

О.В. Гуменюк
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

Ключові слова:
остеоартроз, мелатонін,
6-сульфатоксимелатонін,
фармакотерапія.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ З АБЕРАНТНИМИ РІВНЯМИ ЕКСКРЕЦІЇ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНІНУ

Досліджено ефективність фармакотерапії у хворих на остеоартроз (ОА) колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну. У хворих на ОА з нормальним рівнем екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) під впливом стандартної фармакотерапії (диклофенак натрію, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтинсульфат) динаміка клінічних показників (індекси Лекена, HAQ, WOMAC, KOOS) була більш вираженою, ніж у хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT. Через 12 тиж лікування серед хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT частка нереспондерів WOMAC20 була в 1,7 рази більшою, ніж серед хворих з нормальним рівнем екскреції 6-SMT. Включення мелатоніну (3 мг/добу) до схеми лікування у осіб з ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT забезпечувало покращення якості сну, зменшення вираженості депресивних розладів, підвищувало динаміку клінічних індексів (Лекена, HAQ, WOMAC, KOOS) і втричі підвищувало шанси досягнення WOMAC20.

Остеоартроз (ОА) належить до найпоширеніших хронічних захворювань суглобів, що асоціюються з больовим синдромом, функціональними обмеженнями, зниженням якості життя та значними економічними витратами на охорону здоров'я [5, 13]. Лише на ОА колінних суглобів хворіють понад 70 млн європейців, а прямі витрати на лікування перевищують 2 млрд євро [15]. Стратегія лікування пацієнтів з ОА, запропонована Європейською антиревматичною лігою (EULAR, 2013), Американською колегією ревматологів (ACR, 2012), Міжнародним товариством дослідження остеоартриту (OARSI, 2014), спрямована на уповільнення прогресування ОА, усунення чи зниження інтенсивності больового синдрому, збереження чи покращення функціональної активності та якості життя пацієнтів [17, 19, 24]. Згідно з рекомендацією Європейської спільноти з клінічних та економічних аспектів остеоопорозу, остеоартриту та кістково-м'язових захворювань (ESCEO, 2014; 2016), засоби фармакотерапії ОА повинні відновлювати баланс між катаболічними та анаболічними процесами в суглобових тканинах, зменшувати вираженість болю та запалення [13, 14]. Незважаючи на широкий спектр як нефармакологічних, так і фармакологічних рекомендацій, проблема ефективності лікування пацієнтів з ОА залишається не вирішеною і пошук нових патогенетичних мішеней є актуальним.

У розвитку остеоартрозного ремоделювання суглобових тканин тригерну роль відіграє дисрегуляція експресії clock-генів та порушення хронобіоло-

гічних ритмів хондроцитів [7, 26]. Однак значення мелатоніну, ключового гормонального регулятора циркадних ритмів, у патогенезі та лікуванні ОА залишається дискусійним. У досліджах *in vivo* та *in vitro* показано, що в артрозному хрящі мелатонін коригує експресію clock-генів та зміну фенотипу хондроцитів, пригнічує експресію катаболічних медіаторів, медіаторів апоптозу, запобігає пошкодженню навколосуглобових м'язів [18, 20], пригнічує активацію прозапальних факторів транскрипції (NF-κB, NFATc1) [22], хоча при тривалому застосуванні промотує ерозивну субхондральну кістку [20]. Клінічний досвід застосування екзогенного мелатоніну у хворих на ОА обмежений. У роботі О.В. Пішак та співавторів (2010) підтверджена здатність мелатоніну коригувати циркадні ритми вільнорадикальних процесів у хворих на ОА [4]. Застосування мелатоніну зменшувало вираженість психоемоційних розладів та больового синдрому у хворих на ОА, асоційований з депресією [6]. Доцільність поєднання протиартрозої фармакотерапії з препаратами мелатоніну у хворих з різними клінічними формами ОА потребує більш детального вивчення.

