

DOI: 10.21802/gmj.2018.3.5

УДК 616.72-002:591.147.5:612.46

Гуменюк О.В., Станіславчук М.А., Заїчко Н.В.

**Особливості клінічного перебігу остеоартрозу колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

oxana.gumenuk@gmail.com

**Резюме.** Мета роботи – з'ясувати особливості клінічного перебігу остеоартрозу (ОА) колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею.

**Матеріал і методи.** Обстежено 141 хворих (108 жінок) на ОА колінних суглобів II-III рентгенологічної стадії. Діагноз ОА встановлювали за критеріями ACR (1991) та EULAR (2010). Визначали клінічні індекси ОА (Лекена, WOMAC, KOOS), функціональний індекс HAQ, показники якості сну та психоемоційного стану. Вміст 6-сульфатоксимелатоніну в сечі визначали методом ELISA.

**Результати.** Встановлено, що в 66% хворих на ОА колінних суглобів виявляється зниження рівня середньодобової екскреції 6-SMT з сечею порівняно з практично здоровими особами. Серед хворих на ОА з низьким рівнем екскреції 6-SMT частіше виявлялись особи з важкою інсомією та депресивними розладами. Зниження екскреції 6-SMT асоціювалось з помірним підвищенням больового синдрому та погіршенням фізичних функцій за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ.

**Висновки.** У хворих на ОА зниження продукції мелатоніну є чинником погіршення клінічного перебігу захворювання внаслідок погіршення психоемоційного стану, посилення больового синдрому та функціональних розладів.

**Ключові слова:** мелатонін, 6-сульфатоксимелатонін, остеоартроз, колінний суглоб.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Остеоартроз (ОА) належить до найбільш поширених хронічних захворювань, що тісно асоціюються з процесом старіння. За результатами Framingham Osteoarthritis Study, рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів реєструється в 13,8% дорослих осіб віком  $\geq 26$  років, 19,2% осіб віком  $\geq 45$  років та 37,4% осіб віком  $\geq 60$  років [10]. Вік є відомим немодифікованим чинником розвитку ОА [16]. Механізми, які лежать в основі остеоартрозої трансформації суглобового хряща, пов'язують з пригніченням експресії clock-генів та розладами циркадіанних ритмів [20]. Старіння супроводжується пригніченням продукції мелатоніну – ключового регулятора циркадіанних ритмів, антиоксиданта, цитопротектора, нейромодулятора [12; 18]. Дефіцит мелатоніну розглядають як чинник розвитку вік-асоційованих нейродегенеративних захворювань, інсомії, метаболічних розладів (ожиріння, цукрового діабету 2 типу) [12]. Експериментально засвідчено, що мелатонін володіє хондропротекторним потенціалом і може бути залучений до патогенезу ОА через вплив на циркадіанні ритми хондроцитів [17]. Відомо, що у хворих на ОА частіше, ніж у загальній популяції, виявляються порушення сну, депресивні та когнітивні порушення [9; 19]. Між тим, питання щодо розладів продукції мелатоніну та їх зв'язку з клінічним перебігом ОА потребує подальшого вивчення.

**Мета дослідження:** з'ясувати особливості клінічного перебігу остеоартрозу (ОА) колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею.

**Матеріал і методи дослідження**

Обстежено 141 хворого на ОА колінних суглобів (76,6% жінки), середнім віком  $58,4 \pm 7,91$  років, тривалістю захворювання  $10,5 \pm 6,50$  років. У 47 (33,3%) осіб виявлено поєднання ОА колінних та кульшових суглобів. Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 року для колінних та кульшових суглобів [5] та рекомендацій EULAR (2010 р.) [11]. Дослідження відповідає основним біоетичним нормам Гельсінської декларації (1989 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

Критерії рандомізації хворих у дослідження були наступними: рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів II-III рентгенологічної стадії; вік 30-75 років; тривалість захворювання не менше 1 року; згода взяти участь у дослідженні. Критеріями не включення були: 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; важкі та некомпенсовані стани; онкологічні захворювання; вагітність та період лактації; алкогольна та наркотична залежність.

