4 ROC-крива рівня екскреції 6-SMT у хворих на ОА - респондерів та нереспондерів WOMAC 20.

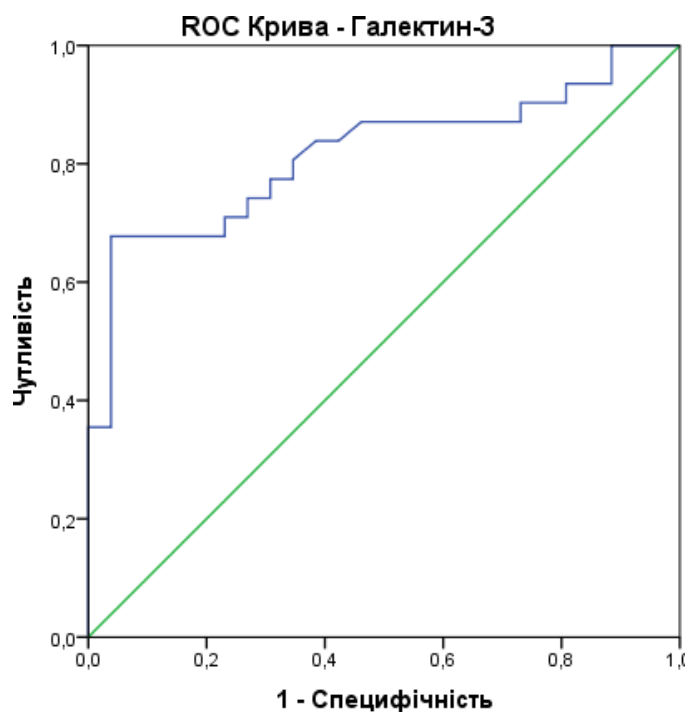


Рис. 5.5 ROC-крива сироваткового рівня галектину-3 у хворих на ОА – респондерів та нереспондерів WOMAC 20.

Таким чином, додаткова оцінка вихідного рівня екскреції 6-SMT та рівня галектину-3 в сироватці крові дозволить підвищити ефективність прогнозування клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію терапію ОА і за необхідності модифікувати її на початкових етапах.

Резюме. Застосування стандартної схеми лікування через 12 тижнів не викликало суттєвих змін показників якості нічного сну, денної сонливості за шкалою Epworth у хворих на ОА зі збереженою та зниженою екскрецією 6-SMT. Модифікована терапія (із включенням препарату мелатоніну) забезпечувала статистично значуще зменшення розладів нічного сну та денної сонливості, про що свідчить підвищення частки осіб без інсомнії (в 4,0 рази) та зменшення частки осіб з виразною інсомнією (в 2,5 рази) серед хворих на ОА із зниженими вихідним рівнем екскреції 6-SMT. Застосування стандартної терапії не впливало на показники шкали депресії Бека, в той час як модифікована терапія сприяла зменшенню виразності депресивних розладів (на $13,7 \pm 20,9\%$) у хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT. Стандартна терапія забезпечувала більш ефективне підвищення окремих показників фізичного та психічного здоров'я за неспецифічним опитувальником якості життя SF-36 у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT, ніж у хворих зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT (динаміка PCS $19,3 \pm 14,0\%$ проти $12,7 \pm 10,2\%$, динаміка MCS - $22,7 \pm 16,1\%$ проти $13,0 \pm 15,1\%$, $p < 0,05$). Модифікована терапія сприяла більш ефективному покращенню показників якості життя за шкалою SF-36 у хворих зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT (динаміка PCS - $19,5 \pm 20,3\%$, MCS - $38,2 \pm 21,9\%$) порівняно із стандартною терапією ($p < 0,05$).

Стандартна терапія забезпечувала статистично значуще зниження індексів Лекена та НАQ (динаміка $-25,8 \pm 24,8$ та $-33,7 \pm 11,3 \%$, $p < 0,01$), у хворих на ОА з нормальним рівнем екскреції 6-SMT на відміну від хворих зі зниженими рівнем екскреції 6-SMT (динаміка $-12,6 \pm 9,25$ та $-10,0 \pm 14,6\%$, $p > 0,05$). Натомість, модифікована терапія забезпечила достовірне зниження

індексів Лекена та HAQ (динаміка $-23,0 \pm 16,7$ та $-37,8 \pm 15,7\%$, $p < 0,05$) у хворих на ОА зі зниженими рівнем екскреції 6-SMT. Модифікована терапія більш ефективно, ніж стандартна терапія зменшувала клінічні симптоми захворювання за індексом KOOS із підвищенням динаміки шкал болю, симптомів, функції, спорту, якості життя в 1,73; 1,60; 1,28; 1,89 та 1,63 рази ($p < 0,05$) у хворих на ОА зі зниженими рівнем екскреції 6-SMT, відповідно. Аналогічні закономірності спостерігались і при аналізі показників індексу WOMAC – під впливом модифікованої терапії динаміка шкал болю, симптомів та сумарний WOMAC зростала в 1,81; 1,85 та 1,71 рази ($p < 0,05$). Серед хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT достовірно частіше виявлялись нереспондери стандартної фармакотерапії за індексом WOMAC20, ніж серед хворих зі збереженою екскрецією 6-SMT (69,2% проти 40,6%, $p < 0,05$). В той же час, включення до схеми протиартрозної фармакотерапії препарату мелатоніну статистично значуще підвищувало шанси досягнення WOMAC20 (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,10 – 9,80) у пацієнтів зі зниженою екскрецією 6-SMT упродовж 12 тижнів лікування.

Слід відзначити, що прийом мелатоніну практично не викликав розвитку небажаних явищ у хворих на ОА. Лише наприкінці 3-го тижня лікування 3 (9,4%) хворих відмітили ранкову сонливість, а 2 (6,3%) хворих - відчуття втоми. Отже, в цілому, профіль безпеки застосованого препарату мелатоніну виявився досить високим.

У хворих на ОА предикторами недостатньої клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію ОА виявились високі рівні галектину-3 в сироватці крові та низькі рівні екскреції 6-SMT. Рівень 6-SMT виявився більш інформативним предиктором стану «респондер» із точкою відсікання $> 17,6$ нг/мг креатиніну (чутливість – 0,875, специфічність – 0,600), а рівень галектину-3 виявився більш інформативним предиктором стану «нереспондер» за точкою відсікання $> 14,0$ нг/мл (чутливість – 0,742, специфічність – 0,769). Додаткова оцінка вихідного рівня екскреції 6-SMT та рівня галектину-3 в сироватці крові дозволить персоніфікувати підходи до

вибору оптимальної тактики фармакотерапії у хворих на ОА та вирішити питання щодо доцільності застосування препаратів мелатоніну за цих умов [9, 10, 12,144].

Результати даного розділу роботи викладені у наступних наукових працях:

1. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну. Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31.
2. Gumeniuk O, Stanislavchuk M, Ostapchuk O. Effect of melatonin on the severity of pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rheumatology. 2014. Vol.53 (suppl.1). P.131–132.
3. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Вплив мелатоніну на ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини», 16 – 17 листопада 2017 р. Вінниця. 2017. С. 159 – 160.
4. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Патент на корисну модель: Спосіб прогнозування ефективності фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Патент № 128729. № u201802251; заявл. 05.03.18.; опубл. 10.10.18., Бюл. № 19.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ОА належить до найбільш поширених хронічних захворювань, що асоціюються з больовим синдромом, функціональними обмеженнями, зниженням якості життя та підвищенням економічних витрат на охорону здоров'я [21; 84; 85; 237; 191]. За даними МОЗ України, розповсюдженість ОА у 2014 році сягала 3140 на 10 тис. населення, а захворюваність – 460 на 100 тис. населення України [43]. До 2020 р. прогнозується подвоєння рівня захворюваності на ОА, що у перспективі матиме великий вплив на систему охорони здоров'я та економіку різних країн [172].

В основі патогенезу ОА лежить розвиток протеогліканової недостатності у зв'язку з появою «артрозних» хондроцитів, дисбалансом між катаболічними та анаболічними процесами і персистенцією субклінічного запалення в суглобах. До провідних чинників, остеоартрозої трансформації хондроцитів відносять порушення регуляції циркадіанних ритмів, які можуть реалізовуватись на генетичному (clock-гени), епігенетичному та нейрогуморальному рівнях [140; 141].

Ключовим гормональним регулятором циркадіанних ритмів виступає мелатонін, що продукується в епіфізі та позаепіфізарних тканинах. Зокрема, здатність синтезувати мелатонін виявлена у клітин імунної системи – лімфоцитів [93; 94] опастистих клітин [214], тромбоцитів [122], клітин кісткового мозку [103] та тимусу [228], а у синовіальних макрофагів виявлені рецептори до мелатоніну [212; 213]. Мелатонін є універсальним регулятором біологічних ритмів, коригує процеси адаптації при зміні часових поясів, уповільнює старіння, регулює артеріальний тиск, стимулює роботу імунної системи, виявляє потужні антиоксидантні властивості [42; 260; 279; 170; 113; 305]. Екзогенний мелатонін вважається ефективним засобом лікування первинної інсомнії [67], розладів циркадіанних ритмів у осіб різного віку –

дорослих осіб [318], осіб похилого та старечого віку (55-80 років) [309], підлітків [273].

Різноспрямовані розлади циркадіанної продукції мелатоніну засвідчені при ревматологічних захворюваннях (РА, фіброміалгії, ревматоїдній поліміалгії) [53; 289; 108; 113; 130; 317], однак особливості продукції цього гормону та його клініко-патогенетичне значення у хворих на ОА остаточно не з'ясовані. В ряді експериментальних досліджень засвідчено, що мелатонін володіє хондрогенним потенціалом у зв'язку зі здатністю підвищувати експресію TGF- β 1, колагену II, агреканів [245], знижувати продукцію активних форм кисню, пригнічувати експресію катаболічних та проапоптичних медіаторів [157; 146], коригувати експресію clock-генів в суглобовому хрящі [156]. Тому патогенетичне значення та доцільність корекції рівня мелатоніну у хворих на ОА потребують окремого дослідження.

Нещодавно з'ясувалось, що досить чутливим маркером імунозапальних та деструктивних змін в суглобах є підвищення рівня галектину-3 в крові [159; 195]. Родина галектинів регулює продукцію цитокінів, клітинну адгезію та міграцію, запалення, апоптоз, фіброгенез [200], дотична до механізмів старіння та дегенерації хрящової тканини [272; 262]. Клініко-патогенетичне значення та циркадіанний профіль продукції галектину-3 у хворих на ОА не вивчалися, не відомий і зв'язок з циркадіанними ритмами продукції мелатоніну.

Метою роботи було удосконалення діагностики та лікування остеоартрозу колінних суглобів шляхом встановлення особливостей циркадіанних ритмів продукції мелатоніну та галектину-3, їх асоціації з клініко-лабораторними маркерами перебігу захворювання, якістю життя та ефективністю протиартрозої фармакотерапії.

Дослідження складалось з трьох етапів: 1-й етап був присвячений вивченню циркадіанних ритмів продукції мелатоніну, модуляторів та маркерів деструктивно-запальних змін в суглобових тканинах (галектину-3,

ІІ-1β, COMP) у хворих на ОА колінних суглобів (розділ 3); 2-й етап – вивченню клінічних особливостей хворих на ОА (за клінічними індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ та показниками якості життя за SF-36) залежно від наявності та виразності змін циркадіанного профілю секреції мелатоніну та маркерів деструктивно-запальних змін в суглобах (розділ 4); 3-й етап – встановленню предикторів резистентності до стандартної протиартрозої фармакотерапії та порівняння її ефективності з модифікованою терапією (із включенням екзогенного мелатоніну) у хворих на ОА (розділ 5).

Обстежено 141 хворого на ОА колінних суглобів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова у 2011-2015 р.р. Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 року [57; 58], рекомендацій EULAR (2010 р.) [326], наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 [37]. Всі пацієнти були проінформовані щодо мети та завдань дослідження і залучались відповідно до критеріїв включення / виключення (див. розділ 2).

Групу з 141 хворого на ОА склали 108 жінок (76,6%) та 33 чоловіки (23,4%) віком від 38 до 74 років, із середнім віком $58,4 \pm 7,91$ роки. Відповідно до критеріїв включення у дослідження, у 100% обстежених хворих був клінічно та рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів, у 47 (33,3%) пацієнтів гонартроз поєднувався з коксартрозом. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 30 років і в середньому становила $10,5 \pm 6,50$ роки. У 77 (54,6%) обстежених була II рентгенологічна стадія ОА за J.Kellgren, J.Lawrence, у 64 (45,4%) – III стадія. Серед обстежених пацієнтів превалювали особи з порушенням функції суглобів II ступеню (73,8%), ознаки реактивного синовііту колінного суглобу виявлені у 38 (27%) пацієнтів.

Для встановлення референтних величин окремих показників було обстежено 36 практично здорових осіб контрольної групи, середнім віком

57,1±9,95 років (72,2% жінок), без скарг на хронічний біль будь-якої локалізації, скарг з боку внутрішніх органів, без патологічних змін при фізикальному обстеженні.

Для характеристики циркадіанних ритмів продукції мелатоніну визначали рівень екскреції з сечею його ключового метаболіту – 6-SMT (із розрахунку на 1 мг креатиніну) [252; 274; 275]. Рівень 6-SMT визначали у двох порціях сечі, зібраних з 18⁰⁰ до 22⁰⁰ (відображає секрецію мелатоніну вдень) та з 22⁰⁰ до 6⁰⁰ (відображає секрецію мелатоніну вночі), додатково розраховували середньодобову екскрецію 6-SMT та співвідношення між нічним та денним рівнями 6-SMT «ніч /день». Для дослідження циркадіанних ритмів секреції маркерів деструкції та запалення суглобових тканин (галектину-3, COMP, інтерлейкіну-1β) проводили забір крові о 20⁰⁰ та 04⁰⁰, визначали середньо-добовий рівень показників в сироватці крові, розраховували відношення рівнів «ніч/день».