Мета роботи — оцінити ефективність препарату мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на ОА колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відкрите проспективне рандомізоване дослідження проведено на базі ревматологічного від-

ділення Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова відповідно до основних біоетичних норм Гельсінкської декларації (1989), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі. Дослідження охоплено 89 пацієнтів (77,5% жінки) з гонартрозом II–III стадії за Kellgren — Lawrence віком $58,7 \pm 6,35$ року, тривалістю захворювання $10,1 \pm 6,48$ року, які не мали попереднього досвіду застосування та не отримували на момент дослідження препаратів мелатоніну. Критеріями виключення з дослідження були небажання хворого брати в ньому участь; прийом пероральних глюкокортикоїдів; будь-які інтраартикулярні маніпуляції за останніх 4 тиж; ендопротезування суглобів; тяжкі та некомпенсовані стани. Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 р. [8] та рекомендацій EULAR [27], наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія».

На підставі перцентильного аналізу середньодобової екскреції 6-SMT у 36 практично здорових осіб (середній вік — $57,1 \pm 9,95$ року, 72,2% — жінки), хворі на ОА були ранжовані на осіб зі збереженою (нормальною) екскрецією 6-SMT (>25 -го перцентилу групи контролю або $>19,4$ нг/мг креатиніну) та осіб зі зниженою екскрецією 6-SMT ($\leq 19,4$ нг/мг креатиніну). Для оцінки ефективності включення препарату мелатоніну до комплексу лікування хворих на ОА пацієнтів розподілено на три групи (табл. 1), репрезентативні за віком, статтю, тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією, порушенням функції суглобів. Стандартну терапію отримували хворі 1-ї групи ($n=31$) зі збереженим рівнем екскреції 6-SMT та хворі 2-ї групи ($n=26$) зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT. Модифіковану терапію (стандартна терапія + мелатонін) отримували хворі 3-ї групи ($n=32$) зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT. Стандартну терапію проводили відповідно до наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676, вона включала нестероїдний протизапальний препарат у стабільній дозі упродовж щонайменше 2 тиж, хондропротектор (500 мг хондроїтинсульфату натрію + 500 мг глюкозаміну гідрохлориду 2 рази на добу) упродовж усього періоду спостереження. Модифікована терапія додатково включала препарат мелатоніну (3 мг/добу за 1 год до нічного сну). Період контрольованого лікування становив 12 тиж. У дослідженні було застосовано Віта-мелатонін (ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна, № UA/7898/01/01).

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних індексів Лекена [23], WOMAC [11], KOOS [25], HAQ [12]. Респондерів та нереспондерів лікування у групах визначали за індексом WOMAC20 [10]. Наявність інсомнії визначали за допомогою анкети оцінки нічного сну [1] та шкали денної сонливості Epworth [21]. Наяв-

ність депресивних розладів визначали за допомогою шкали депресії Бека [9]. Рівень 6-SMT в сечі визначали імуноферментним методом за набором «6-Sulfatoxymelatonin ELISA» («Buhlmann», Швеція). Рівень 6-SMAT оцінювали у двох порціях сечі, зібраних з 18:00 до 22:00 (відображає секрецію мелатоніну вдень) та з 22:00 до 06:00 (відображає секрецію мелатоніну вночі) і розраховували середньодобовий показник екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну).

Таблиця 1

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

Характеристика		Група хворих на ОА (n=89)		
		1-ша (n=31)	2-га (n=26)	3-тя (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, років	M \pm σ	57,3 \pm 5,42	59,7 \pm 6,02	59,3 \pm 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, років	M \pm σ	9,23 \pm 6,41	10,5 \pm 5,14	10,7 \pm 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)
6-SMT, нг/мг креатиніну	M \pm σ	22,0 \pm 2,76	14,2 \pm 2,37*	14,3 \pm 2,53*
Фармакотерапія		Стандартна	Стандартна	Стандартна + мелатонін