З метою клінічної оцінки тяжкості симптомів гонартрозу визначали альгофункціональний індекс Лекена [15], WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index [22], KOOS – Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score [14]. Порушення фізичних функцій оцінювали за індексом HAQ – Health Assessment Questionnaire [8]. Наявність інсомії визначали за допомогою анкети оцінки нічного сну [1] та шкали денної сонливості Epworth [13]. Наявність депресивних розладів визначали за шкалою депресії Бека [6].

Продукцію мелатоніну оцінювали за рівнем екскреції з сечею 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT), який вважається стабільним показником і тісно корелює з нічним піком рівня гормону в крові [21]. Рівень 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) визначали імуноферментним методом за набором "6-Sulfatoxymelatonin ELISA" (Buhlmann, Швеція). Вміст 6-SMT визначали у двох порціях сечі, зібраних з 18<sup>00</sup> до 22<sup>00</sup> та з 22<sup>00</sup> до 6<sup>00</sup>, що відображають продукцію мелатоніну вдень та вночі. Розраховували середній показник екскреції 6-SMT на 1 мг креатиніну. Для встановлення референтних інтервалів було обстежено 36 практично здорових осіб (72,2% жінки) контрольної групи віком  $57,1 \pm 9,95$  років ( $M \pm SD$ ).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, STATISTICA 6.0. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента (при параметричному розподілі даних) та Мана-Уїтні (при непараметричному розподілі даних). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Застосовували процентильний аналіз із визначенням медіани, процентилів, 95% довірчого інтервалу (ДІ). Зв'язок між показниками оцінювали шляхом кореляційного аналізу за Пірсоном. Визначали відношення шансів (ВШ). Відмінності за частотою ознак визначали точним методом Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика хворих на ОА, ранжованих за рівнем екскреції 6-сульфатоксимелатоніну в сечі**

Характеристика		Групи хворих за рівнем 6-SMT (нг/мг креатиніну)		
		> 19,4	13,7-19,4	<13,7
		1 (n=48)	2 (n=42)	3 (n=51)
Чоловіки	n (%)	11 (22,9%)	13 (31%)	9 (17,6%)
Жінки	n (%)	37 (77,1%)	29 (69%)	42 (82,4%)
Вік, роки	M±σ	54,1±7,51	59,7±6,79*	61,3±7,53*
Тривалість ОА, роки	M±σ	8,81±6,29	11,1±6,41	10,8±6,33
Гонартроз	n (%)	40 (83,3%)	24 (57,1%)*	30 (58,8%)*
Гонартроз + коксартроз	n (%)	8 (16,7%)	18 (42,9%)*	21(41,2%)*
Рентгенологічна стадія II	n (%)	38 (79,2%)	31 (73,8%)	15 (29,4%)*#
Рентгенологічна стадія III	n (%)	10 (20,8%)	11 (26,2%)	36 (70,6%)*#

Примітки: 1. \* - статистично значущі відмінності відносно групи 1 (\* - p<0,05; \*\* - p<0,01); 2. # - статистично значущі відмінності відносно групи 2 (# - p<0,05)

**Результати дослідження**

Встановлено, що в практично здорових осіб групи контролю рівень екскреції з сечею 6-SMT коливався від 13,7 до 31 нг/мг креатиніну (95% ДІ) із показником медіани та інтерквартильним інтервалом – 25,0 [19,4; 28,3] нг/мг креатиніну. У хворих на ОА рівень 6-SMT коливався від 10,6 до 24,3 нг/мг креатиніну (95% ДІ) із медіаною та інтерквартильним інтервалом – 16,1 [12,7; 20,6] нг/мл, що було достовірно нижчим, ніж у групі контролю (критерій Мана-Уїтні, Z=5,977, p<0,001). Хворі на ОА відповідно до рівнів екскреції 6-SMT були розподілені на три групи: у групу 1 (n=48) увійшли особи з умовно нормальним рівнем показника → 19,4 нг/мг креатиніну (більше 25-го перцентилу групи контролю), в групу 2 (n=42) – з гранично зниженим рівнем 6-SMT – 13,7-19,4 нг/мг креатиніну (від 5-го до 25-го перцентилу групи контролю) та в групу 3 (n=51) – з низьким рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну (нижче 5-го перцентилу групи контролю). Отже, аберантні рівні 6-SMT виявлялись у 66% хворих на ОА, з них низькі рівні показника – у 36,2% осіб, що є вищим у 6,46 раза, ніж у групі контролю (p<0,001).