Результати досліджень виявили статистично значущі відмінності циркадіанного профілю екскреції 6-SMT у хворих на ОА порівняно з практично здоровими особами, а також засвідчили достовірні асоціації рівня 6-SMT з віком хворих та клінічним перебігом захворювання (табл. 3.1; 3.2; 3.3; 3.4; 3.5). Так, у практично здорових осіб рівень екскреції 6-SMT в нічний період був достовірно вищим в 4,68 рази, ніж вдень (38,8±9,36 проти 8,87±2,34 нг/мг креатиніну, $p<0,001$), середньодобовий рівень екскреції 6-SMT становив 23,8±5,79 нг/мг креатиніну, відношення 6-SMT «ніч /день» – 4,42±0,50, відповідно. Показники екскреції 6-SMT в групі контролю узгоджувались із даними літератури щодо осіб цієї вікової категорії [275; 246; 218].

Порівняно із практично здоровими особами, у хворих на ОА реєструвались нижчі показники нічної та середньодобової екскреції 6-SMT (на 34,8% та 29,4%, $p<0,001$), нижче відношення «ніч/день» (на 27,1%, $p<0,001$). У хворих на ОА не спостерігалось значущих статевих відмінностей щодо денної та нічної екскреції 6-SMT, але виявлялось достовірне зниження

цих показників з віком. Наприклад, у хворих на ОА віком > 60 років денний, нічний, середньодобовий рівні 6-SMT були нижчими на 16,4; 35,8; 31,8%, ніж у хворих віком < 50 років ($p<0,05$; $p<0,001$; $p<0,001$), відповідно. Збільшення тривалості ОА асоціювалось зі зниженням продукції мелатоніну переважно у нічний час: у хворих з тривалістю захворювання > 10 років рівні нічної та середньодобової екскреції 6-SMT були нижчим на 17,9 та 16,8% ($p<0,05$), хоча відношення «ніч/день» суттєво не змінювалось. Середньодобова екскреція 6-SMT обернено корелювала з віком ($r=-0,40$; $p<0,001$) та тривалістю захворювання ($r= -0,18$, $p<0,05$).

Вік є важливою детермінантою пригнічення секреції мелатоніну [269; 302; 310] та відомим немодифікованим патогенетичним чинником розвитку ОА [141; 206; 248]. Отримані нами результати підтверджують дотичність вік-асоційованого пригнічення секреції мелатоніну до формування деструктивно-дистрофічних змін в суглобах.

Підвищення важкості деструктивних змін в колінних суглобах, додаткове залучення в патологічний процес кульшових суглобів асоціювалось з більш значущим зниженням секреції мелатоніну. Наприклад, у хворих на ОА II стадії за Kellgren/ Lawrence рівні денної, нічної та середньодобової екскреції 6-SMT були вищими на 13,3; 33,6 та 28,1% ($p<0,05$), а відношення «ніч/день» – вищим на 18,8%, ніж у хворих на ОА III стадії. У хворих на гонартроз + коксартроз рівні денної, нічної та середньодобової екскреції 6-SMT були нижчими на 13,0; 13,1 та 13,2% ($p<0,05$), ніж у хворих на гонартроз.

Як відомо, мелатонін має імуномодулючі властивості і здатний стимулювати Th-1 клітини та посилювати продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 та ІФН- γ) [94; 107; 287]. Зокрема, у пацієнтів з РА відмічається підвищення рівня нічної секреції мелатоніну, яке, однак, не корелює із віком, статтю, тривалістю та активністю захворювання [53; 108]. Зауважимо, що у обстежених нами хворих на ОА наявність синовіїту не асоціювалась з підвищенням екскреції 6-SMT, і цей показник за середніми

величинами був співставним з таким у хворих без синовіїту. Однак, наше дослідження має певні обмеження – адже ми не мали інформації щодо рівня екскреції 6-SMT у пацієнтів на ОА до етапу розвитку синовіїту і не могли об'єктивно оцінити спрямованість змін секреції мелатоніну за цих умов.

Для підвищення персоніфікації оцінки порушень продукції мелатоніну у хворих на ОА було проведено ранжирування середньодобового рівня екскреції 6-SMT (табл. 3.6; 3.7). Встановлено, що серед хворих на ОА виявлялось 34% осіб з нормальним рівнем показника (> 25 процентилу контрольної групи або $> 19,4$ нг/мг креатиніну), 36,2% осіб з низьким рівнем 6-SMT (< 5 процентилу контрольної групи або $< 13,7$ нг/мг креатиніну), у решти пацієнтів виявлялись гранично знижені рівні 6-SMT (13,7-19,4 нг/мг креатиніну). Отже, частка осіб з низьким рівнем 6-SMT серед хворих на ОА була в 6,46 рази вищою, ніж в контролі ($p < 0,001$). Особи з низькими показниками екскреції 6-SMT частіше виявлялись серед пацієнтів віком > 60 років (в 2,14 рази, $p < 0,01$) та пацієнтів з III стадією ОА (в 2,89 рази, $p < 0,01$).

Виникає питання, через які механізми може реалізовуватись негативний вплив зниженої продукції мелатоніну на стан суглобових тканин. Існують дані, що мелатонін пригнічує активність ензимів деградації суглобового хряща (зокрема ММП-9) [267], інгібує транслокацію NF- κ B в ядро і, як наслідок, пригнічує експресію прозапальних медіаторів та молекул адгезії [128].

За останніми даними, що до розвитку запальних та деструктивних змін в суглобах причетна родина галектинів, зокрема галектин-3. Галектини регулюють продукцію цитокінів, клітинну адгезію, апоптоз та фіброгенез [301; 313]. Підвищення рівня галектину-3 в крові розглядають як потенційний маркер раннього РА [165]. Нещодавно було встановлено, що на відміну від нормального суглобового хряща, в артрозному хрящі біля 60% хондроцитів є галектин-3-позитивними [313]. Клініко-діагностичне значення та особливості циркадіанного профілю сироваткового рівня галектину-3 та можливі асоціації з мелатоніновим сигналінгом у хворих на ОА не з'ясовані.

Результати дослідження засвідчили (табл. 3.8; 3.9; 3.10; 3.11), що порівняно із практично здоровими особами у хворих на ОА спостерігається підвищення сироваткового рівня галектину-3, але без циркадіанного характеру. Наприклад, у практично здорових осіб денний, нічний та середньодобовий рівні галектину-3 становили $9,96 \pm 3,11$; $10,3 \pm 3,44$ та $10,1 \pm 3,23$ нг/мл, а у хворих на ОА - $15,8 \pm 5,61$; $17,1 \pm 7,39$; $16,4 \pm 6,38$ нг/мл і були вищими на 58,6; 66,0 та 64,0% ($p < 0,001$), відповідно. Зростання рівня галектину-3 асоціювалось зі збільшенням віку хворих та тривалості ОА ($r = 0,28$; $0,23$, $p < 0,01$).

Інформації щодо рівня галектину-3 в сироватці крові у хворих на ОА нами не знайдено. Проте збільшення сироваткового рівня галектину-3 з віком спостерігалось у загальній популяції [114; 189]. Значне зростання рівня галектину-3 в крові відмічалось у хворих на РА [165; 166] та ЮРА [123]. В роботі Issa S. F. (2015) була констатована відсутність циркадіанної варіабельності сироваткового рівня галектину-3 у практично здорових осіб та хворих на РА, але відзначалось підвищення рівня цього медіатора на 10-15% після фізичних навантажень [166]. А як відомо, механічна травматизація хряща внаслідок фізичних перевантажень є потенційним чинником ініціації ОА.

Підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові супроводжувалось поглибленням деструктивно-запальних змін в суглобах. Так, у хворих на ОА III стадії денний, нічний та середньодобовий рівні галектину-3 були вищими на 44,7; 53,8 та 61,7%, ніж у хворих на ОА II стадії. Більш значне підвищення денного, нічного, середньодобового рівнів галектину-3 реєструвалось у хворих на гонартроз + коксартроз (на 17,3; 22,0; 20,1%, $p < 0,05$), а також у осіб з синовіітом (на 55,8; 83,4; 69,0%, $p < 0,001$). Посилення запальної реакції в колінних суглобах із розвитком ексудативного синовііту у хворих на ОА асоціювалось з більш значущим приростом рівня галектину-3 у нічний період (на 18,6%, $p < 0,05$). Отримані нами клінічні дані узгоджуються з даними експериментальних досліджень. По-перше, засвідчено, що галектин-3

посилює секрецію прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ФНПа, гранулоцитарно-макрофагального колонійстимулюючого фактору, хемокінів, ММП-3 у фібробластах синовії [127], промотує розвиток артриту через посилення імуноклітинної інвазії та запалення [168]. По-друге, галектин-3 експресується в синовіальних фібробластах пацієнтів з ОА і нокаут його гену супроводжується інгібуванням секреції прозапальних цитокінів [63]. Таким чином, галектин-3 може промотувати розвиток синовіїту у хворих на ОА.

За результатами ранжирування (табл. 3.12; 3.13), серед хворих на ОА виявлялось 24,8% осіб з нормальним рівнем галектину-3 (нижче 75 процентилу контрольної групи, що становив 12,1 нг/мл) та 44,0% осіб з високим рівнем показника (вище 95 процентилу групи контролю, що становив 15,8 нг/мл). Частка осіб з високими рівнями галектину-3 була більш високою серед хворих на ОА III стадії та хворих з тривалістю захворювання понад 10 років (в 3,2 та 2,1 рази, $p < 0,01$).

Виникає питання щодо зв'язку між рівнем галектину-3 та змінами циркадіанного профілю секреції мелатоніну у хворих на ОА. Результати наших досліджень вперше засвідчили, що у хворих на ОА з нормальною середньодобовою екскрецією 6-SMT рівні галектину-3 були достовірно нижчими (в 1,2-1,3 рази в середньому), ніж у хворих з аберантними рівнями 6-SMT (табл. 3.14). Між рівнем екскреції 6-SMT та сироватковим рівнем галектину-3 у хворих на ОА виявлявся слабкий обернений кореляційний зв'язок ($r = -0,28$, $p < 0,01$) без суттєвих відмінностей щодо нічних та середньодобових показників (табл. 3.27). Очевидно, у хворих на ОА на тлі зниженої секреції мелатоніну активується продукція галектину-3 і цей ефект не опосередковується через хронобіологічні механізми.

Патогенетичний зв'язок між мелатоніном і галектином-3 потребує подальших досліджень. В роботі Qiao L., Shen W. (2014) було показано, що введення екзогенного мелатоніну викликає зниження кількості галектин-3-позитивних клітин у головному мозку щурів із моделлю ішемії/реперфузії

[250]. Не виключено, що подібний ефект мелатонін може спричиняти і щодо інших клітин, у тому числі хондроцитів чи синовіоцитів.

Одним із ключових регуляторів імунзапальних та деструктивних змін в суглобових тканинах вважається ІЛ-1 β [196; 210; 233; 203]. В окремих роботах показано, що продукція ІЛ-1 β має циркадіанний характер зі зростанням його рівня в сироватці крові, слині, слізній рідині уночі з піком в 4⁰⁰ – 5⁰⁰ годин [112; 76; 134].

Дійсно, у практично здорових осіб приріст рівня ІЛ-1 β в сироватці крові в нічний період становив 65,1% (3,98 $\pm$ 1,74 проти 2,41 $\pm$ 1,22 пг/мл, $p < 0,001$) (табл. 3.15). У хворих на ОА рівень ІЛ-1 β в сироватці крові був вищим, ніж у практично здорових осіб як у денний, так і у нічний періоди (на 27,4 та 33,9 %, $p < 0,001$), а нічний приріст виявився більш значним і становив 73,6% (5,33 $\pm$ 2,35 проти 3,07 $\pm$ 1,06 пг/мл, $p < 0,001$). Прогресування дегенеративно-дистрофічних та запальних змін в суглобах у хворих на ОА асоціювалось із більш суттєвим підвищенням рівня ІЛ-1 β в нічний період, ніж в денний період (табл. 3.16–3.18). Приріст нічного рівня ІЛ-1 β посилювався (в 1,2-1,3 рази, $p < 0,05$) з віком, збільшенням тривалості та рентгенологічної стадії захворювання, і особливо за розвитку синовіїту. Як відомо, ІЛ-1 β відноситься до проноцицептивних цитокінів [221; 320] і зростання його рівня у нічний період є одним із чинників посилення суглобового больового синдрому.

Оцінка циркадіанного профілю ІЛ-1 β у хворих з різним рівнем екскреції 6-SMT не виявила статистично значущих між групових відмінностей (табл. 3.19). Кореляційний аналіз засвідчив відсутність статистично значущих асоціативних зв'язків між сироватковим рівнем ІЛ-1 β в денний та нічний періоди та екскрецією 6-SMT у хворих на ОА, але виявив їх наявність з середньодобовим рівнем галектину-3 ($r = 0,39-0,55$, $p < 0,01$). В дослідях *in vivo* та *in vitro* встановлено, що прозапальний ефект галектину-3 може реалізовуватись через потенціювання продукції ІЛ-1 β моноцитами та

макрофагами [169; 280], що очевидно відбувається і в суглобових тканинах у хворих на ОА.

Визнаним лабораторним маркером деструкції суглобового хряща та прогресування ОА є підвищення рівня COMP в крові [154; 183; 303]. У пацієнтів з суглобовим синдромом були відмічені циркадінні коливання рівня COMP в сироватці крові. Зокрема, у хворих на РА та ОА цей показник залишався стабільним у період з 8⁰⁰ до 21⁰⁰, вночі реєструвалось його зниження із найнижчими значеннями у період з 4⁰⁰ до 5⁰⁰ годин ранку [61]. Вранці відмічається підвищення рівня COMP через годину після фізичної активності [137; 185]. Вважається, що дослідження рівня COMP у пацієнтів з суглобовим синдромом найбільш доцільно проводити у період між 10⁰⁰ та 20⁰⁰ [207]. Зниження рівня COMP о 7⁰⁰ годині ранку було зафіксовано у хворих на РА (з великою тривалістю захворювання) та у практично здорових осіб [207].

