

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

ГУМЕНЮК ОКСАНА ВІТАЛІЇВНА

УДК: 616.72-002.155

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

14.01.12 – ревматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису.

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

Науковий керівник:

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

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Проценко Галина Олександрівна**, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», НАМН України, м. Київ, провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології;

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

Захист відбудеться «19» червня 2019 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», НАМН України, (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « ___ » _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С.І. Деяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. 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 (Коваленко В., 2017; Bruyère O. et al., 2016). Лише на гонартроз хворіє понад 70 мільйонів європейців, а витрати на лікування перевищують 2 мільярди євро (Cucchiari M. et al., 2016). За даними 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 (Johnson V. et al., 2012).

Розвиток ОА пов'язують із формуванням фенотипу «остеоартрозних» хондроцитів, протеоглікановою недостатністю, дисбалансом між катаболічними та анаболічними процесами, персистенцією субклінічного синовііту (Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2011; Головач І.Ю., 2014; Gossan N. et al., 2015; Loeser R.F. et al., 2016). Порушення хронобіологічних ритмів відносять до провідних механізмів ініціації остеоартрозої трансформації хондроцитів (Gossan N. et al., 2015; Hong Y. et al., 2017). 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) (Pei M. et al., 2009), знижувати продукцію активних форм кисню, пригнічувати експресію катаболічних та проапоптозних медіаторів (Hong Y. et al., 2014; Guo J.Y. et al., 2017), коригувати експресію clock-генів в суглобовому хрящі (Hong Y. et al., 2017). З іншого боку, мелатонін володіє імуномодулюючими властивостями і може посилювати продукцію прозапальних медіаторів (Cutolo M., et al. 2006; Srinivasan V. et al., 2008). Дисфункцію мелатоніну розглядають як чинник інсомнії, депресії, хронічного больового синдрому (Hardeland R., 2012; Emet M. et al., 2016).

Нещодавно встановлено, що чутливим маркером імунозапальних змін в суглобах є високий рівень галектину-3 в крові (Issa S.F. et al., 2017; Hu Y. et al., 2017). Родина галектинів регулює продукцію цитокінів, клітинну адгезію, запалення, апоптоз, фіброгенез (Hu Y. et al., 2017; Dong R. et al., 2018), дотична до механізмів старіння та дегенерації хрящової тканини (Sanchis-Gomar F. et al., 2016; Richardson S.M. et al., 2017). Експериментально засвідчено вплив мелатоніну на продукцію галектину-3 в тканинах мозку (Qiao L., et al. 2014).

Відмічена здатність екзогенного мелатоніну коригувати циркадіанні ритми метаболічних процесів (Пішак О.В. та ін., 2010) та зменшувати депресивні розлади (Фаршатова Е.Р. та ін., 2009) у хворих на ОА. Доцільність поєднання фармакотерапії ОА з препаратами мелатоніну у хворих на ОА залишається дискусійною.

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 поставленої 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 матричного 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 Erworth, 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 , СОМР 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 Erworth, анкета бальною оцінки суб'єктивних характеристик сну, шкала депресії Бека, імуноферментні (визначення рівнів 6-SMT, галектину-3, інтерлейкіну-1 β , СОМР), 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 СОМР, 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, синовіїтом, 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 напрямок 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, 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.

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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. 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 класифікаційних критеріїв ACR 1991 року (Altman R.D., 1991), рекомендацій EULAR (2010 р.) (Zhang W. et al., 2010).

Всі пацієнти перебували в ревматологічному відділенні НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2011-2015 р.) і були проінформовані щодо мети дослідження. Дослідження відповідало 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, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 5.05.2011 р., протокол № 1 від 31.01.2018 р.).

Критерії включення у дослідження: рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів II-III стадії, вік 30-75 років, порушення функції суглобів I-II ступеню, тривалість захворювання ≥ 1 року, клінічно значущі прояви захворювання (індекс Лекена ≥ 5 балів), згода взяти участь у дослідженні. Критеріями невключення були відмова хворого; прийом пероральних глюкокортикоїдів; будь-які інтраартикулярні маніпуляції (ін'єкції глюкокортикоїдів, гіалууронової кислоти тощо) протягом останніх 4 тижнів; ендопротезування колінних чи кульшових суглобів; важкі та декомпенсовані стани; онкологічні захворювання; вагітність та період лактації; алкогольна та наркотична залежність.