Аналіз клініко-демографічних показників засвідчив, що зниження рівня екскреції 6-SMT асоціювалось зі збільшенням віку хворих, але не виявляло статевих відмінностей (табл. 1). У групах хворих з аберантними рівнями 6-SMT середній вік був вищим (на 10,3 та 12,6%), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT. Групи хворих на ОА з нормальним та аберантними рівнями 6-SMT суттєво не відрізнялись за середньою тривалістю захворювання. Однак, серед хворих з низьким рівнем 6-SMT (< 13,7 нг/мг креатиніну) достовірно частіше виявлялись особи з III рентгенологічною стадією ОА (у 3,4 раза) та комбінованим ураженням колінних та кульшових суглобів (в 2,5 раза), ніж серед хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT.

У хворих на ОА зниження екскреції 6-SMT супроводжувалось підвищенням тяжкості клінічних симптомів гонартрозу, обмеженням функціональних можливостей та зниженням якості життя за клінічними індексами Лекена, WOMAC, KOOS та NAQ (табл. 2). Найбільш суттєві відмінності за вказаними показниками виявлялись між хворими з нормальним та низьким рівнями екскреції 6-SMT, в той час

**Таблиця 2. Показники індексів Лекена, NAQ, WOMAC та KOOS у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею (M±SD)**

Показники	Групи хворих за рівнем 6-SMT (нг/мг креатиніну)		
	> 19,4	13,7-19,4	<13,7
	1 (n=48)	2 (n=42)	3 (n=51)
Індекс Лекена, бали	14,8±3,97	16,0±3,89	17,4±4,47**
Індекс NAQ, бали	1,18±0,38	1,28±0,31	1,40±0,36**
Індекс WOMAC, бали			
Біль	44,5±15,2	49,2±16,2	56,5±14,5***#
Симптоми + скутість	49,5±19,0	55,5±22,0	60,6±18,3**
Фізична активність	44,8±16,6	52,0±21,7	57,9±16,7**
Сумарний WOMAC	46,3±14,9	52,3±18,2	58,4±15,0***
Індекс KOOS, бали			
Біль	48,1±9,90	45,8±13,4	41,6±10,1**
Симптоми	54,7±14,3	49,7±16,6	46,4±13,4*
Функція (повсякденне життя)	53,0±12,1	50,3±15,5	46,3±12,3*
Функція (спорт)	30,7±12,9	30,5±13,2	24,6±11,7*#
Якість життя	45,2±11,2	44,5±15,0	39,8±12,0*

Примітки: 1. \* - статистично значущі відмінності відносно групи 1 (\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001); 2. # - статистично значущі відмінності відносно групи 2 (# - p<0,05)

як у хворих з гранично зниженим рівнем 6-SMT посилення клінічних симптомів не було статистично значущим.

Зокрема, індекси Лекена та NAQ у хворих на ОА з рівнем екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну були достовірно вищими на 17,6% та 18,6%, ніж у хворих з рівнем екскреції 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну (p<0,01). Зниження екскреції 6-SMT у хворих на ОА поєднувалось зі збільшенням виразності больового синдрому, скутості та зниженням фізичної активності за індексом WOMAC. У хворих з рівнем 6 SMT < 13,7 нг/мг креатиніну показники шкал болю, скутості, фізичної активності та сумарний WOMAC були вищими на 26,9; 22,4; 29,2 та 26,1%, ніж у хворих з рівнем екскреції 6 SMT > 19,4 нг/мг креатиніну (p<0,01). У хворих з рівнем екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну показник шкали болю WOMAC був вищим на 14,6%, ніж у хворих з рівнем екскреції 6-SMT 13,7-19,4 нг/мг креатиніну (p<0,05). Аналіз індексу KOOS підтвердив, що у хворих на ОА з низьким рівнем екскреції 6 SMT посилюється больовий синдром, погіршуються функціональні можливості та знижується якість життя. У хворих з рівнем 6 SMT < 13,7 нг/мг креатиніну показники шкал болю, симптомів, функції «повсякденне життя», функції «спорт, активний відпочинок» та якості життя KOOS були 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 (p<0,05).