Результати наших досліджень засвідчили (табл. 3.20), що у практично здорових осіб контрольної групи нічний рівень COMP був нижчим на 28,3%, ніж денний (387 ± 142 проти 540 ± 179 нг/мл, $p < 0,001$). У хворих на ОА також реєструвалось нічне падіння рівня COMP на 32,0% (995 ± 298 проти 1185 ± 357 нг/мл, $p < 0,001$), однак денний, нічний та середньодобовий рівні показника були вищими (на 119; 108 та 114%, $p < 0,001$), ніж у практично здорових осіб. Виявилось (табл. 3.21; 3.22; 3.23), що у хворих на ОА зміни рівня COMP не виявляли значущих гендерних особливостей, але поглиблювались (в 1,3-1,5 рази, $p < 0,05$) з віком, зі збільшенням тривалості та рентгенологічної стадії захворювання, за комбінованого ураження колінних та кульшових суглобів та наявності синовіїту. Більш суттєве підвищення рівня COMP виявлялось у хворих з аберантними рівнями екскреції 6-SMT та високим сироватковим рівнем галектину-3 (табл. 3.24, 3.25). Рівні COMP (денний, нічний та середньодобовий) в сироватці крові обернено корелювали з показниками екскреції 6-SMT ($r = -0,27-0,38$, $p < 0,01$) і прямо корелювали з рівнем галектину-3 ($r = 0,38-0,43$, $p < 0,01$) та ІЛ-1 β ($r = 0,21-0,32$, $p < 0,01$). Зв'язок між

рівнем COMP та прозапальними медіаторами відмічався і раніше [308; 268]. Однак, асоціація між рівнем COMP та рівнем галектину-3 й рівнем екскреції 6-SMT у хворих на ОА була засвідчена вперше.

На наступному етапі дослідження була проведена оцінка клінічних особливостей хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT. Оскільки рівень галектину-3 достовірно корелював з рівнем 6-SMT, маркерами запалення і деструкції суглобів (ІЛ-1 β , COMP), при цьому не характеризувався добовою варіабельністю, то саме він був обраний для подальшого аналізу як потенційний критеріальний показник перебігу захворювання.

Результати наших досліджень засвідчили, що у хворих на ОА зниження рівня екскреції 6-SMT супроводжується підвищенням клінічної важкості захворювання (табл. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, рис. 4.1, 4.2) та погіршенням якості життя (табл. 4.5, рис. 4.3, 4.4). У хворих з низьким рівнем екскреції 6-SMT (<13,7 нг/мг креатиніну) індекси Лекена та WOMAC (сумарний) виявились вищими (на 17,6 та 26,1%, $p<0,05$), а індекс KOOS (біль, симптоми) нижчим (на 13,5 та 15,2%, $p<0,05$), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT (> 19,4 нг/мг креатиніну). Серед хворих з низьким рівнем 6-SMT превалювали особи з високими показниками індексу WOMAC: зокрема, серед таких осіб сумарний WOMAC > 50 балів, шкали болю та фізичної активності WOMAC > 50 балів виявлялись в 1,65; 1,52 та 1,50 рази частіше, ніж серед хворих з нормальним рівнем 6-SMT ($p<0,05$). Частки хворих із значеннями шкали болю та симптомів індексу KOOS нижчими 50 балів серед хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну були нижчими в 1,48 та 1,72 рази, ніж серед хворих з рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну ($p<0,05$). У хворих з низькою екскрецією 6-SMT виявлялись більш високі значення індексу HAQ (на 18,6%), нижчі показники якості життя за SF-36 (PF, SF, MH – на 29,5; 17,4; 14,5%), ніж у хворих з нормальною екскрецією 6-SMT ($p<0,05$). У хворих з нормальним рівнем 6-SMT рівень сумарної психологічної складової здоров'я (MCS) SF-36 був вищим (на 11,2%, $p<0,05$),

ніж у хворих з низьким рівнем 6-SMT, при цьому рівні сумарної фізичної складової здоров'я (PCS) суттєво не відрізнялись. Статистично значущих відмінностей щодо хворих з гранично зниженим рівнем екскреції 6-SMT від хворих з нормальною чи низькою екскрецією 6-SMT за клінічними індексами практично не виявлялось. Не виключено, що нормалізація рівня мелатоніну у цієї категорії хворих дозволить уповільнити прогресування захворювання в подальшому.

Встановлено (табл. 4.6, 4.7, 4.8), що найбільш значущі відмінності між хворими з нормальними, гранично зниженими та низькими рівнями екскреції 6-SMT виявлялись за показниками якості нічного сну та денної сонливості за шкалою Epworth. Серед пацієнтів з низькими рівнями 6-SMT частка осіб з інсомнією перевищувала таку серед хворих з нормальними та гранично зниженими показниками в 2,27 та 1,47 рази ($p < 0,001$; $p < 0,05$), відповідно. При зниженні середньодобової екскреції 6-SMT $< 13,7$ нг/мг креатиніну у хворих на ОА багаторазово підвищувались шанси виникнення інсомнії (ВШ 7,8; 95% ДІ 3,01-18,6) та сонливості вдень (ВШ 2,68; 95% ДІ 1,18-6,10) порівняно із хворими з рівнем 6-SMT $> 19,4$ нг/мг креатиніну. Також у хворих на ОА з низькою екскрецією 6-SMT $< 13,7$ нг/мг креатиніну частіше виявлялись депресивні розлади (ВШ 2,57; 95% ДІ 1,02-6,46), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT.

Зв'язок зниженої секреції мелатоніну з погіршенням сну та депресивними розладами є відомим. У жінок з первинним деформуючим ОА виявлялось багаторазове зниження рівня мелатоніну в сечі за наявності депресивних розладів [45]. В дослідженні MrOS Sleep Study, яке охоплювало 2 821 чоловіків віком старших 65 років, зниження нічної екскреції 6-SMT тісно асоціювалось з посиленням денної сонливості, зниженням ефективності сну та скороченням часу сну в нічний період [270]. Пригнічення секреції мелатоніну та гіпомелатоніємія асоціювались з підвищенням депресивності, емоційної дратівливості, агресивності, невротичності у жінок віком 36-55 років з патологією ендометрію [30].

Отже, порушення продукції мелатоніну у хворих на ОА більш тісно асоціюються з інсомнією, психоемоційними розладами, погіршенням якості життя (переважно за рахунок психічного компоненту), що може відображатись на клінічному перебігу захворювання в цілому. Адже порушення сну та депресивні розлади у хворих на ОА поєднуються із більшою варіабельністю больового синдрому [276].

Підвищення рівня галектину-3 у хворих на ОА супроводжувалось значним погіршенням клінічної симптоматики (табл. 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, рис. 4.5, 4.6, 4.7), фізичної складової якості життя (табл. 4.13), менш суттєво відображалось на якості сну (табл. 4.14, 4.15) і виразності депресивних розладів (табл. 4.16). Зокрема, у хворих на ОА з гранично підвищеним та високим рівнем галектину-3 в сироватці крові індекс Лекена був достовірно вищим на 36,8 та 59,8% ($p < 0,001$), сумарний WOMAC – вищим на 22,4 та 50,8% ($p < 0,05$ та $p < 0,001$), ніж у хворих з нормальним рівнем галектину-3. Серед хворих на ОА з рівнем галектину-3 $> 15,8$ нг/мл виявлялось 74,2% осіб з сумарним індексом WOMAC > 50 балів, що було вищим в 3,24 та 1,36 рази ($p < 0,01$ та $p < 0,05$), ніж серед хворих з рівнем галектину-3 $< 12,1$ нг/мл та хворих з рівнем галектину-3 12,1-15,8 нг/мл. Отже, у хворих з аберантними рівнями галектину-3 істотно зростали шанси підвищення клінічної тяжкості ОА за індексом WOMAC (ВІШ 5,76; 95% ДІ 2,42-13,7). У хворих на ОА з аберантними рівнями галектину-3 реєструвались нижчі показники індексів KOOS та HOOS (на 12-20%), вищі показники індексу HAQ (на 12-45%) порівняно з хворими з нормальним рівнем галектину-3 ($p < 0,05$). Показники сумарної фізичної складової здоров'я SF-36 (PCS) у хворих з аберантними рівнями галектину-3 були достовірно нижчими (на 22-27%, $p < 0,05$), ніж у хворих з нормальним рівнем показника, хоча показники сумарної психологічної складової здоров'я (MCS) відрізнялись не суттєво.

У хворих з нормальним рівнем галектину-3 шанси погіршення нічного сну були нижчими, ніж у хворих з високим рівнем галектину-3 (ВІШ 0,29; 95% ДІ 0,11-0,77). Серед хворих з нормальними рівнями галектину-3 частка

осіб без депресивних розладів була вдвічі вищою (ВШ 2,96; 95% ДІ 1,23-7,15) порівняно із хворими з низьким рівнем галектину-3. Питання щодо зв'язку галектину-3 з інсомнією та депресивними розладами залишається дискусійним і вимагає окремого вивчення. Оскільки у обстежених нами хворих на ОА підвищення рівня галектину-3 асоціювалось з погіршенням клінічної симптоматики, особливо больового синдрому, можна припустити, це було чинником порушення якості сну та психоемоційних розладів. Зв'язок галектину-3 з больовим синдромом був засвідчений в експериментально: за пошкодження спинномозкових нервів блокування продукції галектину-3 супроводжувалось зменшенням активності запального процесу та пригніченням нейропатичного болю [209], що узгоджується із результатами нашого дослідження. Рівень галектину-3 достовірно корелював з шкалою болю та іншими шкалами WOMAC ($r=0,40-0,50$, $p<0,001$), індексами Лекена та HAQ ($r=0,57$; $0,47$, $p<0,001$).

Виникає питання щодо ефективності стандартної фармакотерапії у пацієнтів з ОА з нормальними та аберантними рівнями 6-SMT в сечі та галектину-3 в сироватці крові. Зауважимо, що серед обстежених хворих на ОА превалювали особи з розладами нічного сну: у 57,4%, осіб реєструвалась виразна інсомнія вночі, у 18,4% – елементи нічної інсомнії, у 43,3% – підвищена потреба у сні (за шкалою Epworth). Це узгоджується з даними літератури щодо частоти розладів сну у хворих на ОА [89; 90; 201; 216]. Не виключено, що корекція рівня мелатоніну може модифікувати ефективність лікування пацієнтів з ОА з аберантною екскрецією 6-SMT.

У відкрите проспективне дослідження увійшло 89 пацієнтів (77,5% жінок) з гонартрозом II-III стадії за Kellgren/ Lawrence, середнім віком $58,7\pm 6,35$ років, тривалістю захворювання $10,1\pm 6,48$ років. Пацієнти були розподілені на три групи, репрезентативні за віком, статтю, тривалістю захворювання, вихідним рівнем галектину-3, IL-1 β , COMP, але достовірно відрізнялись за рівнем екскреції 6-SMT (див. розділ 2, табл. 2.4). Стандартну терапію отримували 31 хворий групи 1 з нормальним рівнем екскреції 6-SMT

($> 19,4$ креатиніну) та 26 хворих групи 2 зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT ($\leq 19,4$ нг/мг креатиніну). Модифіковану терапію (стандартна терапія + мелатонін) отримували 32 хворих групи 3 зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT та наявністю інсомнії. Стандартна терапія включала диклофенак натрію та хондропротектор, модифікована терапія додатково включала мелатонін (3 мг на добу). Період контрольованого лікування склав 12 тижнів.

Застосування стандартної схеми лікування через 12 тижнів не викликало суттєвих змін показників якості нічного сну, денної сонливості за шкалою Epworth у хворих на ОА зі збереженою та зниженою екскрецією 6-SMT (табл. 5.1, 5.2). Модифікована терапія (із включенням мелатоніну) забезпечувала значуще зменшення розладів нічного сну та денної сонливості, про що свідчить підвищення частки осіб без інсомнії (в 4,0 рази) та зменшення частки осіб з виразною інсомнією (в 2,5 рази) серед хворих на ОА із зниженими вихідним рівнем екскреції 6-SMT. Застосування стандартної терапії не впливало на показники шкали депресії Бека, в той час як модифікована терапія сприяла зменшенню виразності депресивних розладів (на $13,7 \pm 20,9\%$) у хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT (табл. 5.3)

За даними масштабного мета-аналізу, екзогенний мелатонін виявляв лікувальний ефект при первинній інсомнії (12 досліджень) [67] і був менш ефективним при вторинній інсомнії (25 досліджень) [87]. Зменшення проявів інсомнії у осіб з синдромом відтермінованої фази сну асоціювалось зі зменшенням депресивних розладів [253]. У жінок з ОА, що поєднувався з депресією, прийом мелатоніну зменшував депресивні розлади, що поєднувалось зі зменшенням больового синдрому [45]. За іншими даними, ефективність лікування депресивних розладів мелатоніном є суперечливою [148; 150].

Стандартна терапія забезпечувала більш суттєве підвищення окремих показників фізичного та психічного здоров'я за шкалою якості життя SF-36 у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT порівняно з хворими зі зниженим рівнем показника (табл. 5.4, рис. 5.1), зокрема динаміка PCS

становила $19,3 \pm 14,0\%$ проти $12,7 \pm 10,2\%$ ($p < 0,05$), динаміка MCS – $22,7 \pm 16,1\%$ проти $13,0 \pm 15,1\%$ ($p < 0,05$), відповідно. Модифікована терапія забезпечувала більш ефективне підвищення показників якості життя за шкалою SF-36 у хворих зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT (динаміка PCS – $19,5 \pm 20,3\%$, MCS – $38,2 \pm 21,9\%$) порівняно зі стандартною терапією ($p < 0,05$). Отримані нами дані в цілому узгоджуються з даними літератури щодо впливу екзогенного мелатоніну на показники якості життя. Зокрема, покращення всіх показників якості життя за SF-36 після прийому мелатоніну (5 мг упродовж $13,7 \pm 0,8$ тижнів) відзначалось у пацієнтів з синдромом хронічної втоми [284]. У пацієнтів з розладами сну прийом мелатоніну викликав позитивну динаміку всіх показників якості життя за SF-36, крім шкали RE [226].