З метою клінічної оцінки тяжкості симптомів гонартрозу визначали альгофункціональний індекс Лекена (Lequesne M.G., 1997), індекси WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (Bellamy N. et al., 1988), KOOS – Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (Roos E.M. et al., 1998). Порушення фізичних функцій оцінювали за індексом HAQ – Health Assessment Questionnaire (Bruce B., Fries J.F., 2003), розлади сну за допомогою анкети оцінки нічного сну (Вейн А. М., Левин Я. И., 1998) та шкали денної сонливості Epworth (Johns M.W., 1991). Наявність депресивних розладів визначали за шкалою депресії Бека (Beck A.T., 1961). Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою шкали SF-36 (The Short Form-36 Health Status Survey).

Продукцію мелатоніну оцінювали за рівнем екскреції з сечею 6-сульфатоксимелатоніну, який вважається більш стабільним показником і тісно корелює з нічним піковим рівнем гормону в крові (Markey S.P. et al., 1985). Рівень 6-SMT в сечі визначали за набором «6-Sulfatoxymelatonin ELISA» (Buhlmann, Швеція). Показник визначали у двох порціях сечі, зібраних з 18⁰⁰ до 22⁰⁰ та з 22⁰⁰ до 6⁰⁰, що відображають продукцію мелатоніну вдень та вночі. Розраховували середньодобовий рівень екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну) та відношення нічного до денного рівнів 6-SMT «ніч/день». Вміст креатиніну в сечі визначали за набором «Креатинін» (Філісіт-Діагностика, Україна).

Вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), галектину-3, хрящового олігомерного матриксного протеїну (COMP) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами «ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета-ИФА-БЕСТ», «Human Galectin-3» (Platinum ELISA, eBioscience, Австрія), «Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein ELISA» (BioVendor, Чехія). Забір крові проводили о 20⁰⁰ та 4⁰⁰ в стандартних умовах. Оцінювали денний (20⁰⁰), нічний (4⁰⁰), середньодобовий рівні, відношення «ніч/день». Для встановлення референтних інтервалів досліджуваних показників було обстежено 36 практично здорових осіб (72,2% жінки) контрольної групи віком 57,1 \pm 9,95 років (без остеоартрозу та системних захворювань сполучної тканини).

Стандартна терапія включала нестероїдний протизапальний препарат, який пацієнти приймали в стабільній дозі до початку введення досліджуваного препарату, перорально; комбінований хондропротекторний препарат, що складався з 500 мг хондроїтинсульфату натрію та 500 мг глюкозаміну гідрохлориду в одній таблетці, дозування по 1 таблетці 2 рази на добу упродовж перших 4 тижнів, далі – по 1 таблетці на добу упродовж наступних 8 тижнів, модифікована терапія додатково включала препарат мелатоніну (3 мг на добу за 30 хвилин до нічного сну). У всіх хворих групи 3 виявлялись розлади сну і застосування мелатоніну відповідало

офіційним показам. Період контрольованого лікування склав 12 тижнів. Респондерів та нереспондерів в групах лікування визначали за індексом WOMAC 20 (Bellamy N. et al., 2005).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили стандартними методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, STATISTICA 6.0. Достовірність результатів визначали за t-критерієм Ст'юдента (при параметричному розподілі даних) та критерієм Мана-Уїтні (при непараметричному розподілі даних). Для порівняння даних, що наведені у відсотках, користувались точним методом Фішера. Для встановлення діагностичної цінності показника чи моделі застосовували ROC-аналіз, оцінювали відношення шансів (ВШ). Результати наведено як $M \pm \sigma$. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлені статистично значущі відмінності циркадіанного профілю екскреції 6-SMT у хворих на ОА порівняно з особами групи контролю (табл. 1). У осіб контрольної групи рівень екскреції 6-SMT вночі був достовірно вищим в 4,68 рази, ніж вдень ($p < 0,001$), середньодобовий рівень екскреції 6-SMT становив $23,8 \pm 5,79$ нг/мг креатиніну, відношення 6-SMT «ніч/день» склало $4,42 \pm 0,50$. У хворих на ОА були значно нижчі показники нічної і середньодобової екскреції 6-SMT (на 34,8 % та 29,4 %, відповідно) та нижче відношення «ніч/день» (на 27,1 %, $p < 0,001$). Зниження екскреції 6-SMT у хворих на ОА не залежало від статі, тісно асоціювалось з віком: у осіб віком старше 60 років денний, нічний та середньодобовий рівні 6-SMT були нижчими на 16,4; 35,8 та 31,8 %, ніж у осіб віком молодше 50 років ($p < 0,05$). 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 нижчими на 17,9 та 16,8 % ($p < 0,05$). 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 (Sack R.L., 1986; Waldhauser F. et al., 1988; Toffol E. et al., 2014) та відомим немодифікованим чинником розвитку ОА (Greene M.A. et al., 2015; Loeser R.F. et al., 2016; Portal-Núñez S. et al., 2016). Отримані результати засвідчують дотичність вік-асоційованого пригнічення секреції мелатоніну до розвитку деструктивно-дистрофічних змін в суглобах.