Серед хворих з низькими рівнями екскреції 6-SMT преувальовали особи з високими (> 50 балів) показниками індексу WOMAC (рис. 1) та низькими (< 50 балів) показниками індексу KOOS (рис. 2). Серед хворих на ОА з рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну частка осіб з сумарним WOMAC > 50 балів була в 1,65 та 1,44 раза вищою, ніж серед хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну та 13,7-19,4 нг/мг креатиніну відповідно. Серед хворих з рівнем 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну частки осіб з показниками шкал болю та симптомів KOOS < 50 балів були меншими в 1,48 та 1,72 раза, ніж серед хворих з рівнем 6-SMT > 19,4 нг/мг креатиніну. У хворих на ОА з аберантними рівнями 6-SMT шанси збільшення сумарного WOMAC (> 50 балів) були вдвічі

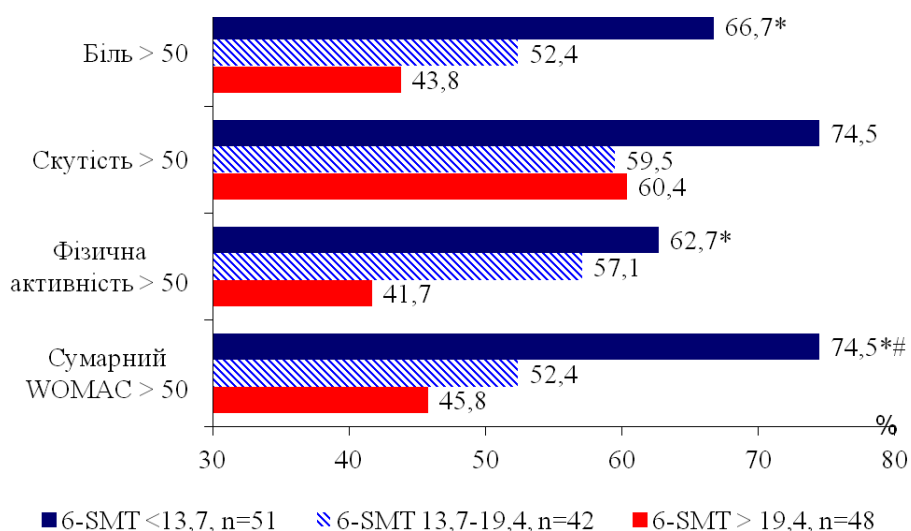


Рис. 1. Частота важких проявів захворювання за індексом WOMAC у хворих на OA залежно від рівня екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну)

\* - p<0,05 відносно групи 1;

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

вищими (ВШ 2,13; 95% ДІ 1,05-4,30), ніж у хворих з нормальними рівнями 6-SMT.

Порушення сну та зміни психоемоційної сфери, зокрема депресивні розлади, є відомими чинниками погіршення якості життя у хворих на OA. За анкетною оцінкою якості нічного сну в загальній групі хворих на OA було виявлено 34 (24,1%) особи без інсомії (оцінка > 21 бал), у 26 (18,4 %) осіб виявлялись граничні розлади нічного сну (19-21 бали), а в 81 (57,4 %) – виражена інсомія (<19 балів). Також серед хворих на OA було виявлено 42 (29,8%) особи без денної сонливості (шкала Epworth ≤5 балів), у 38 (27,0 %) осіб була незначна сонливість вдень (6-10 балів), а в 61 (43,3 %) – підвищена потреба в сні (< 19 балів). Серед обстежених хворих виявлено 48 (34,0 %) осіб без ознак депресії (шкала Бека ≤13 бали), у 52 (36,9 %) осіб були ознаки легкої депресії (14-19 бали), а в 29,1% (41) – помірна депресія (> 19 балів). Хворих з клінічною депресією (≥29 балів за шкалою Бека) у дослідження не включали.