Динаміка клінічних індексів ОА підтвердила відмінності в ефективності стандартної та модифікованої терапії у хворих з аберантними рівнями 6-SMT (табл. 5.5, 5.6, 5.7, рис. 5.2). Стандартна терапія забезпечувала статистично значуще зниження індексів Лекена та НАQ у хворих на ОА з нормальним рівнем екскреції 6-SMT (динаміка $-25,8 \pm 24,8$ та $-33,7 \pm 11,3\%$, $p < 0,01$) на відміну від хворих зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT (динаміка $-12,6 \pm 9,25$ та $-10,0 \pm 14,6\%$, $p > 0,05$). Натомість, модифікована терапія забезпечила достовірне зниження індексів Лекена та НАQ (динаміка $-23,0 \pm 16,7$ та $-37,8 \pm 15,7\%$, $p < 0,05$) у хворих на ОА зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT. Модифікована терапія більш ефективно, ніж стандартна терапія зменшувала клінічні симптоми захворювання за індексом KOOS із підвищенням динаміки шкал болю, симптомів, функції, спорту, якості життя в 1,73; 1,60; 1,28; 1,89 та 1,63 рази ($p < 0,05$) у хворих на ОА зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT, відповідно. Аналогічні закономірності спостерігались і при аналізі показників індексу WOMAC – під впливом модифікованої терапії динаміка шкал болю, симптомів та сумарний WOMAC зростала в 1,81; 1,85 та 1,71 рази ($p < 0,05$). Серед хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT достовірно частіше виявлялись нереспондери стандартної

фармакотерапії за індексом WOMAC20, ніж серед хворих зі збереженою екскрецією 6-SMT (69,2% проти 40,6%, $p<0,05$). В той же час, включення до схеми протиартрозної фармакотерапії препарату мелатоніну статистично значуще підвищувало шанси досягнення WOMAC20 (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,10 - 9,80) у пацієнтів з аберантною екскрецією 6-SMT через 12 тижнів лікування.

Механізми, через які мелатонін може потенціювати ефективність протиартрозної фармакотерапії, потребують більш детального вивчення. Ймовірно, цей ефект пов'язаний з антиоксидантною, імуномодуючою та антиноцицептивною дією мелатоніну. Зокрема, екзогенний мелатонін потенціював знеболюючий ефект диклофенаку у пацієнтів з хронічним болем у спині [31; 32]; знижував рівень маркерів оксидативного стресу та прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-6, hsCRP) в крові у жінок з ожирінням [220]; сприяв нормалізації біохімічних розладів (зменшував активність вільнорадикальних процесів, коригував колагенолітичну активність плазми) в нічний час у пацієнтів з ОА [40; 41]. У хворих з фіброміалгією застосування мелатоніну (3-10 мг/добу 4-6 тижнів) поряд із покращенням сну, зниженням тривожності та депресії викликало зменшення больового синдрому та ранкової скутості [113; 115; 100; 162; 193]. Мелатонін *in vivo* та *in vitro* коригував експресію clock-генів, попереджав артрозну трансформацію хондроцитів, пригнічував експресію катаболічних медіаторів та медіаторів апоптозу, підвищував експресію TGF- β 1 [156; 157], пригнічував активацію прозапальних факторів транскрипції (NF- κ B, NFATc1) [180].

Встановлено, що у хворих на ОА високі рівні галектину-3 в сироватці крові та низькі рівні екскреції 6-SMT виявились предикторами недостатньої клінічної відповіді на стандартну протиартрозну фармакотерапію (рис. 5.3, 5.4, 5.5, табл. 5.8). У нереспондерів WOMAC 20 вихідні рівні галектину-3 були достовірно вищими (в 1,49 рази), а рівні екскреції 6-SMT – достовірно нижчими (в 1,21 рази), ніж у респондерів WOMAC 20 ($p<0,01$). За результатами ROC-аналізу, рівень 6-SMT виявився більш інформативним предиктором стану респондер із точкою відсікання $> 17,6$ нг/мг креатиніну

(чутливість – 0,875, специфічність – 0,600), в той час як рівень галектину-3 виявився більш інформативним предиктором стану нереспондер за точкою відсікання $> 14,0$ нг/мл (чутливість – 0,742, специфічність – 0,769).

Цілком очевидно, що дані маркери не є абсолютно специфічними критеріями перебігу ОА, оскільки залучені до широкого кола біологічних процесів. Однак, додаткова оцінка вихідного рівня екскреції 6-SMT та сироваткового рівня галектину-3 дозволить персоніфікувати підходи до вибору оптимальної тактики фармакотерапії та визначити доцільність застосування препаратів мелатоніну у конкретного пацієнта з ОА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено результати дослідження для вирішення актуальної проблеми ревматології, а саме уточнено клініко-патогенетичну роль мелатоніну та галектину-3 за умов ОА і на цій основі обґрунтована критеріальна значущість вказаних показників як предикторів резистентності до стандартної фармакотерапії ОА у хворих на гонартроз. На основі отриманих даних уточнені покази до призначення мелатоніну хворим на ОА та окреслені нові лабораторні критерії контролю ефективності лікування.

1. У хворих на ОА колінних суглобів ($n=141$, 76,6% жінки, середній вік $58,4 \pm 7,91$ роки) зареєстровано зниження середньодобового рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) на 29,4%, переважно за рахунок зниження нічного рівня (на 34,8%) зі зниженням співвідношення нічного та денного рівнів (на 27,1%) відносно групи контролю ($p < 0,001$). Особи з низькою екскрецією 6-SMT ($< 13,7$ нг/мг креатиніну) частіше виявлялись серед пацієнтів віком > 60 років (в 2,14 рази, $p < 0,01$) та пацієнтів з III рентгенологічною стадією ОА (в 2,89 рази, $p < 0,01$). Середньодобова екскреція 6-SMT корелювала з віком ($r = -0,40$; $p < 0,001$), тривалістю захворювання ($r = -0,18$, $p < 0,05$) і не асоціювалась з наявністю синовіїту.

2. У хворих на ОА колінних суглобів виявлялось підвищення середньодобових рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матричного протеїну (COMP) в сироватці крові на 64,0; 33,9 та 114% порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). Рівень галектину-3 не виявляв циркадіанного характеру (в 4⁰⁰ – $17,1 \pm 7,39$; в 20⁰⁰ – $15,8 \pm 5,61$ нг/мл, $p > 0,5$), на відміну від інтерлейкіну-1 β (нічний приріст становив 73,6%, $p < 0,001$) та COMP (нічне зниження – 32,0%, $p < 0,001$). Вищі рівні галектину-3 реєструвались у хворих на ОА III стадії, особливо за наявності синовіїту (в 1,6-1,7 рази); слабо корелювали з віком та тривалістю ОА ($r = 0,28$; 0,23, $p < 0,01$) і більше – з рівнем COMP та інтерлейкіну-1 β ($r = 0,42$; 0,55, $p < 0,01$). Зростання рівнів галектину-3 та COMP в крові асоціювалось зі зниженням екскреції 6-SMT ($r = -0,28$; -0,38; $p < 0,01$).

3. У хворих на ОА з низькою екскрецією 6-SMT ($<13,7$ нг/мг креатиніну) реєструвалось підвищення клінічної важкості захворювання за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ, погіршення якості життя за SF-36, більша виразність інсомнії, денної сонливості за шкалою Epworth, депресивних розладів за шкалою Бека, на відміну від хворих зі збереженою екскрецією 6-SMT ($> 19,4$ нг/мг креатиніну).
4. У хворих на ОА підвищення рівня галектину-3 асоціювалось зі значним погіршенням клінічних симптомів (в 1,4-1,6 рази, $p<0,001$) за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ, погіршенням якості життя за SF-36 зі зниженням сумарної фізичної складової здоров'я (на 27%, $p<0,05$), але менш значуще відображалось на якості сну і виразності депресивних розладів. Серед хворих на ОА з високим рівнем галектину-3 ($> 15,8$ нг/мл) частка осіб з сумарним індексом WOMAC > 50 балів була більшою в 3,24 рази (74,2 проти 22,9 %, $p<0,01$), ніж серед хворих з нормальним рівнем галектину-3 ($< 12,1$ нг/мл).
5. Серед хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT через 12 тижнів застосування стандартної фармакотерапії частка нереспондерів за WOMAC20 була достовірно вищою в 1,70 рази, ніж серед хворих зі збереженою екскрецією 6-SMT (69,2% проти 40,6%, $p<0,05$). Модифікація стандартної фармакотерапії включенням мелатоніну (в дозі 3 мг/добу) забезпечувала не лише покращення показників якості сну (в 1,3-1,6 рази, $p<0,05$) та якості життя за SF-36 (в 1,2 рази $p<0,05$), а також прискорювала позитивну динаміку клінічних індексів Лекена, HAQ, WOMAC та KOOS і суттєво збільшувала шанси досягнення WOMAC20 (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,10 – 9,80) у хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT.
6. У хворих на ОА предикторами недостатньої клінічної відповіді на

стандартну фармакотерапію виявились високі вихідні рівні галектину-3 в сироватці крові та низькі рівні екскреції 6-SMT. Рівень 6-SMT є більш інформативним предиктором стану респондер із точкою відсікання 17,6 нг/мг креатиніну (чутливість – 0,875, специфічність – 0,600), а рівень галектину-3 є більш інформативним предиктором стану нереспондер з точкою відсікання $> 14,0$ нг/мл (чутливість – 0,742, специфічність – 0,769).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ОА колінних суглобів за наявності розладів нічного сну (менше 21 бали за анкетною шкалою якості нічного сну) та/або денної сонливості (вище 5 балів за шкалою Epworth) доцільно оцінювати середньодобову екскрецію 6-SMT і при виявленні її зниження нижче 17,6 нг/мг креатиніну до схеми стандартної терапії доцільно включати препарати мелатоніну.
2. З метою моніторингу клінічного перебігу захворювання та ефективності терапії у хворих на ОА колінних суглобів доцільно визначати рівень галектину-3 в сироватці крові і при встановленні рівня вище 14 нг/мл (предиктор нереспондер) слід завчасно провести корекцію фармакотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеева ЛИ. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза. *Consilium medicus*. 2009; 11(9): 100-104.
2. Борткевич ОП, Корендович ВВ, Білявська ЮВ. Ефективність препарату піаскледин® 300 у хворих на первинний остеоартроз колінних та кульшових суглобів. *Український ревматологічний журнал*. 2016; 4 (66): 46-50.
3. Вейн АМ, Левин ЯИ. Принципы современной фармакотерапии инсомний. *Журнал неврологии и психиатрии*. 1998; 5: 39-43.
4. Волошина ЛО, Сміян СІ. Особливості цитокінового профілю крові у хворих на первинний остеоартроз в аспекті вікової коморбідності. *Український ревматологічний журнал*. 2016; 1 (63): 65-69.
5. Волошина ЛО, Сміян СІ. Остеоартроз, полі- та коморбідність: вікові, гендерні, прогностичні й лікувально-профілактичні аспекти: дані трирічного проспективного дослідження. *Український ревматологічний журнал*. 2016; 4 (66): 51-57.
6. Головач ІЮ и др. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Украинский ревматологический журнал*. 2017; 1 (67): 28-33.
7. Головач ІЮ. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. *Украинский ревматологический журнал*. 2014; 2(56): 4-11.
8. Гуменюк ОВ. Якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну та галектину-3. *Biomedical and biosocial antropology*. 2017; (29): 140–144.
9. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Вплив мелатоніну на ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково–практичної конференції з міжнародною

участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини». Вінниця. 2017 листопад 16-17; Вінниця. Вінниця: 159 – 160.

10. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну. Український ревматологічний журнал. 2018;72 (2):26-31.
11. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Якість життя у хворих на остеоартроз: зв'язок між вираженістю больового синдрому та рентгенологічною стадією захворювання. Український ревматологічний журнал . 2013; 3: 117.
12. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Патент на корисну модель: Спосіб прогнозування ефективності фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Патент № 128729. № u201802251; заявл. 05.03.18.; опубл. 10.10.18, Бюл. :19.
13. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Рівень галектину-3 в сироватці крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання. ScienceRise Medical Science. 2018; 3(23): 27-32.
14. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Особливості клінічного перебігу остеоартрозу колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею. Галицький лікарський вісник. 2018; 3: 7-11.
15. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Циркадіанний профіль рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матричного протеїну в крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Український ревматологічний журнал. 2018; 71 (1):55-59.
16. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну із сечею у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Український терапевтичний журнал. 2018; 1: 52-58.