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.

За результатами ранжирування середньодобового рівня екскреції 6-SMT серед хворих на ОА виявлялось 48 (34%) осіб з нормальним (збереженим) рівнем ($> P_{25}$ групи контролю або $> 19,4$ нг/мг креатиніну), 51 (36,2%) осіб з низьким рівнем 6-SMT ($< P_5$ групи контролю або $< 13,7$ нг/мг креатиніну) та 42 (29,8%) особи з гранично зниженим рівнем 6-SMT (13,7-19,4 нг/мг креатиніну). 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 низьким рівнем екскреції 6-SMT частіше виявлялись серед пацієнтів віком > 60 років (в 2,14 рази, $p < 0,01$), пацієнтів з III стадією ОА (в 2,89 рази, $p < 0,01$) та хворих з поєднанням гонартрозу з коксартрозом (в 2,5 рази, $p < 0,01$).

Таблиця 1

Циркадіанний профіль екскреції 6-сульфатоксимелатоніну у хворих на ОА

Характеристика Групи		Екскреція 6-SMT, нг/мг креатиніну ($M \pm \sigma$)			
		18 ⁰⁰ – 22 ⁰⁰	22 ⁰⁰ – 6 ⁰⁰	середньо- добова	відношення «ніч/день»
1	Контроль, n=36	8,87±2,34	38,8±9,36 *	23,8±5,79	4,42±0,50
2	Хворі на ОА, n=141	8,29±2,58	25,3±8,25 *	16,8±4,80	3,22±1,14
p _{1,2}		>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Стать хворих на ОА					
3	Чоловіки, n=33	8,75±2,58	25,5±8,17*	17,2±4,72	3,08±1,17
4	Жінки, n=108	8,15±2,57	25,2±8,43*	16,7±4,84	3,27±1,18
p _{3,4}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Вік хворих на ОА					
5	< 50 років, n=14	9,25±2,27	33,5±5,41*	21,4±2,87	3,80±0,99
6	50 – 60 років, n=76	8,49±2,60	26,5±8,36*	17,5±4,87	3,28±1,14
7	> 60 років, n=51	7,73±2,55	21,5±6,50*	14,6±3,91	2,97±1,15
p _{5,6}		>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
p _{5,7}		<0,05	<0,001	<0,001	<0,05
Тривалість ОА, роки					
8	< 5 років, n=25	8,87±2,70	29,1±10,2*	19,0±5,65	3,44±1,24
9	5 – 10 років, n=68	8,42±2,81	25,0±7,49*	16,7±4,64	3,13±1,02
10	>10 років, n=48	7,80±2,09	23,9±7,72*	15,8±4,25	3,24±1,26
p _{8,9}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p _{8,10}		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Стадія Kellgren/ Lawrence					
11	II стадія, n=77	8,76±2,62	28,6±8,35*	18,7±4,71	3,47±1,25
12	III стадія, n=64	7,73±2,43	21,4±6,24*	14,6±3,89	2,92±0,93
p _{11,12}		<0,05	<0,001	<0,001	<0,05

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

У хворих на ОА спостерігалось підвищення сироваткового рівня галектину-3 без циркадіанного характеру (табл. 2). Денний, нічний та середньодобовий рівні галектину-3 були вищими на 58,6; 66,0 та 64,0 % ($p < 0,001$), ніж у осіб контрольної групи. Відсутність циркадіанної варіабельності рівня галектину-3 відмічена у хворих на ревматоїдний артрит (Issa S.F. et al., 2015). Зростання рівня галектину-3 асоціювалось зі збільшенням віку хворих та тривалості ОА ($r = 0,28$; $0,23$). 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 в

поєднанні з коксартрозом (на 17,3; 22,0; 20,1%, $p < 0,05$), а також у осіб з синовітом (на 55,8; 83,4; 69,0%, $p < 0,001$).