Серед пацієнтів з низькими рівнями 6-SMT частка осіб з інсомією перевищувала таку серед хворих з нормальними та гранично зниженими показниками в 2,27 та 1,47 раза відповідно (табл. 3). При зниженні екскреції 6-SMT < 13,7 нг/мг креатиніну у хворих на OA багаторазово підвищувались шанси нічної інсомії (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 OA з низькою екскрецією 6-SMT частіше виявлялись депресивні розлади (ВШ 2,57; 95% ДІ 1,02-6,46), ніж у хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT.

Зниження продукції мелатоніну

у хворих на OA супроводжувалось поглибленнями клінічних симптомів захворювання, погіршенням якості життя, депресивними змінами в психоемоційній сфері. Кореляційний аналіз підтвердив, що у хворих на OA екскреція 6-SMT достовірно асоціювалась з сумарним індексом WOMAC ( $r=-0,28$ ;  $p<0,01$ ), шкалою Epworth ( $r=-0,25$ ;  $p<0,01$ ), але більш тісний зв'язок виявлявся з розладами нічного сну ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ). Звертає увагу той факт, що група хворих з гранично зниженим рівнем екскреції 6-SMT достовірно вирізнялась від груп з нормальним та низьким рівнями 6-SMT лише за показниками анкети нічного сну та шкали денної сонливості Epworth. У той час, як відмінності за клінічними симптомами гонартрозу (за індексами Лекена, WOMAC, KOOS) виявлялись лише

при формуванні значного дефіциту мелатоніну у хворих на OA.

### Обговорення

Отримані нами дані щодо пригнічення продукції мелатоніну у хворих на OA та зв'язку низької екскреції 6-SMT із розладами сну та психоемоційними розладами узгоджуються з результатами інших досліджень. У жінок з первинним OA та клінічною депресією було відмічено зниження рівня мелатоніну в сечі [2]. У дослідженні MrOS Sleep Study зниження екскреції 6-SMT тісно асоціювалось з посиленням денної сонливості, зниженням ефективності та скороченням часу нічного сну в чоловіків похилого віку [7]. Гіпомелатоніемія поєднувалась з підвищенням депресивності, емоційної лабільності, агресивності, невротичності в жінок

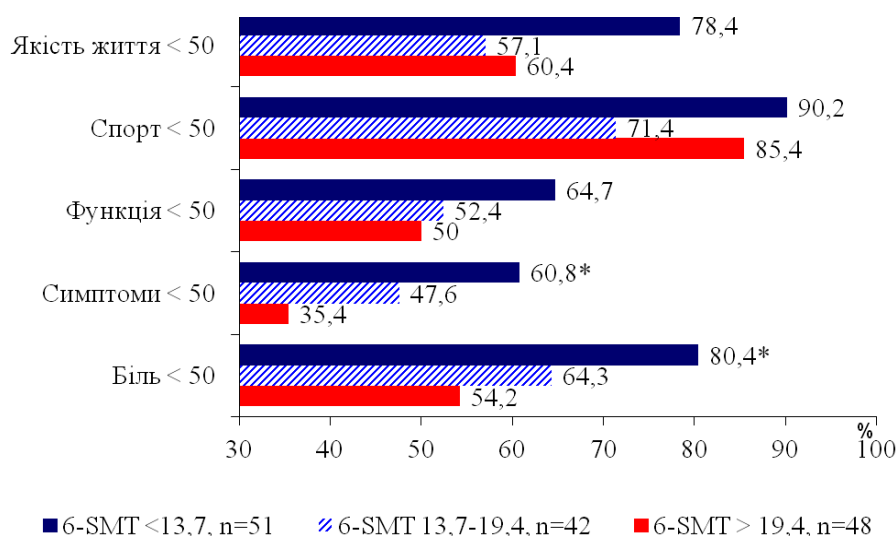


Рис. 2. Частота важких проявів захворювання за індексом KOOS у хворих на OA залежно від рівня екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну)