17. Денисюк ВІ, Денисюк ОВ. Остеоартроз: стандарти діагностики та лікування за результатами доказової медицини. Український медичний часопис. 2012; Т. І/ІІ,1 (87): 91-95.
18. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 (компания Эвиденс - Клинико-фармакологические исследования). [Интернет]. <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>
19. Казимирко ВК. та ін. Роль и место воспаления в патофизиологии первичного остеоартрита. Український ревматологічний журнал. 2015; 4 (62): 53-59.
20. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Насонова ВА. Первый опыт применения мелатонина для коррекции нарушений сна у больных с ревматоидным артритом. Научно-практ. ревматол. 2004; 4: 73-76.
21. Коваленко В. Остеоартроз: оптимальний вибір для успішного лікування. Український медичний часопис. 2017; Інтернет: <http://www.umj.com.ua>
22. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Остеоартроз і біль: стан проблеми. Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник». Інтернет. 2011; 1 (01): <http://www.mif-ua.com/archive/article/16189>
23. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Остеоартроз: Практ. настанова. 3-тє вид., доп., зі змін. Київ. МОРІОН. 2010; 608 с.
24. Коваленко ВН, Борткевич ОП., Бойчук Н.С. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для лечения при остеоартрозе. Український ревматологічний журнал 2015; 1 (59): 51-54.
25. Коляденко СВ, Станіславчук МА. Мелатоніновий профіль і рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на фіброміалгію. Український ревматологічний журнал. 2006; 1 (23): 65-68.
26. Компендиум online. [Интернет]. <http://compendium.com.ua/akt/77/222/melatoninum>
27. Компендиум on-line. Вита-мелатонин. [Интернет]. <http://compendium.com.ua/info /67093/ vita-melatonin-sup-sup>

28. Компендиум on-line. Мелаксен. [Інтернет]. <http://compendium.com.ua/dec/260836>
29. Корж МО, Філіпенко ВА, Танькут ВО. Сучасний стан проблеми ендопротезування суглобів в Україні. Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник» Інтернет. 2012; 1(05): <http://www.mifua.com/archive/article/30462>
30. Корниенко СМ. Взаимосвязь мелатонина с качеством жизни и свойствами личности пациенток с патологией эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде. Запорожский медицинский журнал. 2017; Т.19. 4(103): 472-475.
31. Курганова ЮМ. Роль мелатонина в терапии хронической боли в спине: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н.ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. 2017; 24 с.
32. Курганова ЮМ, Данилов АБ. Мелатонин при хронической боли в спине: миф или реальность. Managerain. 2015; 1: 30-34.
33. Курята АВ, Фролова ЕА.Эффективность терапии при остеоартрозе коленных суставов зиннаксиномплюс глюкозамин. Украинский ревматологический журнал2007; 1 (27): 56-60.
34. Курята ОВ, Сіренко ОЮ, Лисунець ТК.Біль у суглобах у хворих ревматологічного профілю: роль контролю тривожно-депресивних розладів. Український ревматологічний журнал 2017; 2 (68): 52-57.
35. Літовка ІГ, Березовський ВЯ, Весельський СП, Жернокльов УО. Ремоделювання кісткової тканини після введення екзогенного мелатоніну в різні сезони року. Фізіологічний журнал.Т. 62. 2016; 3: 48-53.
36. Літовка ІГ, Мазепа-Крижанівська УО, Березовський ВЯ. Вплив мелатоніну на метаболізм кісткової тканини. Фізіологічний журнал. Т. 60. 2014; 2: 102-109.

37. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги спеціальністю «Ревматологія» [Інтернет]. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html.
38. Нейко ЄМ, Головач ІО. Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу. Український ревматологічний журнал. 2000; 1: 9-42.
39. Олійник МО, Журавльова ЛВ, Нессонова ММ. Вплив метаболічних порушень на вираженість рентгенологічних змін та спосіб їх прогнозування у хворих на остеоартроз і цукровий діабет II типу. Український ревматологічний журнал. 2016; 4 (66): 58-63.
40. Пірожок ОП. Хроноритмологічні аспекти клініки і лікування хворих на остеоартроз та за супутньої артеріальної гіпертензії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к. мед.н. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України. Київ. 2007; 18 с.
41. Пішак ОВ та ін. Медикаментозна корекція циркадіанних ритмів метаболічних процесів у пацієнтів з остеоартрозом та подагрою. Буковинський медичний вісник. Т.14. 2010; 4 (56): 85-92.
42. Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2008; 3: 54-61.
43. Проект наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при остеоартроз» [Інтернет]. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtpc_publicdiscussion/.
44. Стыгарь МВ, Станиславчук МА. Уровни адипокинов у больных ревматоидным артритом: связь с активностью заболевания. Ліки України. 2013; 3-4 (16-17): 47-50.
45. Фаршатова ЕР, Камилов ФХ, Еникеев ДА, Халиков АА. Клинико-биохимическая оценка применения мелатонина в терапии первичного

деформирующего остеоартроза у женщин на фоне депрессии. Медицинский вестник Башкортостана. Т.4. 2009; 2: 58-61.

46. Федьков ДЛ, Труш ІФ, Оліфіренко ОІ. Дисметаболізм хрящової тканини у хворих на остеоартроз: лабораторно-інструментальна діагностика та шляхи медикаментозної корекції. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2013; 1: 80-84.
47. Шуба НМ та ін. Диференційований підхід до лікування остеоартрозу з коморбідною патологією. Український ревматологічний журнал. 2017; 2 (68): 6-16.
48. Шуба НМ та ін. Изучение эффективности селективных нестероидных противовоспалительных препаратов у больных остеоартрозом. Український ревматологічний журнал. 2016; (66): 70-74.
49. Шуба НМ, Воронова ТД, Пилипенко АВ, Литвиненко СВ. Эффективность нимесулида и его влияние на отдельные катаболические и анаболические факторы у больных остеоартрозом. Український ревматологічний журнал 2016; 1 (63): 57-60
50. Шуба НМ, Воронова ТД, Тарасенко ТМ, Крилова АС. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції. Український ревматологічний журнал. 2012; 1(47): 51-58.
51. Шуба НМ, Крилова АС. Ефективність структурно-модифікувальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом і гіперурикемією. Ортопедия, травматология и протезирование. 2015; 4: 69–73.
52. Яременко ОБ. Современная терапия остеоартроза на основании новых рекомендаций и доказательств: новые подходы и перспективы. Здоров'я України «Хірургія. Ортопедія. Травматологія». 2014; 2: 40-41.
53. Afkhamizadeh M, Sahebari M, Seyyed-Hoseini SR. Morning melatonin serum values do not correlate with disease activity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Rheumatol. Int. 2014; 34(8): 1145-1151.

54. Akagi R et al. Dysregulated circadian rhythm pathway in human osteoarthritis: NR1D1 and BMAL1 suppression alters TGF- β signaling in chondrocytes. *OsteoarthritisCartilage*. 2017; 25(6): 943-951.
55. Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu O. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod. Rheumatol*. 2014; 24(1): 166-171.
56. Altman R et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986; 29(8): 1039-1049.
57. Altman R et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991; 34(5): 505-514.
58. Altman RD. Criteria for the classification of clinical osteoarthritis. *J. Rheumatology*. 1991; 18 (Suppl. 27): 10-12.
59. Altman RD. Criteria for the classification of osteoarthritis of the knee and hip. *Scand. J. Rheumatol*. 1987; 65 (Suppl.): 31-39.
60. Alvarez-García V et al. Antiangiogenic effects of melatonin in endothelial cell cultures. *Microvasc. Res*. 2013; 87: 25-33.
61. Andersson ML et al. Diurnal variation in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with knee osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(11): 1490-1494.
62. Appleton RE et al. The use of melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess*. 2012; 16(40): 239.
63. Arad U et al. Galectin-3 is a sensor-regulator of toll-like receptor pathways in synovial fibroblasts. *Cytokine*. 2015; 73(1):30-35.
64. Ardura J, Gutierrez R, Andres J, Agapito T. Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children. *Horm. Res*. 2003; 59 (2): 66-72.

65. Arendt J. Assay of melatonin and its metabolites: results in normal and unusual environments. *J. Neural. Transm Suppl.* 1986; 21: 11-33.
66. Arendt J. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985;60(6): 1166-1173.
67. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2017; 34: 10-22.
68. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 5468023.
69. Bang J et al. Melatonin attenuates clock gene cryptochrome1, which may aggravate mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *Rheumatol Int.* 2012; 32(2): 379-385.
70. Bas S et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int. Orthop.* 2014; 38(12): 2577-2583.
71. Beck A T et al. An Inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry.* 1961; 4 (6): 561-571.
72. Becker T et al. Clock gene expression in different synovial cells of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Acta Histochem.* 2014; 116(7): 1199-207.
73. Bellamy N et al. Evaluation of WOMAC 20, 50, 70 response criteria in patients treated with hylan G-F 20 for knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64(6): 881-885.
74. Bellamy N et al. Validation study of WOMAC: A Health Status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* 1988; 15 (12): 1833-1840.
75. Belluzzi E et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2017; 232(8): 1971-1978.

76. Benito MJ et al. Intra- and inter-day variation of cytokines and chemokines in tears of healthy subjects. *Exp. Eye Res.* 2014; 120: 43-49.
77. Boileau C et al. Intracellular localisation of galectin-3 has a protective role in chondrocyte survival. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2): 175-181.
78. Bojkowski CJ, Arendt J. Annual changes in 6-sulphatoxymelatonin excretion in man. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1988; 117(4): 470-476.
79. Bougea A et al. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study. *Funct Neurol.* 2016; 31(1): 33-37.
80. Brainard GC et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *Journal of Neuroscience.* 2001;21(16): 6405-6412.
81. Brazier JE et al. Generic and condition-specific outcome measures for people with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38(9): 870-877.
82. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2003; 1: 20.
83. Bruyère O et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45 (Suppl. 4): 3-11.
84. Bruyère O et al. 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). *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44(3): 253-263.
85. Bruyère O et al. Рекомендації щодо алгоритму ведення пацієнтів із остеоартрозом колінного суглоба в Європі та по всьому світу: звіт спеціальної комісії Європейського товариства з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO). *Український ревматологічний журнал* 2016; 3 (65): 15-29.

86. Buckwalter JA et al. The roles of mechanical stresses in the pathogenesis of osteoarthritis: implications for treatment of joint injuries. *Cartilage*. 2013; 4(4): 286-294.
87. Buscemi N et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006; 332(7538): 385-393.
88. Cai D et al. Histone deacetylase inhibition activates Nrf2 and protects against osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 269.
89. Campbell CM et al. Sleep, pain catastrophizing and central sensitization in knee osteoarthritis patients with and without insomnia. *Arthritis Care & Research*. 2015;67(10): 1387-1396.
90. Campbell CM et al. Sleep, pain catastrophizing, and central sensitization in knee osteoarthritis patients with and without insomnia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67(10): 1387-1396.
91. Cardinali DP, García AP, Cano P, Esquifino AI. Melatonin role in experimental arthritis. *Curr. Drug Targets Immune. Endocr. Metabol. Disord*. 2004; 4(1): 1-10.
92. Carpio LR et al. Histone deacetylase 3 supports endochondral bone formation by controlling cytokine signaling and matrix remodeling. *Sci. Signal*. 2016; 9(440): 79.
93. Carrillo-Vico A et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J*. 2004;18(3): 537-539.
94. Carrillo-Vico A et al. Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90(2): 992-1000.
95. Chang SJ, Kuo SM, Lin YT, Yang SW. The biological effects of sex hormones on rabbit articular chondrocytes from different genders. *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014:932737.

96. Charlier E et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(12): 2146.
97. Chen SJ et al. Melatonin enhances interleukin-10 expression and suppresses chemotaxis to inhibit inflammation in situ and reduce the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 31: 169-177.
98. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Pain control by melatonin: physiological and pharmacological effects. *Experimental and therapeutic medicine.* 2016; 12: 963-1968.
99. Chojnacki C et al. Effects of fluoxetine and melatonin on mood, sleep quality and body mass index in postmenopausal women. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 66(5): 665-671.
100. Citera G et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2000; 19(1): 9-13.
101. Coleman JL et al. Diurnal variations in articular cartilage thickness and strain in the human knee. *J. Biomech.* 2013; 46(3): 541-547.
102. Collins NJ et al. Measures of Knee Function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). *Arthritis Care & Research.* 2011;63(0-11): 208-228.
103. Conti A et al. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J. Pineal. Res.* 2000;28(4): 193-202.
104. Cross M et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(7): 1323-1330.

105. Cruz LN et al. Health-related quality of life in Brazil: normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country. *Cien Saude Colet.* 2013; 18 (7): 1911-1921.
106. Cucchiarini M et al. Basic science of osteoarthritis. *J. Exp.Orthop.* 2016;3(1): 22.
107. Cutolo M et al. Circadian rhythms: glucocorticoids and arthritis. *Ann. N.Y. Acad .Sci.* 2006; 1069: 289-299.
108. Cutolo M et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (2): 212-216.
109. Cutolo M et al. Melatonin influences interleukin-12 and nitric oxide production by primary cultures of rheumatoid synovial macrophages and THP-1 cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999; 876: 246-254.
110. Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, Reginster J. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2015;44 (6): 611-617.
111. Cutolo M, Maestroni GJ. The melatonin-cytokine connection in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(8): 1109-1111.
112. Cutolo M, Otsa K, Aakre O, Sulli A. Nocturnal hormones and clinical rhythms in rheumatoid arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1051: 372-381.
113. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in chronic pain syndromes. *Pain and Therapy.* 2016; 5(1): 1-17.
114. de Boer RA et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J. Intern. Med.* 2012;272(1): 55-64.
115. de Zanelle SA et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014; 15: 40.

116. Delgado D et al. Protocol for a randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial of Melatonin for treatment of Nocturia in adults with Multiple Sclerosis (MeNiMS). *BMC Neurol.* 2017; 17(1): 63.
117. Dong R et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 41 (2): 599-614.
118. Dudek M et al. The chondrocyte clock gene *Bmal1* controls cartilage homeostasis and integrity. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(1): 365-376.
119. Eckstein F, Hudelmaier M, Putz R. The effects of exercise on human articular cartilage. *J Anat.* 2006; 208(4): 491-512.
120. El-Awady HM et al. Serum melatonin in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with disease activity. *Pak. J. Biol. Sci.* 2007; 10(9): 1471-1476.
121. Emet M et al. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J. Med.* 2016; 48: 135-141.
122. Evsiukova EV, Muraia EV, Zubzhitskaia LB, Kveshnoĭ IM. Melatonin production in thrombocytes and their functional activity in patients with aspirin asthma. *Klin. Med. (Mosk).* 2007;85(10): 37-41.
123. Ezzat MH, El-Gammasy TM, Shaheen KY, Osman AO. Elevated production of galectin-3 is correlated with juvenile idiopathic arthritis disease activity, severity, and progression. *Int. J. Rheum. Dis.* 2011;14(4): 345-352.
124. Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf.* 2015; 10(2): 132-135.
125. Favero Getal. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutr Res.* 2015; 35(10): 891-900.
126. Fernandes L et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013; 72(7): 1125-1135.
127. Filer A et al. Galectin 3 induces a distinctive pattern of cytokine and chemokine production in rheumatoid synovial fibroblasts via selective signaling pathways. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6): 1604-1614.