Таблиця 2

Циркадіанний профіль рівнів галектину-3, ІЛ-1 β та СОМР
в сироватці крові у хворих на ОА

Характеристика групи		Показники сироватки крові ($M \pm \sigma$)			
		20 ⁰⁰	4 ⁰⁰	середньо-добовий	відношення «ніч / день»
Галектин-3, нг/мл					
1	Контроль, n=36	9,96 \pm 3,11	10,3 \pm 3,44	10,1 \pm 3,23	1,03 \pm 0,13
2	Хворі на ОА, n=141	15,8 \pm 5,61	17,1 \pm 7,39	16,4 \pm 6,38	1,07 \pm 0,22
$p_{1,2}$		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
ІЛ-1 β , пг/мл					
1	Контроль, n=36	2,41 \pm 1,22	3,98 \pm 1,74 *	3,20 \pm 1,43	1,72 \pm 0,35
2	Хворі на ОА, n=141	3,07 \pm 1,06	5,33 \pm 2,35 *	4,20 \pm 1,59	1,76 \pm 0,63
$p_{1,2}$		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
СОМР, нг/мл					
1	Контроль, n=36	540 \pm 179	387 \pm 142 *	464 \pm 159	0,71 \pm 0,09
2	Хворі на ОА, n=141	1185 \pm 357	806 \pm 274 *	995 \pm 298	0,68 \pm 0,15
$p_{1,2}$		$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$

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

За результатами ранжирування середньодобового рівня галектину-3 серед хворих на ОА виявлялось 35 (24,8%) осіб з нормальним рівнем показника ($< P_{75}$ групи контролю або $< 12,1$ нг/мл), 62 (44,0 %) особи з високим рівнем показника ($> P_{95}$ групи контролю або $> 15,8$ нг/мл), 44 (31,2 %) особи з гранично підвищеним рівнем галектину-3 (12,1-15,8 нг/мл). Частка осіб з високими рівнями галектину-3 була вищою серед хворих на ОА III стадії та хворих з тривалістю захворювання понад 10 років (в 3,2 та 2,1 рази, $p < 0,01$). У пацієнтів з аберантними рівнями 6-SMT рівні галектину-3 були вищими (в 1,2-1,3 рази, $p < 0,05$), ніж у осіб з нормальним рівнем 6-SMT. Між рівнем екскреції 6-SMT та рівнем галектину-3 виявлявся слабкий обернений зв'язок ($r = -0,28$, $p < 0,01$) як у нічний, так і у денний періоди.

Виявлено циркадіанний характер продукції ІЛ-1 β у осіб контрольної групи і хворих на ОА з максимальним приростом в нічний час (на 65,1 та 73,6%, відповідно). У хворих на ОА зареєстровано підвищення в крові денного, нічного та середньодобового рівнів ІЛ-1 β (на 27,4; 33,9 та 31,3 %, $p < 0,001$). Приріст нічного рівня ІЛ-1 β збільшувався (в 1,2-1,5 рази, $p < 0,05$) з віком, тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією ОА та за наявності синовіту. Кореляційний аналіз засвідчив відсутність значущих асоціативних зв'язків між рівнем ІЛ-1 β та екскрецією 6-SMT у хворих на ОА, але виявив їх наявність з рівнем галектину-3 ($r = 0,39-0,55$, $p < 0,01$).

Циркадіанний характер рівнів СОМР в сироватці крові хворих на ОА та осіб контрольної групи проявлявся суттєвим зниженням в нічний час (на 28,3 – 32%

$p < 0,001$). Хворі на ОА характеризувались значно вищими денними, нічними та середньодобовими рівнями СОМР в крові (на 119; 108 та 114 %, $p < 0,001$). Більш суттєве підвищення рівня СОМР виявлялось у хворих з аберантними рівнями екскреції 6-SMT та високим сироватковим рівнем галектину-3. Рівні СОМР (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 ($r = 0,21-0,32$, $p < 0,01$).

У хворих на ОА зниження рівня екскреції 6-SMT супроводжувалось підвищенням клінічної важкості захворювання та погіршенням якості життя: 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. Серед хворих з низьким рівнем 6-SMT превалювали особи з високими показниками індексу WOMAC: сумарний WOMAC > 50 балів, шкали болю та фізичної активності WOMAC > 50 балів виявлялись в 1,65; 1,52 та 1,5 рази частіше, ніж серед хворих з нормальним рівнем 6-SMT (рис. 1).