\* - p<0,05 відносно групи 1;

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

**Таблиця 3. Показники якості сну та психоемоційного стану у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею**

Показники	Групи хворих за рівнем 6-SMT (нг/мг креатиніну)		
	> 19,4	13,7-19,4	<13,7
	1 (n=48)	2 (n=42)	3 (n=51)
Анкета оцінки нічного сну, бали (M±SD)			
Нічний сон, бали	19,2±4,73	17,1±4,38*	15,5±2,82***/#
>21 бал, n (%)	22 (45,8%)	10 (23,8%)*	2 (3,9%)/#
19-21 бали, n (%)	9 (18,8%)	9 (21,4%)	8 (15,7%)
<19 балів, n (%)	17 (35,4%)	23 (54,8%)	41 (80,4%)/#
Шкала Epworth оцінки денної сонливості, бали (M±SD)			
Денна сонливість, бали	8,19±4,47	10,3±5,17*	11,1±4,17***
≤5 балів, n (%)	23 (47,9%)	11 (26,2%)*	8 (15,7%)/#
6-10 балів, n (%)	10 (20,8%)	13 (31,0%)	15 (29,4%)
>10 балів, n (%)	15 (31,3%)	18 (42,9%)	28 (54,9%)/#
Шкала депресії Бека, бали (M±SD)			
Депресивні розлади, бали	15,1±5,00	16,3±6,09	17,3±5,70*
≤13 балів, n (%)	21 (43,8%)	14 (33,3%)/#	13 (25,5%)/#
14-19 балів, n (%)	18 (37,5%)	15 (35,7%)/#	19 (37,3%)/#
>19 балів, n (%)	9 (18,8%)	13 (31,0%)	19 (37,3%)/#

Примітки: 1. \* - статистично значущі відмінності відносно групи 1 (\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001); 2. # - статистично значущі відмінності відносно групи 2 (# - p<0,05).

з патологією ендометрію [4]. У хворих на фіброміалгію зниження рівня мелатоніну в крові в нічний період асоціювалось з посиленням розладів нічного сну [3]. За результатами наших досліджень, дефіцит мелатоніну також асоціювався з підвищенням виразності клінічних симптомів захворювання, зниженням функціональної активності та погіршенням якості життя у хворих на ОА колінних суглобів.

### Висновки

1. У 66% хворих на ОА колінних суглобів виявляються аберантні рівні екскреції 6-SMT з сечею, з них у 36,2% осіб – низькі значення показника (< 13,7 нг/мг креатиніну). Зниження екскреції 6-SMT асоціювалось з підвищенням виразності інсомії, денної сонливості за шкалою Epworth, депресивних розладів за шкалою Бека (ВШ 7,8; 2,68; 2,57).

2. У хворих на ОА з низькою екскрецією 6-SMT (<13,7 нг/мг креатиніну) реєструвалось підвищення клінічної важкості захворювання, погіршення фізичних функцій та зниження якості життя за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ порівняно із хворими з нормальною екскрецією 6-SMT. Встановлено достовірний обернений зв'язок рівня 6-SMT з сумарним індексом WOMAC (r=-0,28). У хворих на ОА з аберантними рівнями 6-SMT шанси підвищення сумарного WOMAC > 50 балів були вдвічі вищими (ВШ 2,13) порівняно із хворими з нормальною екскрецією 6-SMT.

### Перспективи подальших досліджень

Механізми, через які може реалізуватись негативний вплив дефіциту мелатоніну на клінічний перебіг ОА, потребують подальшого вивчення. Дослідження зв'язку порушень продукції мелатоніну з маркерами деструкції та ремоделювання суглобових тканин у хворих на ОА є перспективним напрямком подальших досліджень.