128. Forrest CM et al. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007; 64(4): 517-526.
129. Forsman H et al. Galectin 3 aggravates joint inflammation and destruction in antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(2):445-454.
130. Galbo H, Kall L. Circadian variations in clinical symptoms and concentrations of inflammatory cytokines, melatonin, and cortisol in polymyalgia rheumatica before and during prednisolone treatment: a controlled, observational, clinical experimental study. *Arthritis. Res. Ther.* 2016; 18(1): 174.
131. Garratt AM, Stavem K. Measurement properties and normative data for the Norwegian SF-36: results from a general population survey. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017; 15: 51.
132. Gelfand AA, Goadsby PJ. The role of melatonin in the treatment of primary headache disorders. *Headache*. 2016; 56(8): 1257-1266.
133. Genovese T et al. Effects of combination of melatonin and dexamethasone on secondary injury in an experimental mice model of spinal cord trauma. *J. Pineal Res*. 2007; 43(2): 140-153.
134. Ghazali NB, Steele M, Koh D, Idris A. The diurnal pattern of salivary IL-1 β in healthy young adults. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2017; 20170058, ISSN (Online): 2191-0278.
135. GoesA CJ et al. Rheumatoid arthritis and sleep quality. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed*. 2017; 57(4):294-298.
136. Gonçalves AL et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87(10): 1127-1132.
137. Gordon CD, Stabler TV, Kraus VB. Variation in osteoarthritis biomarkers from activity not food consumption. *Clin. Chim. Acta*. 2008;398(1-2):21-26.
138. Gossan N et al. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection. *Biogerontology*. 2015; 16(2): 209-219.

139. Gossan N et al. The circadian clock in murine chondrocytes regulates genes controlling key aspects of cartilage homeostasis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(9): 2334-2345.
140. Gossan N, Boot-Handford R, Meng QJ. Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection. *Biogerontology.* 2015; 16(2): 209-219.
141. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2015; 23(11): 1966-1971.
142. Gross JB et al. Synovial fluid levels of adipokines in osteoarthritis: Association with local factors of inflammation and cartilage maintenance. *Biomed Mater Eng.* 2014; 24(Suppl. 1): 17-25.
143. Guevremont M et al. Galectin-3 surface expression on human adult chondrocytes: a potential substrate for collagenase-3. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004; 63(6): 636-643.
144. Gumeniuk O, Stanislavchuk M, Ostapchuk O. Effect of melatonin on the severity of pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Rheumatology.* 2014. Vol.53 (suppl.1). P.131–132.
145. Guo B et al. Catabolic cytokines disrupt the circadian clock and the expression of clock-controlled genes in cartilage via an NFκB-dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(11):1981-1988.
146. GuoJY et al. Melatonin inhibits Sirt1-dependent NAMPT and NFAT5 signaling in chondrocytes to attenuate osteoarthritis. *Oncotarget.* 2017; 8(34):55967-55983.
147. Haas S, Straub RH. Disruption of rhythms of molecular clocks in primary synovial fibroblasts of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis, role of IL-1β/TNF. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(3):122.
148. Hansen MV et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145(3): 683-695.
149. Hansen MV et al. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4:CD009861.

150. Hansen MV et al. The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(11): 1719-1728.
151. Harasymowicz NS et al. Regional differences between perisynovial and infrapatellar adipose tissue depots and their response to class II and class III obesity in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(7): 1396-1406.
152. Hardeland R. Melatonin in aging and disease -multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis.* 2012; 3(2): 194-225
153. Hashinaga T et al. Modulation by adiponectin of circadian clock rhythmicity in model mice for metabolic syndrome. *Endocr J.* 2013; 60(4): 483-492.
154. Hoch JM et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19(12): 1396-404.
155. Hochberg MC et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(4): 465-474.
156. Hong Y et al. Role of melatonin combined with exercise as as witch-like regulator for circadian behavior in advanced osteoarthritic knee. *Oncotarget.* 2017; 8(57): 97633-97647.
157. Hong Y et al. Salutary effects of melatonin combined with treadmill exercise on cartilage damage. *J.Pineal. Res.* 2014;57(1): 53-66.
158. Hosseinzadeh A et al. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin. *J. Pineal. Res.* 2016; 61(4):411-425.
159. HuY et al. Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(1): 15-20.
160. Huang C, Liu J, Xia C, Hu Y. Effects of melatonin on expression of bone morphogenetic protein 2 and interleukin 1beta in articular cartilage of rat with

- osteoarthritis. *ZhongguoXiuFuChongJianWaiKeZaZhi*. 2010; 24 (9): 1082-1087.
161. Hughes A et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cartilage pathophysiology; contributing factors to apoptosis and osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(3): 665.
 162. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J. Pineal. Res*. 2011; 50(3): 267-271.
 163. Iravani M, Lagerquist M, Ohlsson C, Sävendahl L. Regulation of bone growth via ligand-specific activation of estrogen receptor alpha. *J. Endocrinol*. 2017; 232(3): 403-410.
 164. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth. Analg*. 2009; 108(4): 1146-1151.
 165. Issa SF et al. Increased galectin-3 may serve as a serologic signature of pre-rheumatoid arthritis while markers of synovitis and cartilage do not differ between early undifferentiated arthritis subsets. *Arthritis Res. Ther*. 2017; 19(1): 80.
 166. Issa SF et al. Within-day variation and influence of physical exercise on circulating galectin-3 in patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals. *Scand. J. Immunol*. 2015; 82(1): 70-75.
 167. Jahanban-Esfahlan R et al. Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes. *Br. J. Pharmacol*. 2017. doi: 10.1111/bph.13898.
 168. Janelle-Montcalm A et al. Extracellular localization of galectin-3 has a deleterious role in joint tissues. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(1): 20.
 169. Jeng KC, Frigeri LG, Liu FT. An endogenous lectin, galectin-3 (epsilon BP/Mac-2), potentiates IL-1 production by human monocytes. *Immunol Lett*. 1999; 42(3): 113-116.

170. Jenwitheesuk A et al. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(9): 16848-16884.
171. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14(6): 540-545.
172. Johnson VL, Giuffre BM, Hunter DJ. Osteoarthritis: what does imaging tell us about its etiology *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2012; 16(5): 410-418.
173. Karsdal MA et al. Biochemical markers identify influences on bone and cartilage degradation in osteoarthritis--the effect of sex, Kellgren-Lawrence (KL) score, body mass index (BMI), oral salmon calcitonin (sCT) treatment and diurnal variation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11. P:125.
174. Kawamura M et al. Contribution of testosterone to the clock system in rat prostate mesenchyme cells. *Andrology.* 2014; 2(2): 225-233.
175. Kc R et al. Environmental disruption of circadian rhythm predisposes mice to osteoarthritis-like changes in knee joint. *J. Cell. Physiol.* 2015;230(9):2174-2183.
176. KcR et al. Osteoarthritis-like pathologic changes in the knee joint induced by environmental disruption of circadian rhythms is potentiated by a high-fat diet. *Sci Rep.* 2015; 5: 16896.
177. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1957; 16: 494–501.
178. Khapre RV, Kondratova AA, Susova O, Kondratov RV. Circadian clock protein BMAL1 regulates cellular senescence in vivo. *Cell Cycle.* 2011; №10(23): 4162-4169.
179. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Ultrasonographic assessment of diurnal variation in the femoral condylar cartilage thickness in healthy young adults. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 94(4): 297-303.
180. Kim HJ, Kim HJ, Bae MK, Kim YD. Suppression of osteoclastogenesis by melatonin: a melatonin receptor-independent action. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(6): 1142.

181. Kim TH et al. Moxibustion treatment for knee osteoarthritis: a multi-centre, non-blinded, randomised controlled trial on the effectiveness and safety of the moxibustion treatment versus usual care in knee osteoarthritis patients. *PLoS One*. 2014; 9(7): 101973.
182. Klerman EB et al. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1034-1039.
183. Kluzek S et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis. A community-based cohort of middle-aged women. *Biomarkers*. 2015; 20(8): 557-564.
184. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Ukrainian version LK1.0. Internet: <http://www.koos.nu/KOOSUkrainian.pdf>
185. Kong SY et al. Diurnal variation of serum and urine biomarkers in patients with radiographic knee osteoarthritis. *ArthritisRheum.* 2006; 54(8): 2496-2504.
186. Korkmaz A. Melatonin as an adjuvant therapy in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 66 (2): 316-317.
187. Korkmaz A, Reiter RJ. Epigenetic regulation: a new research area for melatonin *J. Pineal. Res.* 2008; 44(1): 41-44.
188. Kouri VP et al. Circadian timekeeping is disturbed in rheumatoid arthritis at molecular level. *PLoS One*. 2013; 8(1): 54049.
189. Krintus M et al. Establishing reference intervals for galectin-3 concentrations in serum requires careful consideration of its biological determinants. *Clin Biochem.* 2017; 50 (10-11): 599-604.
190. Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(1): 26-35.
191. Lee ASet al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013;527(2): 440-447.
192. Lequesne MG. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 1997; 24(4): 779-781.

193. Levin YA. Melatonin (Melaxen) in neurological practice. *Consilium Medicum*. 2012;2: 111-115.
194. Li S et al. CLOCK is a substrate of SUMO and sumoylation of CLOCK upregulates the transcriptional activity of estrogen receptor- α . *Oncogene*. 2013; 32(41): 4883-4891.
195. Li S et al. Galectins in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*. 2013; 4(5): 1000164.
196. Li ZM, Li M. Improvement in orthopedic outcome score and reduction in IL-1 β , CXCL13, and TNF- α in synovial fluid of osteoarthritis patients following arthroscopic knee surgery. *Genet. Mol. Res*. 2017; 16(3): 87.
197. Lim HD et al. Cytoprotective and anti-inflammatory effects of melatonin in hydrogen peroxide-stimulated CHON-001 human chondrocyte cell line and rabbit model of osteoarthritis via the SIRT1 pathway. *J. Pineal. Res*. 2012; 53(3): 225-37.
198. Lin JJ et al. Melatonin suppresses neuropathic pain via MT2-dependent and -independent pathways in dorsal root ganglia neurons of mice. *Theranostics*. 2017; 7(7): 2015-2032.
199. Liu F et al. In vivo tibiofemoral cartilage deformation during the stance phase of gait. *J. Biomech*. 2010; 43(4): 658-665.
200. Liu FT, Yang RY, Hsu DK. Galectins in acute and chronic inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2012; 1253: 80-91.
201. Liu M et al. Associations between sex differences, pain, insomnia, and depression in older adults with osteoarthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheumatol. Internet*. 2015; 67 (Suppl. 10): <http://acrabstracts.org/abstract/associations-between-sex-differences-pain-insomnia-and-depression-in-older-adults-with-osteoarthritis-a-cross-sectional-study>.
202. Liu X et al. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells. *J. Pineal. Res*. 2013; 55(1): 14-25.

203. Liu Y et al. Endoplasmic reticulum stress participates in the progress of senescence and apoptosis of osteoarthritis chondrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 491(2): 368-373.
204. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J. Pineal. Res.* 2017; 62(4).
205. Lluch E et al. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disabil. Rehabil.* 2017; 2: 1-10.
206. Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology.* 2016; 12(7): 412-420.
207. Lottenburger T, Junker P, Hørslev-Petersen K. Diurnal variation of connective tissue metabolites in early and long-standing rheumatoid arthritis and in healthy individuals. *Scand. J. Rheumatol.* 2011; 40(2): 88-94.
208. Ma HL et al. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15: 695-700.
209. Ma Z et al. Galectin-3 inhibition is associated with neuropathic pain attenuation after peripheral nerve injury. *PLoS ONE.* 2016; 11(2): 0148792.
210. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World Journal of Orthopedics.* 2015; 6(1): 95-105.
211. Maestroni GJ, Otsa K, Cutolo M. Melatonin treatment does not improve rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 65(5): 797-798.
212. Maestroni GJ et al. Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 966: 271-275.
213. Maestroni GJ et al. Melatonin in rheumatoid arthritis: a disease promoting and modulating hormone. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20: 872-873.
214. Maldonado MD et al. Evidence of melatonin synthesis and release by mast cells. Possible modulatory role on inflammation. *Pharmacol. Res.* 2010; 62(3): 282-287.

215. Markey SP et al. The correlation between human plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion. *Clin. Chim. Acta.* 1985; 150(3): 221-225.
216. McCurry SM et al. Frequency of comorbid insomnia, pain, and depression in older adults with osteoarthritis: predictors of enrollment in a randomized treatment trial. *J. Psychosom. Res.* 2011; 71(5): 296-299.
217. McLaren AM et al. Physiological variations in the urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen. *Br. J. Rheumatol.* 1993; 32(4):307-312.
218. McMullan CJ et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013;309(13):1388-1396.
219. Meng X et al. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients.* 2017; 9(4): 367.
220. Mesri Alamdari N et al. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47(7): 504-508.
221. Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine.* 2014; 70(2): 185-93.
222. Moerchel J, Karrasch KF."Morning type" and "evening type" in activated osteoarthritis. Analysis and practice-related conclusions of an open, multicenter study with ibuprofen. *Fortschr Med.* 1989;107(30): 644-648.
223. Motosugi Y et al. Tissue-dependent alterations of the clock gene expression rhythms in leptin-resistant Zucker diabetic fatty rats. *Chronobiol. Int.* 2011; 28(10): 968-972.
224. Mowafi HA, Ismail SA.Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth. Analg.* 2008; 107(4): 1422-1426.
225. Murphy L, Helmick CG. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. *Am J. Nurs.* 2012; 112 (3 Suppl. 1): 13-9.
226. Nagtegaal JE et al. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. *J. Psychosom. Res.* 2000;48(1): 45-50.