* $p < 0,001$ відносно 1-ї групи.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, STATISTICA 6.0. Достовірність результатів визначали за t-критерієм Стьюдента (при параметричному розподілі даних) та Краскела-Уолліса (при непараметричному розподілі даних). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро — Уїлка. Результати наведено як M \pm σ . Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено (табл. 2), що за станом «до лікування» у хворих на ОА з нормальним рівнем 6-SMT (1-ша група) якість сну була достовірно кращою, ніж у хворих зі зниженою екскрецією 6-SMT (3-тя група), про що свідчать більш високі (на 19,1%) показники шкали якості нічного сну та нижчі (на 27,2%) показники шкали денної сонливості Epworth. Застосування стандартної схеми лікування через 12 тиж не викликало суттєвих змін показників якості нічного сну та денної сонливості за шкалою Epworth у хворих на ОА зі збереженою та зниженою екскрецією 6-SMT. Модифікована терапія (із включенням мелатоніну) забезпечувала статистично значуще зменшення вираженості ознак інсомнії за шкалою якості нічного сну та шкалою Epworth (в середньому в 1,3 раза відносно стану «до лікування»). Серед пацієнтів 2-ї

та 3-ї групи за станом «до лікування» виявлялося вдвічі більше осіб зі значною інсомнією (<19 балів за шкалою якості нічного сну), ніж серед пацієнтів 1-ї групи (65,4 та 78,1% відповідно проти 38,7%; $p < 0,05$). Через 12 тиж у 3-ї групі частка осіб з вираженою інсомнією >19 балів зменшилася до 28,1% ($p < 0,05$), а у 2-ї групі — навіть невірогідно зросла до 76,9% ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка показника якості нічного сну у хворих на ОА, які отримували традиційну та модифіковану фармакотерапію (M±σ)

Показник, балів		Група хворих на ОА (n=89)		
		1-ша (n=31)	2-га (n=26)	3-тя (n=32)
Якість нічного сну	до лікування	18,7±4,53	17,1±4,04	15,7±3,20*
	через 12 тиж	20,5±4,22	16,4±2,70	19,8±2,83**
	динаміка, %	11,5±15,8	-1,82±13,5*	30,8±29,3 [§]
Шкала Ерворта	до лікування	8,23±4,39	9,62±4,92	11,3±4,08*
	через 12 тиж	7,16±3,19	8,77±3,13	6,97±2,92**
	динаміка, %	-9,66±25,0	3,14±31,5	-33,9±36,1 [§]
Шкала депресії Бека	до лікування	15,4±5,17	16,9±5,64	16,9±6,62
	через 12 тиж	14,3±5,29	16,3±5,99	13,9±5,07*
	динаміка, %	-6,5±14,8	3,0±38,1	-13,7±20,9

У табл. 2–4: * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$ відносно стану «до лікування»; [§] $p < 0,05$ відносно показника у 1-й групі; [§] $p < 0,05$ відносно показника у 2-й групі.

За показниками шкали депресії Бека станом «до лікування» групи хворих на ОА суттєво не відрізнялись. Зауважимо, що частота виявлення легких та помірних депресивних розладів за шкалою Бека у 2-ї та 3-ї групі була вищою, ніж серед хворих 1-ї групи (80,8 та 65,7% проти 58,1%; $p < 0,05$). У хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT модифікована терапія сприяла достовірному зменшенню (в 1,2 раза) вираженості депресивних розладів, на відміну від стандартної терапії.

Аналіз динаміки клінічних індексів ОА виявив відмінності в ефективності стандартної та модифікованої терапії у хворих з аберантною продукцією мелатоніну (табл. 3). Стандартна терапія забезпечила достовірне зниження індексів Лекена та НАQ у хворих 1-ї групи (в середньому в 1,32 та 1,48 раза), в той час як у хворих 2-ї групи ці показники суттєво не змінилися. Водночас модифікована терапія забезпечила достовірне зниження (в 1,28 та 1,55 раза) індексів Лекена та НАQ у хворих 3-ї групи.