### Література

1. Вейн А.М. Принципы современной фармакотерапии инсомний / А.М. Вейн, Я.И. Левин // Журнал неврологии и психиатрии. - 1998. - № 5. - С. 39-43.
2. Клинико-биохимическая оценка применения мелатонина в терапии первичного деформирующего остеоартроза у женщин на фоне депрессии / Фаршатов Е.Р., Камиллов Ф.Х., Еникеев Д.А., Халиков А.А. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2009. - Т.4, № 2. - С. 58-61.
3. Коляденко С.В. Мелатоніновий профіль і рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на фіброміалгію / С.В. Коляденко, М.А. Станіславчук // Укр. ревматол.журн. - 2006. - № 1 (23). - С.65-68.
4. Корниенко С.М. Взаимосвязь мелатонина с качеством жизни и свойствами личности пациенток с патологией эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде / С.М. Корниенко // Запорожский медицинский журнал. - 2017. - Т.19, №4(103). - С. 472-475. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105103
5. Altman R.D. Criteria for the classification of clinical osteoarthritis / R.D. Altman // J. Rheumatology. - 1991. - Vol. 18, Suppl. 27. - P. 10-12.
6. An Inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // Archives of general psychiatry. - 1961. - Vol.4, №6. - P. 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
7. Association of urinary 6-sulfatoyxmelatonin (aMT6s) levels and objective and subjective sleep measures in older men: The MrOS Sleep Study / I. Saksvik-Lehouillier, S.L. Harrison, L.M. Marshall [et al.] // J. Gerontol. A. Biol.Sci. Med. Sci. - 2015. - Vol. 70, № 12. - P.1569-1577. doi: 10.1093/gerona/glv088.
8. Bruce B. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications / B. Bruce, J.F. Fries // Health and Quality of Life Outcomes. - 2003. - № 1. - P. 20.
9. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial / M.T. Smith, P.H. Finan, L.F. Buenaver [et al.] // Arthritis Rheumatol. - 2015. - Vol. 67, №5. - P.1221-1233. doi: 10.1002/art.39048.
10. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II / R.C. Lawrence, D.T. Felson, C.G. Helmick [et al.] // Arthritis Rheum. - 2008. - Vol. 58, № 1. - P.26-35. doi: 10.1002/art.23176.
11. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis [Text] / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2010. - Vol. 69, №3. - P. 483-489. doi: 10.1136/ard.2009.113100.
12. Harde land R. Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction / R.Harde land // Scientific World Journal. - 2012. - №2012. - P. 640389. doi:10.1100/2012/640389
13. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale/ M.W.Johns // Sleep. - 1991. - Vol. 14, №6. - P.540-545.
14. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - development of a self-administered outcome measure / E.M. Roos, H.P. Roos, L.S. Lohmander [et al.] // J. Orthop. Sports. Phys. Ther. -1998. - Vol.28, № 2. - P. 88-96.
15. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis / Lequesne M.G. // J. Rheumatol. - 1997. - Vol.24, №4. - P.779-781.
16. Loeser R.F. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis / R.F. Loeser, J.A. Collins, B.O. Diekman // Nature reviews Rheumatology. - 2016. - Vol. 12, № 7. - P.412-420. doi:10.1038/nrrheum.2016.65.
17. Melatonin inhibits Sirt1-dependent NAMPT and NFAT5 signaling in chondrocytes to attenuate osteoarthritis / J.Y. Guo, F. Li, Y.B. Wen [et al.] // Oncotarget. - 2017. - Vol. 8, № 34. - P. 55967-55983. doi: 10.18632/oncotarget.18356.
18. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways / A. Jenwitheesuk, C. Nopparat, S. Mukda [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2014. - Vol. 15, №9. - P.16848-16884. doi: 10.3390/ijms150916848.

19. Parmelee P.A. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability and depressive symptoms / P.A. Parmelee, C.A. Tighe, N.D. Dautovich // *Arthritis Care & Research*. - 2015. - Vol. 67, № 3. - P.358-365. doi:10.1002/acr.22459.