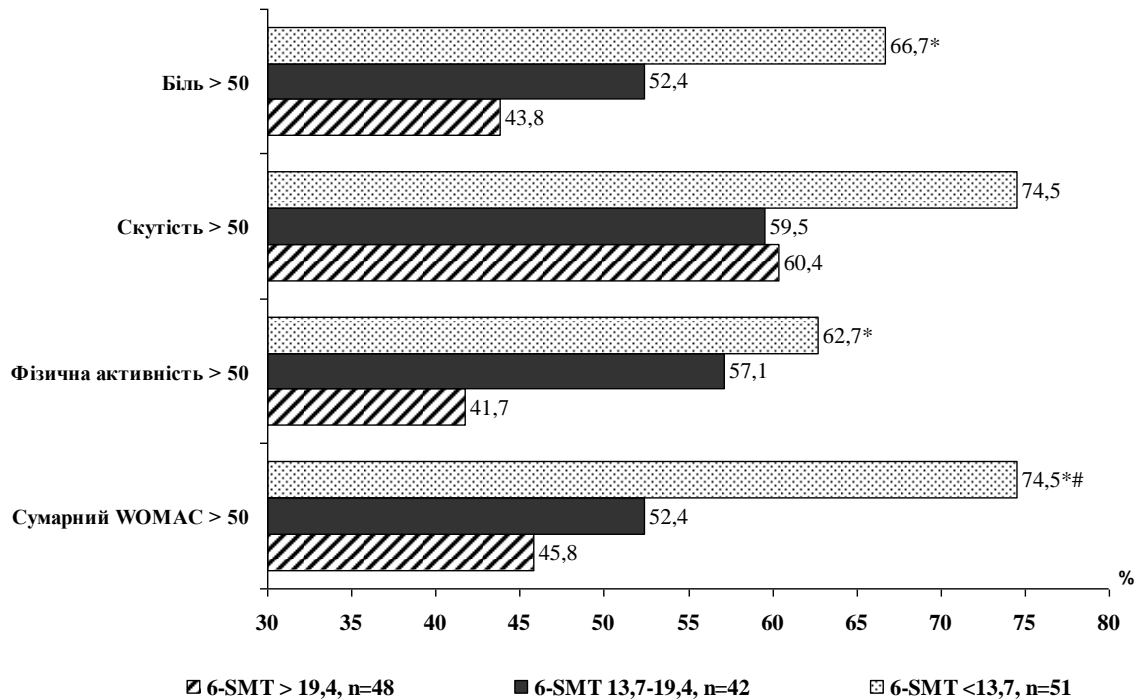


Рис. 1 Частота показників індексу WOMAC > 50 у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну).* - $p < 0,05$ відносно групи «6-SMT > 19,4»; # - $p < 0,05$ відносно групи «6-SMT 13,7-19,4».

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 вищі значення індексу HAQ (на 18,6%), нижчі показники якості життя за SF-36 (PF, SF, MH – на 29,5; 17,4 та 14,5%), ніж у хворих з нормальною екскрецією 6-SMT ($p < 0,05$).

Найбільш значущі відмінності залежно від рівнів екскреції 6-SMT виявлялись за показниками якості сну, денної сонливості та депресивних розладів. При зниженні екскреції 6-SMT у хворих на ОА багаторазово підвищувались шанси виникнення інсомнії (ВШ 7,8; 95% ДІ 3,01-18,6), сонливості вдень (ВШ 2,68; 95% ДІ 1,18–6,10), частіше виявлялись депресивні розлади (ВШ 2,57; 95% ДІ 1,02–6,46) порівняно із хворими з нормальним рівнем екскреції 6-SMT.

Підвищення рівня галектину-3 у хворих на ОА супроводжувалось значним погіршенням клінічної симптоматики, фізичної складової якості життя, менш суттєво відображалось на якості сну і виразності депресивних розладів. У хворих 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 (рис. 2).