Таблиця 3

Динаміка клінічних індексів Лекена та НАQ у хворих на ОА, які отримували стандартну та модифіковану фармакотерапію (M±σ)

Показник, балів		Група хворих на ОА (n=89)		
		1-ша (n=31)	2-га (n=26)	3-тя (n=32)
Індекс Лекена	до лікування	15,0±3,77	16,4±4,30	15,6±4,50
	через 12 тиж	11,4±5,23**	14,5±4,37	12,2±4,75*
	динаміка, %	-25,8±24,8	-12,6±9,25 [†]	-23,0±16,7 [§]
Індекс НАQ	до лікування	1,20±0,39	1,40±0,33	1,18±0,36
	через 12 тиж	0,81±0,32**	1,24±0,25	0,76±0,35**
	динаміка, %	-33,7±11,3	-10,0±14,6 [†]	-37,8±15,7 [§]

За станом «до лікування» групи хворих на ОА суттєво не відрізнялися за показниками індек-

су KOOS (табл. 4). Через 12 тиж стандартної терапії у хворих 1-ї групи відзначали статистично значуще підвищення показників за шкалою болю, симптомів, функції (повсякденне життя) та якості життя за індексом KOOS в середньому в 1,22; 1,18 та 1,25 раза, в той час як шкала функції спорт (активний відпочинок) практично не змінилась. У хворих 2-ї групи стандартна терапія упродовж 12 тиж не забезпечувала значущого підвищення показників шкали індексу KOOS, в той час як модифікована терапія викликала підвищення всіх показників індексу KOOS у хворих 3-ї групи (в середньому в 1,25–1,31 раза). У хворих 3-ї групи динаміка шкали болю, симптомів, функції, спорту, якості життя індексу KOOS достовірно перевищувала (в 1,73; 1,60; 1,28; 1,89 та 1,63 раза відповідно) динаміку у хворих 2-ї групи.

Таблиця 4

Динаміка клінічних індексів KOOS та WOMAC у хворих на ОА, які отримували стандартну та модифіковану фармакотерапію (M±σ)

Показник, балів		Група хворих на ОА (n=89)		
		1-ша (n=31)	2-га (n=26)	3-тя (n=32)
Показники індексу KOOS				
Біль	до лікування	48,0±10,9	47,3±11,7	46,9±13,1
	через 12 тиж	58,7±13,4**	54,2±14,5	58,5±16,7**
	динаміка, %	23,3±17,4	14,6±11,6 [†]	25,3±12,4 [§]
Симптоми + скутість	до лікування	55,0±14,6	51,5±17,4	50,6±12,4
	через 12 тиж	65,0±16,4*	60,4±20,6	65,0±18,0**
	динаміка, %	19,6±14,5	17,9±15,4	28,7±20,7 [§]
Функція (повсякденне життя)	до лікування	51,7±11,6	52,9±15,0	52,7±13,0
	через 12 тиж	60,8±12,4*	62,2±18,7	64,5±16,9**
	динаміка, %	18,8±14,4	17,8±13,4	22,9±17,1
Функція (спорт)	до лікування	31,0±13,0	31,2±11,9	28,9±12,7
	через 12 тиж	37,9±16,8	35,8±16,2	36,1±16,5*
	динаміка, %	23,6±20,4	13,5±19,5	25,6±19,6 [§]
Якість життя	до лікування	42,5±11,0	44,5±12,6	43,6±14,9
	через 12 тиж	53,2±14,4**	52,9±14,8*	57,0±17,5**
	динаміка, %	25,7±15,2	20,2±17,9	32,8±16,6 [§]
Показники індексу WOMAC				
Біль	до лікування	44,5±14,8	49,9±15,7	47,8±14,6
	через 12 тиж	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 [§]
Симптоми + скутість	до лікування	50,0±18,6	53,4±23,1	54,5±16,8
	через 12 тиж	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 [§]
Фізична активність	до лікування	46,2±15,3	48,4±21,6	49,1±14,1
	через 12 тиж	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	до лікування	46,9±13,9	50,6±18,8	50,4±13,2
	через 12 тиж	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 [§]

Аналогічні закономірності спостерігали і при аналізі показників індексу WOMAC. Через 12 тиж стандартної терапії у хворих 1-ї групи відзначали статистично значуще зниження показників шкали болю, симптомів, фізичної активності та сумарного індексу WOMAC (в 1,36; 1,35; 1,27 та 1,33 раза), на відміну від хворих 2-ї групи. Однак під впливом модифікованої терапії у хворих на ОА зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT динаміка шкали болю, симптомів та сумарний WOMAC підвищувались у 1,81; 1,85 та 1,71 раза ($p < 0,05$).