20. The chondrocyte-intrinsic circadian clock is disrupted in human osteoarthritis / S.J. Snelling, A. Forster, S. Mukherjee [et al.] // *Chronobiol. Int.* - 2016. - Vol. 33, № 5. - P.574-579. doi: 10.3109/07420528.2016.1158183.

21. The correlation between human plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion / Markey S.P., Higa S., Shih M. [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* - 1985. - Vol. 150, № 3. - P.221-225.

22. 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 / N. Bellamy, W. Buchanan, C. Goldsmith [et al.] // *J. Rheumatol.* - 1988. - Vol.15, №12. - P. 1833-1840.

*Гуменюк О. В., Станиславчук Н. А., Заичко Н. В.*

**Особенности клинического течения остеоартроза коленных суставов в зависимости от уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина  
oxana.gumenuk@gmail.com

**Резюме.** Цель работы – выявить особенности клинического течения остеоартроза (ОА) коленных суставов в зависимости от уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой.

**Материал и методы.** Обследовано 141 больных (108 женщин) ОА коленных суставов II-III рентгенологической стадии. Диагноз ОА устанавливали по критериям ACR (1991) и EULAR (2010). Определяли клинические индексы ОА (Лекена, WOMAC, KOOS), функциональный индекс HAQ, показатели качества сна и психоэмоционального состояния. Содержимое 6-сульфатоксимелатонина в моче определяли методом ELISA.

**Результаты.** Установлено, что у 66% больных ОА коленных суставов выявляется снижение уровня среднесуточной экскреции 6-SMT с мочой по сравнению с практически здоровыми лицами. Среди больных ОА с низким уровнем экскреции 6-SMT чаще выявлялись лица с тяжелой инсомнией и депрессивными расстройствами. Снижение экскреции 6-SMT ассоциировалось с умеренным повышением болевого синдрома и ухудшением физических

функций по индексам Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ.

**Выводы.** У больных ОА снижение продукции мелатонина является фактором ухудшения клинического течения заболевания вследствие ухудшения психоэмоционального состояния, усиления болевого синдрома и функциональных расстройств.

**Ключевые слова:** мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, остеоартроз, коленный сустав.

*O.V. Humeniuk, M.A. Stanislavchuk, N.V. Zaichko*

**Special Peculiarities of Clinical Course of Osteoarthritis of Knee Joints Depending on 6-Hydroxymelatonin-Sulfate Urinary Excretion Profile**

Pyrohov Memorial National Medical University, Vinnytsia, Ukraine  
oxana.gumenuk@gmail.com

**Abstract.** The study objective was to define the special features of the clinical course of knee joint osteoarthritis depending on 6-sulfatexymelatonin urinary excretion profile.

**Materials and methods.** We surveyed 141 patients with radiological Stage II-III osteoarthritis (OA) of the knee joints (18 female subjects). Diagnosis of OA was established on the basis of ACR criteria (1991) and EULAR (2010) recommendations. We determined the AO clinical indexes (Lequesne, WOMAC, KOOS), HAQ functional index, sleep quality and psycho-emotional state indicators. ELISA was used to assess 6-sulfatexymelatonin urinary excretion profile.

**Results.** It was established that 66% of patients with OA of knee joints had a reduced 6-sulfatexymelatonin urinary excretion compared to this of practically healthy individuals. AO patients with low 6-SMT urinary excretion profiles had higher incidence of severe insomnia and depressive disorders. Reduction in 6-SMT excretion was associated with a moderate increase in pain syndrome and deterioration of physical functions by Lequesne, WOMAC, KOOS, and HAQ indexes.

**Conclusion.** The reduced melatonin production in OA patients is a factor of more severe clinical course of the disease due to deterioration of the psycho-emotional state, the development of pain syndrome, and functional disorders.

**Key words:** melatonin, 6-sulfatexymelatonin, osteoarthritis, knee joint.

Надійшла: 08.06.2018

Завершено рецензування: 17.09.2018

Прийнята до друку: 17.09.2018