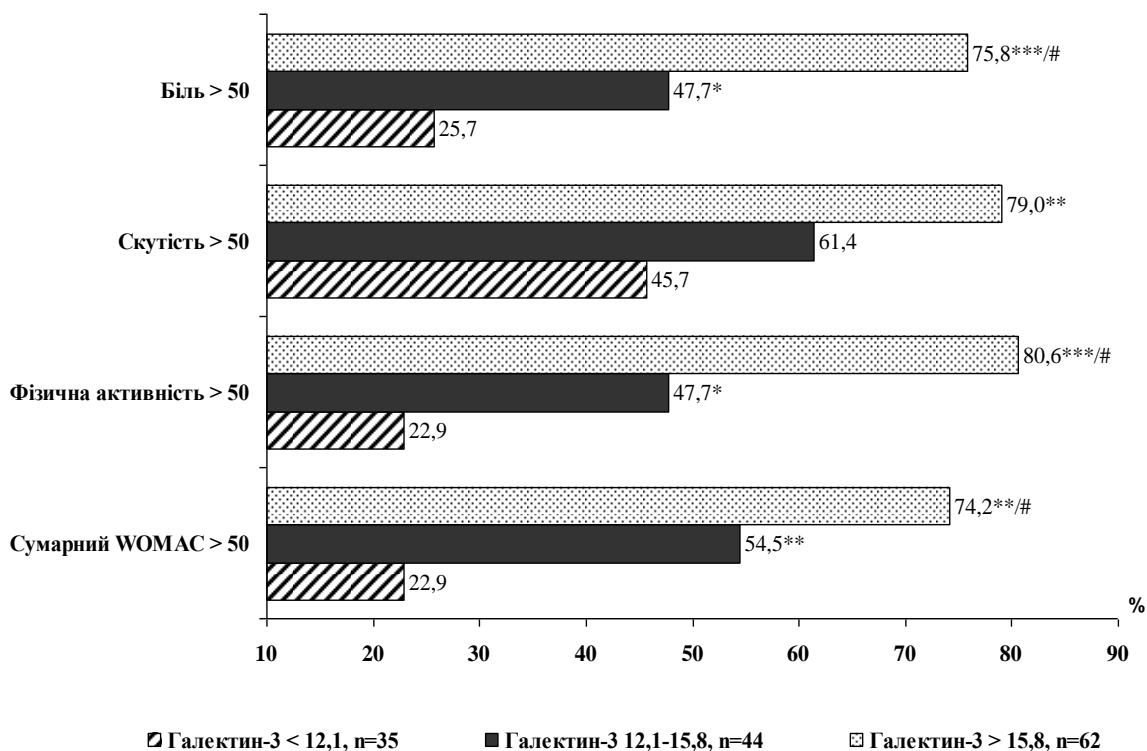


Рис. 2 Частота важких проявів захворювання за індексом WOMAC у хворих на ОА залежно від рівня галектину-3 (нг/мл). * / ** /*** - $p < 0,05$ / $< 0,01$ / $< 0,001$ відносно групи «Галектин-3 $< 12,1$ »; # - $p < 0,05$ відносно групи «Галектин-3 12,1-15,8».

У хворих на ОА з аберантними рівнями галектину-3 реєструвались нижчі показники індексів KOOS (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, а показник сумарної психологічної складової здоров'я (MCS) був нижчим (на 13%, $p < 0,05$) лише в осіб з високим рівнем галектину-3. Рівень галектину-3 достовірно корелював з віком хворих та тривалістю захворювання ($r = 0,28$; $0,23$, $p < 0,01$), але більш тісний зв'язок виявлявся з показниками клінічної тяжкості захворювання – індексами Лекена та НАQ ($r = 0,57$; $0,47$, $p < 0,001$), шкалами індексу WOMAC – болю, скутості, фізичної активності та сумарним WOMAC ($r = 0,48$ - $0,50$, $p < 0,001$).

У хворих на ОА з нормальним рівнем галектину-3 шанси погіршення нічного сну були нижчими, ніж у хворих з високим рівнем галектину-3 (ВШ $0,29$; 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.

На наступному етапі досліджена ефективність різних схем фармакотерапії у пацієнтів з ОА з аберантною продукцією мелатоніну. У відкрите проспективне дослідження увійшло 89 пацієнтів (77,5% жінки) з гонартрозом II-III стадії, середній вік $58,7 \pm 6,35$ років, тривалість захворювання $10,1 \pm 6,48$ років. Пацієнти були розподілені на три групи, репрезентативні за віком, статтю, тривалістю захворювання, вихідним рівнем галектину-3, ІЛ-1 β , СОМР, але достовірно відрізнялись за рівнем екскреції 6-SMT. Стандартну терапію отримували хворі групи 1 ($n = 31$) зі збереженим рівнем екскреції 6-SMT ($> 19,4$ нг/мл) та хворі групи 2 ($n = 26$) зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT ($\leq 19,4$ нг/мг креатиніну). Модифіковану терапію (стандартна терапія з додаванням мелатоніну) отримували хворі групи 3 ($n = 32$) зі зниженим рівнем 6-SMT. У всіх хворих групи 3 виявлялись розлади сну і застосування мелатоніну відповідало офіційним показам.

Застосування стандартної схеми лікування через 12 тижнів не викликало суттєвих змін показників якості нічного сну, денної сонливості за шкалою Epworth у хворих на ОА з нормальною та аберантною екскрецією 6-SMT. Включення препарату мелатонін забезпечувало статистично значуще зменшення розладів нічного сну та денної сонливості, про що свідчить підвищення частки осіб без інсомнії (в 4,0 рази, $p < 0,05$) та зменшення частки осіб з виразною інсомнією (в 2,5 рази, $p < 0,05$) серед хворих на ОА із зниженим вихідним рівнем екскреції 6-SMT. Застосування стандартної терапії не впливало на показники шкали депресії Бека, в той час як модифікована терапія сприяла зменшенню депресивних проявів у хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT (динаміка $3,0 \pm 38,1$ проти $-13,7 \pm 20,9$ %, $p < 0,05$).