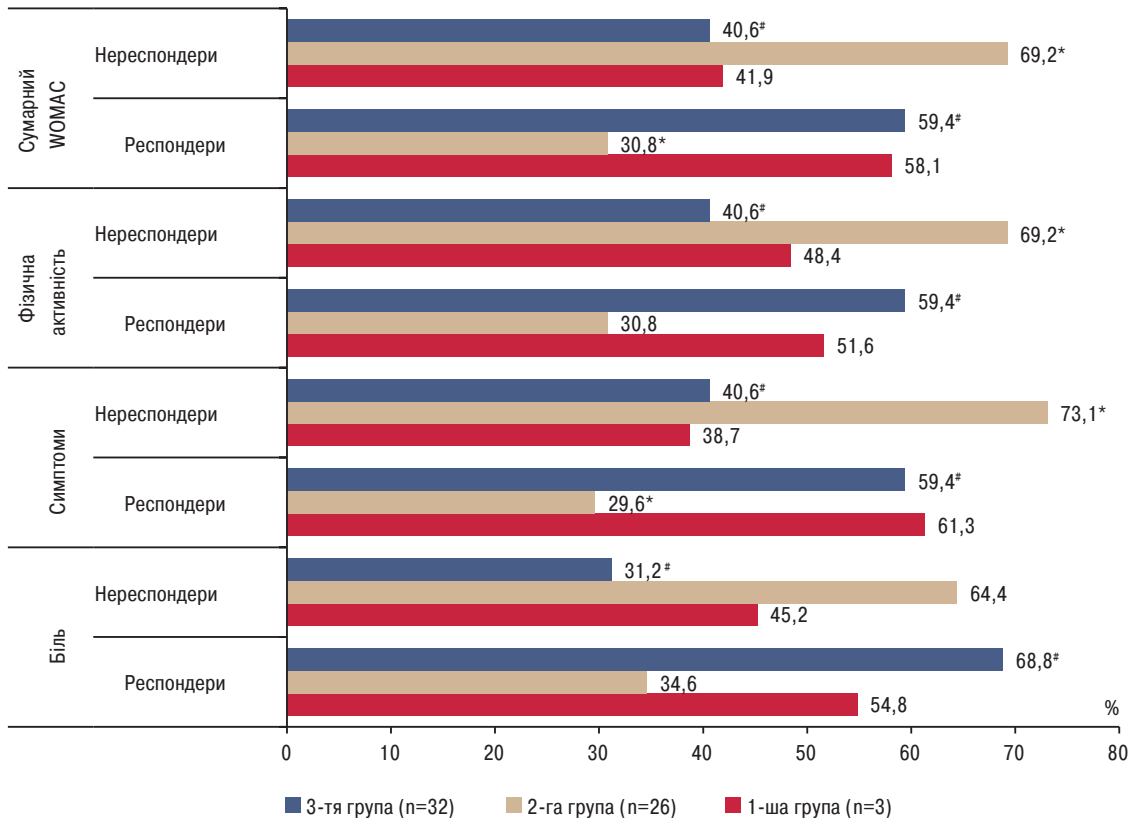


Рисунок. Частота респондерів та нереспондерів WOMAC20 у групах хворих на ОА через 12 тиж стандартної та модифікованої терапії (+ мелатонін). * $p < 0,05$ відносно 1-ї групи; # $p < 0,05$ відносно 2-ї групи

Отже, за індексами KOOS та WOMAC ефективність стандартної терапії у хворих на ОА з нормальним рівнем екскреції 6-SMT була вищою, ніж у хворих зі зниженим рівнем екскреції 6-SMT. Включення мелатоніну до схеми лікування хворих на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT забезпечувало ефективніше зниження показників зазначених індексів, ніж стандартна терапія.