227. Nah SS et al. Melatonin inhibits human fibroblast-like synoviocyte proliferation via extracellular signal-regulated protein kinase/P21(CIP1)/P27 (KIP1) pathways. *J. Pineal. Res.* 2009; 47(1): 70-74.
228. Naranjo MC et al. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats. *Cell Mol. Life Sci.* 2007;64(6): 781-790.
229. Neidhart M et al. Galectin-3 is induced in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts after adhesion to cartilage oligomeric matrix protein. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3): 419-424.
230. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2013; 39(1): 1-19.
231. Nicolella DP et al. Mechanical contributors to sex differences in idiopathic knee osteoarthritis. *Biol. Sex Differ.* 2012; 3 (1): 28.
232. Nilsson AK, Lohmander LS, Klässbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS) – validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2003; 4: 10.
233. Ning L et al. Correlations between both the expression levels of inflammatory mediators and growth factor in medial perimeniscal synovial tissue and the severity of medial knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011; 35(6): 831-838.
234. Obayashi K et al. Lower melatonin secretion in older females: gender differences independent of light exposure profiles. *J. Epidemiol.* 2015; 25(1): 38-43.
235. Obayashi K, Saeki K, Tone N, Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *Hypertens. Res.* 2014; 37(10): 908-913.
236. Ohshima S et al. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10): 2788-2795.

237. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. NICE Clinical Guidelines. 2014; Internet: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068962/>
238. Palazzo C et al. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016; 59(3): 134-138.
239. Pan F et al. The association of knee structural pathology with pain at the knee is modified by pain at other sites in those with knee osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* 2017.
240. Pan Q et al. Characterization of osteoarthritic human knees indicates potential sex differences. *Biology of Sex Differences.* 2016; 7: 27.
241. Park JI, Jung HH. Estimation of years lived with disability due to noncommunicable diseases and injuries using a population-representative survey. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172001.
242. Parmelee PA, Tighe CA, Dautovich ND. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability and depressive symptoms. *Arthritis Care & Research.* 2015; 67(3): 358-365.
243. Parry E, Ogollah R, Peat G. Significant pain variability in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: preliminary investigation based on secondary analysis of cohort data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18(1):80.
244. Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(10): 17920-17937.
245. Pei M, He F, Wei L, Rawson A. Melatonin enhances cartilage matrix synthesis by porcine articular chondrocytes. *J. Pineal. Res.* 2009; 46(2): 181-187.
246. Peplonska B et al. Night shift work characteristics and 6-sulfatoxymelatonin (MT6s) in rotating night shift nurses and midwives. *Occup. Environ. Med.* 2012; 69(5): 339-346.
247. Permuy M, López-Peña M, González-Cantalapiedra A, Muñoz F. Melatonin: a review of its potential functions and effects on dental diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(4): E865.

248. Portal-Núñez S, Esbrit P, Alcaraz MJ, Largo R. Oxidative stress, autophagy, epigenetic changes and regulation by miRNAs as potential therapeutic targets in osteoarthritis. *Biochem Pharmacol.* 2016; 108: 1-10.
249. Pozo D, Reiter RJ, Calvo JR, Guerrero JM. Physiological concentrations of melatonin inhibit nitric oxide synthase in rat cerebellum. *Life Sci.* 1994;55(24): 455-460.
250. Qiao L, Shen W. The effect of melatonin on galectin-3, TNF- α , and IL-1 β in newborn rats brain damage after hypoxia-ischemia and its impact on long-term behavior. *Journal of Clinical Pediatrics.* 2014;32(5): 480-484.
251. Quintana D, Jet al. PIIANP and HELIXII diurnal variation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(10): 1192-1195.
252. Radwan P et al. Is melatonin involved in the irritable bowel syndrome *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 (Suppl. 3): 67-70.
253. Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med.* 2010;11(2): 131-136.
254. Rangel-Zuñiga OA et al. Differential menopause- versus aging-induced changes in oxidative stress and circadian rhythm gene markers. *Mech. Ageing Dev.* 2017; 164: 41-48.
255. Rao ZT, Wang SQ, Wang JQ. Exploring the osteoarthritis-related genes by gene expression analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(20): 3056-3062.
256. Reesink HL et al. Galectin-3 binds to lubricin and reinforces the lubricating boundary layer of articular cartilage. *Scientific Reports.* 2016; 6: 25463.
257. Reiter RJ et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J. Pineal. Res.* 1995;18(1): 1-11.
258. Reiter RJ et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(4): 843.

259. Reiter RJ et al. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J. Physiol Pharmacol.* 2011; 62(3): 269-274.
260. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Reviews.* 1991; 12 (2): 151-180.
261. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(2):293-307.
262. Richardson SM et al. Notochordal and nucleus pulposus marker expression is maintained by sub-populations of adult human nucleus pulposus cells through aging and degeneration. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 1501.
263. Richmond SA et al. Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.* 2013; 43(8): 515-519.
264. Robinson WH et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology.* 2016; 12(10): 580-592.
265. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11(5): 241.
266. Roos EM et al. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - development of a self-administered outcome measure. *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.* 1998; 28(2): 88-96.
267. Rudra DS et al. Melatonin inhibits matrix metalloproteinase-9 activity by binding to its active site. *J. Pineal. Res.* 2013; 54(4): 398-405.
268. Saberi Hosnijeh F et al. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. *Arthritis Research & Therapy.* 2016; 18: 81.
269. Sack RL et al. Human melatonin production decreases with age. *J. Pineal Res.* 1986; 3 (4): 379-388.

270. Saksvik-Lehouillier I et al. Association of urinary 6-sulfatoxymelatonin (amt6s) levels and objective and subjective sleep measures in older men: The MrOS Sleep Study. *J. Gerontol. A. Biol.Sci. Med. Sci.* 2015;70(12): 1569-1577.
271. Sanchez-Adams J et al. The mechanobiology of articular cartilage: bearing the burden of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16(10): 451.
272. Sanchis-Gomar F et al. Galectin-3, osteopontin and successful aging. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54(5): 873-877.
273. Saxvig IW et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int.* 2014; 31(1):72-86.
274. Schernhammer ES et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels. *J. Pineal. Res.* 2006; 40(2): 116-124.
275. Schernhammer ES et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(12): 898-905.
276. Schneider S et al. Individual differences in the day-to-day variability of pain, fatigue, and well-being in patients with rheumatic disease: associations with psychological variables. *Pain.* 2012; 153(4): 813-822.
277. Shanmugaapriya S et al. Expression of TGF- β signaling regulator RBPMS (RNA-binding protein with multiple splicing) is regulated by IL-1 β and TGF- β superfamily members, and decreased in aged and osteoarthritic cartilage. *Cartilage.* 2016; 7(4): 333-345.
278. Shi S, Zheng S, Li XF, Liu ZD. The effect of estradiol on the growth plate chondrocytes of limb and spine from postnatal mice in vitro: the role of estrogen-receptor and estradiol concentration. *Int. J. Biol. Sci.* 2017; 13(1): 100-109.
279. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by

- norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55(2): 325-395.
280. Simovic Markovic B et al. Galectin-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL-1 β in macrophages. *J. Crohns. Colitis.* 2016; 10(5): 593-606.
 281. Sluka KA et al. Neural and psychosocial contributions to sex differences in knee osteoarthritic pain. *Biol. Sex. Differ.* 2012; 3: 26.
 282. Smith MT et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(5): 1221-1233.
 283. Smith RL et al. Effects of shear stress on articular chondrocyte metabolism. *Biorheology.* 2000; 37(1-2): 95-107.
 284. Smits MG, van Rooy R, Nagtegaal JE. Influence of melatonin on quality of life in patients with chronic fatigue and late melatonin onset. *Journal Of Chronic Fatigue Syndrome.* 2002;10(3/4): 25-36.
 285. Snelling SJ et al. The chondrocyte-intrinsic circadian clock is disrupted in human osteoarthritis. *Chronobiol. Int.* 2016; 33(5): 574-579.
 286. SpiraAP et al. Circadian rest/activity rhythms in knee osteoarthritis with insomnia: a study of osteoarthritis patients and pain-free controls with insomnia or normal sleep. *Chronobiol Int.* 2015;32(2): 242-247.
 287. Srinivasan V et al. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring diseases. *Neuroimmunomodulation.* 2008; 15(2): 93-101.
 288. Stevenson S, Hunziker EB, Herrmann W, Schenk RK. Is longitudinal bone growth influenced by diurnal variation in the mitotic activity of chondrocytes of the growth plate? *J. Orthop. Res.* 1990; 8(1): 132-135.
 289. Sulli A et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 966: 276-283.

290. Sun AR et al. Obesity-associated metabolic syndrome spontaneously induces infiltration of pro-inflammatory macrophage in synovium and promotes osteoarthritis. *PLoS One*. 2017; 12(8): 0183693.
291. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J. Pineal. Res.* 2015; 59(3): 277-291.
292. Takarada T et al. Bone Resorption Is Regulated by Circadian Clock in Osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;4: 872–881.
293. Takarada T, Kodama A, Hotta S, Mieda M, Shimba S, Hinoi E, Yoneda Y. Clock genes influence gene expression in growth plate and endochondral ossification in mice. *J Biol Chem*. 2012; 287(43):36081-95.
294. Tan DX et al. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. *Molecules*. 2015; 20(10): 18886-18906.
295. Tan DX et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation. *Free Radic Biol. Med.* 2000;29(11):1177-1185.
296. Tan DX et al. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal. Res.* 2007; 42(1): 28-42.
297. Theis KA, Helmick CG, Hootman JM. Arthritis burden and impact are greater among U.S. women than men: intervention opportunities. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2007; 16: 441–453.
298. Tian Y et al. TGF β regulates Galectin-3 expression through canonical Smad3 signaling pathway in nucleus pulposus cells: implications in intervertebral disc degeneration. *Matrix Biol*. 2016; 50: 39-52.
299. Timmermans EJ et al., EPOSA Research Group. The influence of weather conditions on joint pain in older people with osteoarthritis: results from the European Project on OsteoArthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1885-1892.
300. Toegel S et al. Glycophenotyping of osteoarthritic cartilage and chondrocytes by RT-qPCR, mass spectrometry, histochemistry with plant/human lectins

- and lectin localization with a glycoprotein. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15(5): 147.
301. Toegel S et al. Human osteoarthritic knee cartilage: fingerprinting of adhesion/growth-regulatory galectins in vitro and in situ indicates differential upregulation in severe degeneration. *Histochem. Cell Biol.* 2014;142(4):373-388.
 302. Toffol E et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause.* 2014. №21(5): 493-500.
 303. Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a biomarker of arthritis. *Biomarker Insights.* 2009; 4: 33-44.
 304. Tsujino N, Sakurai T. Circadian rhythm of leptin, orexin and ghrelin. *Nihon Rinsho.* 2012; 70(7): 1121-1125.
 305. Uyanikgil Y et al. Useful effects of melatonin in peripheral nerve injury and development of the nervous system. *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury.* 2017; 12(1): 1-6.
 306. Uz T et al. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 2005; 136(1-2): 45-53.
 307. Van de Velde SK et al. Increased tibiofemoral cartilage contact deformation in patients with anterior cruciate ligament deficiency. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(12): 3693-3702.
 308. Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J. Orthop. Res.* 2013; 31(7): 999-1006.
 309. Wade AG et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(10): 2597-2605.

310. Waldhauser F et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66(3): 648-652.
311. Walsh DA, Stocks J. New therapeutic targets for osteoarthritis pain. *SLAS Discov.* 2017; 22(8): 931-949.
312. Wang YS et al. Melatonin attenuates pain hypersensitivity and decreases astrocyte-mediated spinal neuroinflammation in a rat model of oxaliplatin-induced pain. *Inflammation.* 2017.
313. Weinmann D et al. Galectin-3 induces a pro-degradative/inflammatory gene signature in human chondrocytes, teaming up with galectin-1 in osteoarthritis pathogenesis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 39112.
314. West SK, Oosthuizen JM. Melatonin levels are decreased in rheumatoid arthritis. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* 1992; 3(1): 33-40.
315. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Internet. 1995:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf
316. Widmyer MR et al. High body mass index is associated with increased diurnal strains in the articular cartilage of the knee. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2615-2622.
317. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Rojdmarm S. Fibromyalgia — a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 1998; 49: 179-183.
318. Wilhelmsen-Langeland A et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. *J. Biol. Rhythms.* 2013; 28(5): 306-321.
319. Woolhead G, Gooberman-Hill R, Dieppe P, Hawker G. Night pain in hip and knee osteoarthritis: a focus group study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(7): 944-949.

320. Yang KY et al. Participation of the central p38 and ERK1/2 pathways in IL-1 β -induced sensitization of nociception in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 46: 98-104.
321. YangW et al. Clock gene Bmal1 modulates human cartilage gene expression by crosstalk with Sirt1. *Endocrinology*. 2016; 157(8): 3096-3107
322. Yoshida K, Hashimoto T, Sakai Y, Hashiramoto A. Involvement of the circadian rhythm and inflammatory cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology Research*. 2014; 2014 :(282495).
323. Zaichko K, Gumeniuk O, Stanislavchuk M. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and galectin-3 plasma level in patients with osteoarthritis. *EULAR*. Amsterdam. June 2018. P.797.
324. Zanuto R et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *J. Pineal. Res*. 2013;55(2): 156-65.
325. Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5): 669-681.
326. Zhang W et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3): 483-489.
327. Zhang W et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008; 16 (2): 137-162.
328. Zhang W, Doherty M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *British Journal of Sports Medicine*. 2006; 40 (8): 664-669.
329. Zhang Z. et al. Diurnal variation on balance control in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2015; 61(1): 109-114.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Гуменюк ОВ. Якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну та галектину-3. *Biomedical and biosocial antropology*. 2017; (29): 140–144. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
2. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Циркадіанні ритми екскреції 6-сульфатоксимелатоніну із сечею у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Український терапевтичний журнал*. 2018; (1): 52–58. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
3. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА., Заїчко НВ. Циркадіанний профіль рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 β та хрящового олігомерного матричного протеїну в крові у хворих на остеоартроз колінних суглобів. *Український ревматологічний журнал*. 2018; 1(71): 55–59. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
4. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну. *Український ревматологічний журнал*. 2018; 2 (72): 26–31. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
5. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання. *ScienceRise Medical Science*. 2018; 3(23): 27–32. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).

6. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Особливості клінічного перебігу остеоартрозу колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею. Галицький лікарський вісник. 2018; Т.28. (3): 7–11. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання статті).
7. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Вплив мелатоніну на ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Матеріали ІХ Всеукраїнської науковопрактичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини»; 2017 листопад 16–17; Вінниця. Вінниця: 159–160. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).
8. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА. Якість життя у хворих на остеоартроз: зв'язок між вираженістю больового синдрому та рентгенологічною стадією захворювання. Український ревматологічний журнал. 2013; (3): 117. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).
9. Gumeniuk O, Stanislavchuk M, Ostapchuk O. Effect of melatonin on the severity of pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rheumatology. 2014. Vol.53 (suppl.1). P.131–132. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, провела статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).
10. Zaichko K, Gumeniuk O, Stanislavchuk M. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and galectin-3 plasma level in patients with osteoarthritis. EULAR. Amsterdam. June 2018. P.797. (Особистий внесок – виконала клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації доповідались та представлялись на науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб» (Вінниця, квітень 2018 р.); в рамках VII національного конгресу ревматологів України (Київ, жовтень 2017 р.). Стендова доповідь на конгресі Британської асоціації ревматологів (Ліверпуль, 2014 р.), стендова доповідь на конгресі EULAR (Амстердам, червень 2018 р.).

Ключові положення дисертації були заслухані на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини №1, внутрішньої медицини №2, кафедри клінічної фармакології та фармації, кафедри біологічної та загальної хімії, кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова від 26 жовтня 2018 р., протокол № 35.

ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор науково-дослідного
інституту реабілітації осіб з інвалідністю
(науково-навчально-лікувальний комплекс)

Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.м.н., проф. Невчук В.І.

« _____ » 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення ревматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (ннлк) ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

4. Результати впровадження: позитивні (кількість спостережень) – 32 хворих; негативні – не виявлено.

5. Термін впровадження: 2018 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 32 хворих.

7. Ефективність впровадження: У хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільне призначення мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення
науково-дослідного
інституту реабілітації осіб з інвалідністю
(науково-навчально-лікувальний комплекс)
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
к.мед.н.

Галютіна О.Ю.

« 12 » 04 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор науково-дослідного
інституту реабілітації осіб з інвалідністю
(науково-навчально-лікувальний комплекс)
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.м.н., проф., Шевчук В.І.

« _____ » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко //Scientific journal «sciencerise: medical science» № 3(23)2018. С.27-32 //УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (ннлк) ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

4. Результати впровадження: позитивні (кількість спостережень) – 28 хворих; негативні – не виявлено.

5. Термін впровадження: 2 018 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 28 хворих.

7. Ефективність впровадження: Дослідження вихідного рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз колінних суглобів дозволяє прогнозувати нереспондерів стандартної фармакотерапії на початкових етапах лікування. Зростання рівня галектину-3 в крові вище 14 нг/мл є предиктором резистентності до лікування.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення
науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю
(науково-навчально-лікувальний комплекс)

Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,

к.мед.н.

« 12 » _____ 04 _____ 2018 р.

 Галютіна О.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДВНЗ «Тернопільський
державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського»

Заслужений діяч науки і техніки
України, д. мед. н., професор

Корда М.М.

« 03 »

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. **Джерело інформації:**

Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення кафедри внутрішньої медицини № 2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

4. **Результати впровадження:** позитивні (кількість спостережень) – 23 хворих; негативні – не виявлено.

5. **Термін впровадження:** 2018 рік.

6. **Загальна кількість спостережень:** 23 хворих.

7. **Ефективність впровадження:** У хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільне призначення мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

ім. І.Я. Горбачевського»

д.мед.н., професор

« 03 » 10 2018 р.

Сміян С.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДВНЗ «Тернопільський
державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського»Заслужений діяч науки і техніки
України, д. мед. н., професор

Корда М.М.

«_____» 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. **Джерело інформації:**

Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко //Scientific journal «scincerise: medical science» № 3(23)2018. С.27-32 //УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.

Впроваджено в роботу кафедри внутрішньої медицини № 2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського».

4. **Результати впровадження:** позитивні (кількість спостережень) – 9 хворих; негативні – не виявлено.

5. **Термін впровадження:** 2 018 рік.

6. **Загальна кількість спостережень:** 9 хворих.

7. **Ефективність впровадження:** Дослідження вихідного рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз колінних суглобів дозволяє прогнозувати нереспондерів стандартної фармакотерапії на початкових етапах лікування. Зростання рівня галектину-3 в крові вище 14 нг/мл є предиктором резистентності до лікування.

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського»

д.мед.н., професор

« 03 » _____ 10 _____ 2018 р.

Сміян С.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Ректор ДВНЗ «Вінницький національний
медичний університет імені М.І. Пирогова»
академік НАМН України, д. мед. н., професор

В.М. Мороз

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669

Впроваджено в роботу кафедри внутрішньої медицини №1 ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова».

4. Результати впровадження: використання результатів дослідження Станіславчука М.А. та Гуменюк О.В. в навчальному процесі дозволяють поглибити знання студентів щодо підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів

5. Термін впровадження: 2017 - 2018 рік.

6. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Остеоартроз».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1
ДВНЗ «Вінницький національний медичний
університет імені М.І. Пирогова».
д.мед.н., професор

« 4 » 06 2018 р.

 Станіславчук М.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова»
академік НАМН України, д. мед. н., професор
В.М. Мороз
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко //Scientific journal «scincerise: medical science» № 3(23)2018. С.27-32 //УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.

Впроваджено в роботу кафедри внутрішньої медицини №1 ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова».

4. Результати впровадження: використання результатів дослідження Станіславчука М.А. та Гуменюк О.В. в навчальному процесі дозволяють поглибити знання студентів щодо прогнозування ефективності лікування остеоартрозу колінних суглобів.

5. Термін впровадження: 2017 - 2018 рік.

6. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми « Остеоартроз».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1

ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова».

д.мед.н.,професор

« 4 » 06 2018 р.

Stanislavchuk M.A. Станіславчук М.А.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Вінницької обласної
клінічної лікарні ім. М.І.Пірогова
Жупанов О.Б. _____

« 25 » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. **Джерело інформації:**

Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення ревматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (ннлк) ВНМУ ім. М.І.Пірогова.

4. **Результати впровадження:** позитивні (кількість спостережень) – 22 хворих; негативні – не виявлено.

5. **Термін впровадження:** 2018 рік.

6. **Загальна кількість спостережень:** 22 хворих.

7. **Ефективність впровадження:** У хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільне призначення мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

зав. ревматологічним відділенням ВОКЛ
ім. М.І. Пирогова

С.Г. Криворучко.

« 25 » _____ 2018 р.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Вінницької обласної
клінічної лікарні ім. М.І.Пірогова
Жупанов О.Б. _____

« 15 » серпня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. **Джерело інформації:**

Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко //Scientific journal «sciencerise: medical science» № 3(23)2018. С.27-32 //УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення Вінницької обласної лікарні ім. М.І. Пирогова

Результати впровадження: позитивні (кількість спостережень) – 21 хворий, негативні – не виявлено.

4. **Термін впровадження:** 2018 рік.

5. **Загальна кількість спостережень:** 21 хворий.

6. **Ефективність впровадження:** Дослідження вихідного рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз колінних суглобів дозволяє прогнозувати нереспондерів стандартної фармакотерапії на початкових етапах лікування. Зростання рівня галектину-3 в крові вище 14 нг/мл є предиктором резистентності до лікування.

7. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

зав. ревматологічним відділенням ВОКЛ
ім. М.І. Пирогова

С.Г. Криворучко

« 15 » серпня 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар Комунальної установи
 "Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського"
 Житомирської обласної ради,
 к.мед.н., Леськів Б.Б.

«_____» _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського.

4. Результати впровадження: позитивні (кількість спостережень) – 19 хворих; негативні – не виявлено.

5. Термін впровадження: 2018 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 19 хворих.

7. Ефективність впровадження: У хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільне призначення мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення

Комунальної установи

"Обласна клінічна лікарня

ім.О.Ф.Гербачевського"

Житомирської обласної ради

Крикливець Л. С.

«26» 12 2018 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар Комунальної установи
 "Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського"
 Житомирської обласної ради,
 к.мед.н. Леськів Б.Б. 
 « _____ » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.
3. **Джерело інформації:**
 Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко // Scientific journal «sciencerise: medicalscience» № 3(23)2018. С.27-32 // УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.
Впроваджено в роботу ревматологічного відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського.
4. **Результати впровадження:** позитивні (кількість спостережень) – 14 хворих; негативні – не виявлено.
5. **Термін впровадження:** 2 018 рік.
6. **Загальна кількість спостережень:** 14 хворих.
7. **Ефективність впровадження:** Дослідження вихідного рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз колінних суглобів дозволяє прогнозувати нереспондерів стандартної фармакотерапії на початкових етапах лікування. Зростання рівня галектину-3 в крові вище 14 нг/мл є предиктором резистентності до лікування.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення

Комунальної установи

"Обласна клінічна лікарня

ім.О.Ф.Гербачевського"

Житомирської обласної ради



Крикливець Л. С.

« 28 » 12 _____ 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Хмельницької обласної лікарні
Флаксемберг А. С.

2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення Хмельницької обласної клінічної лікарні.

4. Результати впровадження: позитивні (кількість спостережень) – 18 хворих; негативні – не виявлено.

5. Термін впровадження: 2018 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 18 хворих.

7. Ефективність впровадження: У хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільне призначення мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення

Хмельницької обласної лікарні,

к.мед.н.

« 18 » 05 2018 р.

Н.Б.Урсол

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 Хмельницької обласної лікарні
 Флаксемберг А. С. _____
 « » _____ 2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.
3. **Джерело інформації:**
 Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко //Scientific journal «sciencerise: medical science» № 3(23)2018. С.27-32 //УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.
- Впроваджено в роботу** ревматологічного відділення Хмельницької обласної клінічної лікарні.
4. **Результати впровадження:** позитивні (кількість спостережень) – 8 хворих; негативні – не виявлено.
5. **Термін впровадження:** 2 018 рік.
6. **Загальна кількість спостережень:** 8 хворих.
7. **Ефективність впровадження:** Дослідження вихідного рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз колінних суглобів дозволяє прогнозувати нереспондерів стандартної фармакотерапії на початкових етапах лікування. Зростання рівня галектину-3 в крові вище 14 нг/мл є предиктором резистентності до лікування.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення

Хмельницької обласної лікарні,

к.мед.н.

« 18 » _____ 05 _____ 2018 р.



Н.Б.Урсол

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ "РЕВМОЦЕНТР"

к.мед. н., Тер-Вартаньян С.Х.

« ____ »

2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. **Джерело інформації:**

Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко //Scientific journal «sciencerise: medical science» № 3(23)2018. С.27-32 //УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення ТОВ "РЕВМОЦЕНТР".

4. **Результати впровадження:** позитивні (кількість спостережень) – 16 хворих; негативні – не виявлено.

5. **Термін впровадження:** 2 018 рік.

6. **Загальна кількість спостережень:** 16 хворих.

7. **Ефективність впровадження:** Дослідження вихідного рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз колінних суглобів дозволяє прогнозувати нереспондерів стандартної фармакотерапії на початкових етапах лікування. Зростання рівня галектину-3 в крові вище 14 нг/мл є предиктором резистентності до лікування.

8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., професор

«11» Вересня 2018 р.

Гнилорібов А.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ТОВ "РЕВМОЦЕНТР"
к.мед. н., Тер-Вартаньян С.Х.

« ____ » _____ 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.
3. **Джерело інформації:**
Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669
- Впроваджено в роботу ревматологічного відділення ТОВ «РЕВМОЦЕНТР».**
4. **Результати впровадження:** позитивні (кількість спостережень) – 14 хворих; негативні – не виявлено.
5. **Термін впровадження:** 2018 рік.
6. **Загальна кількість спостережень:** 14 хворих.
7. **Ефективність впровадження:** У хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільне призначення мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., проф.

« 14 » Вересня 2018 р.

Гнилорибов А.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет» МОЗ України
Заслужений діяч науки і техніки
України, д. мед. н., професор
Рожко М.М.

« _____ » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення рівня галектину-3 у крові хворих на остеоартроз колінних суглобів для прогнозування ефективності лікування.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Рівень галектину-3 в сироватці крові хворих на остеоартроз колінних суглобів: зв'язок з перебігом захворювання // О. В. Гуменюк, М. А. Станіславчук, Н.В.Заїчко //Scientific journal «sciencerise: medical science» № 3(23)2018. С.27-32 //УДК: 616.72-002:616.12-008.46 doi: 10.15587/2519-4798.2018.127276. ISSN 2519- 478X.

Впроваджено в роботу кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

4. Результати впровадження: позитивні (кількість спостережень) – 17 хворих; негативні – не виявлено.

5. Термін впровадження: 2 018 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 17 хворих.

7. Ефективність впровадження: Дослідження вихідного рівня галектину-3 у хворих на остеоартроз колінних суглобів дозволяє прогнозувати нереспондерів стандартної фармакотерапії на початкових етапах лікування. Зростання рівня галектину-3 в крові вище 14 нг/мл є предиктором резистентності до лікування.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №1
з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

д.мед.н.

«18» 09 2018 р.

Яцишин Р.І.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет» МОЗ України
Заслужений діяч науки і техніки
України, д. мед. н., професор
Рожко М.М.

« ____ » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів завдяки додатковому призначенню мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 Гуменюк Оксана Віталіївна.

3. Джерело інформації:

Гуменюк О.В. Станіславчук М.А. Ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантними рівнями екскреції 6-сульфатоксимелатоніну //Український ревматологічний журнал. 2018. №72 (2). С.26-31. ISSN 1607-2669

Впроваджено в роботу ревматологічного відділення кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

4. Результати впровадження: позитивні (кількість спостережень) – 12 хворих; негативні – не виявлено.

5. Термін впровадження: 2018 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 12 хворих.

7. Ефективність впровадження: У хворих на остеоартроз колінних суглобів доцільне призначення мелатоніну до стандартної схеми фармакотерапії за умов його зниженої продукції.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №1
з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

д.мед.н.

«18» _____ 2018 р.

Яцишин Р.І.