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 і більш ефективно, ніж стандартна терапія, зменшувала клінічні симптоми захворювання за індексом KOOS – динаміки шкал болю, симптомів, функції, спорту, якості життя в $1,73$; $1,60$; $1,28$; $1,89$ та $1,63$ рази ($p < 0,05$) відповідно. Аналогічні закономірності спостерігались і при аналізі індексу WOMAC – під впливом модифікованої терапії динаміка шкал болю, симптомів та сумарний WOMAC зростала в $1,81$; $1,85$ та $1,71$ рази ($p < 0,05$) (рис. 3).

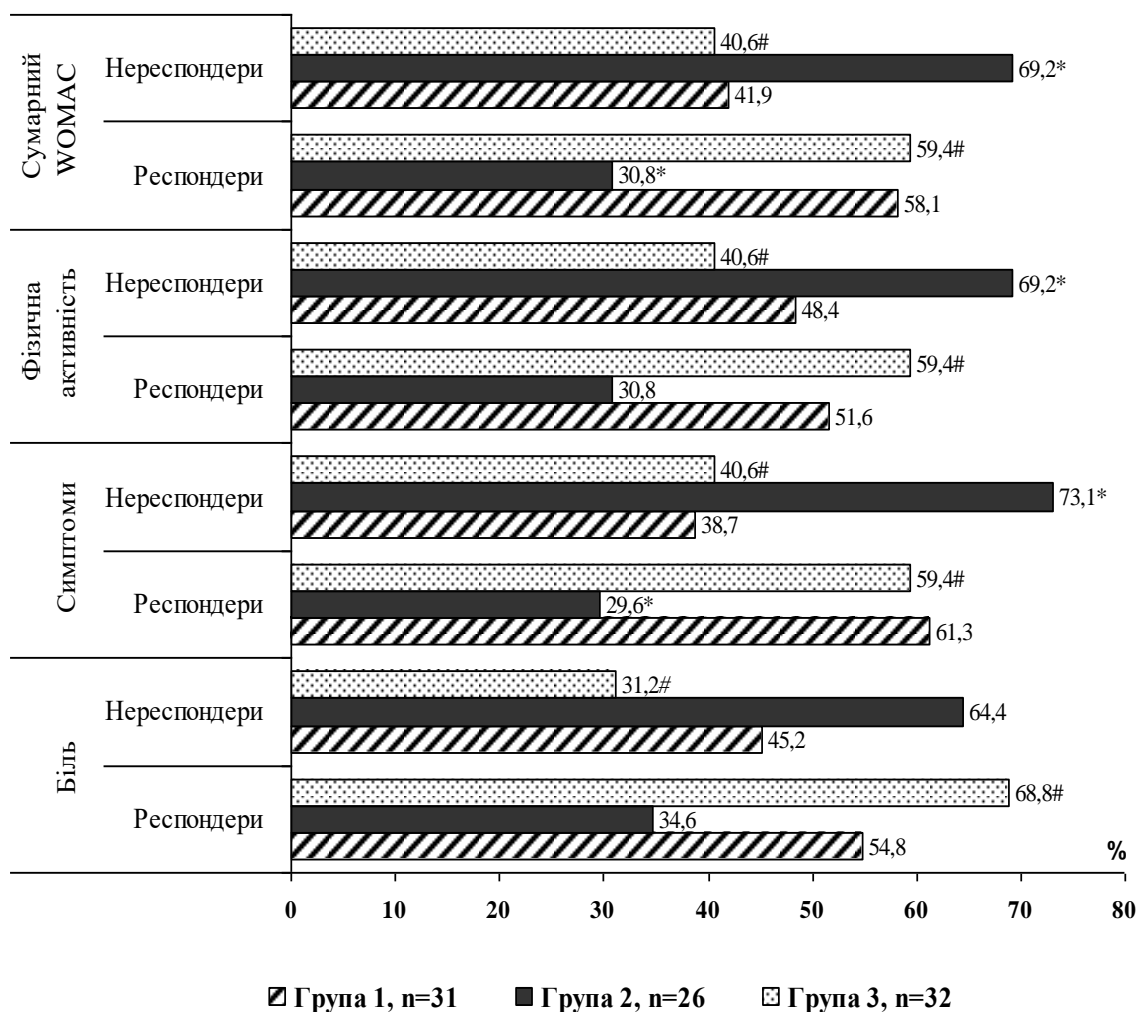


Рис. 3 Частота респондерів WOMAC 20 та нереспондерів в групах хворих на ОА через 12 тижнів стандартної та модифікованої (+ мелатонін) терапії. * - $p < 0,05$ відносно групи 1; # - $p < 0,05$ відносно групи 2.

Включення до схеми фармакотерапії ОА препарату мелатонін 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. У хворих на ОА предикторами недостатньої клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію ОА виявились високі рівні галектину-3 в крові та низькі рівні екскреції 6-SMT. У нереспондерів за WOMAC20 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 WOMAC20 ($p < 0,01$).

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» з 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 рівня галектину-3 дозволить персоніфікувати підходи до вибору

оптимальної тактики фармакотерапії та визначити доцільність застосування препарату мелатоніну у конкретного пацієнта з ОА колінних суглобів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено результати дослідження для вирішення актуальної задачі 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 синовііту.

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 4^{00} – $17,1 \pm 7,39$; в 20^{00} – $15,8 \pm 5,61$ 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 синовііту (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, НАQ, 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 бала за анкетною якістю 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 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 anthropology*. 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 матриксного 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).

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. – ДУ "ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска", НАМН України, м. Київ, 2019 рік.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики та лікування остеоартрозу (ОА) колінних суглобів шляхом виявлення особливостей циркадіанних ритмів продукції мелатоніну та галектину-3, їх зв'язку з перебігом захворювання, якістю життя та ефективністю фармакотерапії.

У хворих на ОА знижується екскреція 6-сульфатоксимелатоніну з сечею (в нічний період) та підвищується рівень галектину-3 в крові (без циркадіанного характеру), що достовірно асоціюється з посиленням больового синдрому, погіршенням фізичних функцій та якості життя, недостатньою клінічною відповіддю на стандартну фармакотерапію. Включення мелатоніну до схеми лікування ОА зменшує клінічні прояви і збільшує шанси досягнення WOMAC20.

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

АННОТАЦИЯ

Гуменюк О.В. Циркадианные ритмы продукции мелатонина и галектина-3 у больных остеоартрозом: Связь с течением заболевания и эффективностью терапии. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – ГУ «ННЦ Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско», НАМН Украины, г. Киев, 2019 год.

Диссертация посвящена усовершенствованию диагностики и лечения остеоартроза коленных суставов (ОА) путем установления особенностей циркадианных ритмов продукции мелатонина и галектина-3, их связи с течением заболевания, качеством жизни и эффективностью фармакотерапии.

У больных ОА снижается экскреция 6-сульфатоксимелатонина с мочой (в ночное время) и повышается уровень галектина-3 в крови (без циркадианного характера), что достоверно ассоциируется с повышением болевого синдрома, ухудшением физических функций и качества жизни, недостаточным клиническим ответом на стандартную фармакотерапию. Включение мелатонина в схему лечения ОА уменьшает клинические симптомы и повышает шансы достижения WOMAC20.

Ключевые слова: остеоартроз, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, галектин-3, циркадианные ритмы.

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. – State Institution “National scientific center” Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko” National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2019.

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 OA of the knee were determined depending on the circadian rhythms of melatonin and galectin-3 production, and approaches to increasing the effectiveness of OA pharmacotherapy were justified. In patients with OA, there is a decrease in the excretion of 6-sulfatoxymelatonin in the urine (mainly at night) and the level of galectin-3 in the blood (without circadian character) compared with healthy individuals. The decrease in the excretion of 6-sulfatoxymelatonin and the increase in the level of galectin-3 were associated with age, duration of the disease and the X-ray stage of the disease, increased levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP), interleukin-1 β . 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 \leq 60 years, $p < 0.01$) and patients with 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 COMP by 64.0; 33.9 and 114% ($p < 0.001$).

The suppression of melatonin production and the increase in production of galectin-3 was accompanied by increased pain syndrome, deterioration of physical functions and quality of life of patients with OA. Also among patients with OA with aberrant excretion of 6-sulfatoxymelatonin, individuals with severe insomnia and depressive disorders were more common. 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), daytime 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).

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). 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 inclusion of melatonin in the treatment regimen improved sleep quality, a decrease in depressive disorders, increased the regression of clinical symptoms, and tripled the chances of achieving WOMAC 20 in OA patients with aberrant excretion of 6-sulfatoxymelatonin.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІЛ-1 β	- інтерлейкін-1 бета
ВШ	- відношення шансів
ДІ	- довірчий інтервал
ОА	- остеоартроз
ACR	- Американська колегія ревматологів
COMP	- хрящовий олігомерний матриксний протеїн
EULAR	- Європейська протиревматична ліга
HAQ	- Health Assessment Questionnaire
KOOS	- Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
6-SMT	- 6-сульфатоксимелатонін
SF-36	- The Short Form-36 (опитувальник якості життя)
WOMAC	- Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Підписано до друку 15.05.2019 р. Замовл. № 158.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.