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 (рисунок). У 1-й групі за шкалами болю, симптомів та фізичної активності виявляли 54,8; 61,3 та 51,6% респондерів WOMAC20, що було достовірно вищим, ніж у 2-й групі. Серед хворих 3-ї групи частки респондерів WOMAC20 за шкалою болю, симптомів та фізичної активності були вищими майже вдвічі порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$). Стандартна терапія забезпечила досягнення сумарного WOMAC20 у 58,1% хворих 1-ї групи та 30,8% хворих 2-ї групи, в той час як за модифікованої терапії 59,4% хворих 3-ї групи досягли рівня сумарного WOMAC20 ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих з нормальними рівнями 6-SMT шанси досягнення WOMAC20 були вищими (відносний шанс (ВШ) 3,12; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,04–9,33), ніж у хворих з аберантними рівнями 6-SMT. Включення до схеми лікування мелатоніну втричі підвищувало шанси досягнення WOMAC20 (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,10–9,80) у пацієнтів

зі зниженою екскрецією 6-SMT через 12 тиж лікування. В середньому у нереспондерів за WOMAC20 вихідні рівні екскреції 6-SMT були нижчими (в 1,21 раза), ніж у респондерів (16,9±4,53 нг/мг проти 20,4±4,20 нг/мг креатиніну). За результатами ROC-аналізу рівень 6-SMT із точкою відсікання >17,6 нг/мг креатиніну можна розглядати як досить чутливий, але неспецифічний предиктор стану «респондер» у хворих на ОА колінних суглобів (чутливість — 0,875, специфічність — 0,600; площа під кривою — 0,740; 95% ДІ 0,605 — 0,876, $p = 0,003$).

Механізми, через які екзогенний мелатонін може підвищувати ефективність фармакотерапії у хворих на ОА, потребують більш детального вивчення. Можна припустити, що цей ефект пов'язаний із власною антиоксидантною, імуномодулюючою та антиноцицептивною дією мелатоніну. Зокрема, екзогенний мелатонін підвищував анальгезивний ефект диклофенаку у пацієнтів із хронічним болем у спині [3], сприяв нормалізації біохімічних розладів (зменшував активність вільнорадикальних процесів, коригував колагенолітичну активність плазми) у пацієнтів з ОА [4]. У осіб із фіброміалгією застосування мелатоніну поряд із покращенням якості сну, зниженням рівня тривожності та депресії викликало зменшення вираженості больового синдрому та ранкової скутості [2, 16].

ВИСНОВКИ

1. Серед хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT через 12 тиж стандартної протиар-

трозної фармакотерапії (диклофенак натрію, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтинсульфат) виявилась вища (в 1,7 раза) частка нереспондерів за критерієм WOMAC20, ніж серед хворих із нормальним рівнем екскреції 6-SMT.

2. Модифікація стандартної фармакотерапії включенням мелатоніну (в дозі 3 мг/добу) у хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT забезпечувала покращення якості сну, зменшення депресивних розладів, прискорювала позитивну динаміку клінічних індексів Лекена, HAQ, WOMAC та KOOS і суттєво підвищувала шанси досягнення клінічної відповіді на лікування на рівні WOMAC20 (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,10–9,80).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вейн А.М., Левин Я.И. (1998) Принципы современной фармакотерапии инсомний. Журн. неврол. психиатр., 5: 39–43.
2. Коляденко С.В., Станіславчук М.А. (2006) Вплив додаткового призначення мелатоніну та його поєднання з флуоксетином на основні клінічні прояви фіброміалгії. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту, 10(2): 263–268.
3. Курганова Ю.М., Данилов А.Б. (2015) Мелатонин при хронической боли в спине: миф или реальность. Manage pain, 1: 30–34.
4. Пішак О.В., Волошин О.І., Микитюк О.П. та ін. (2010) Медикаментозна корекція циркадіанних ритмів метаболічних процесів у пацієнтів з остеоартрозом та подагрою. Буковин. мед. вісн., 4(56): 85–92.
5. Стасенко Т. (2017) Остеоартроз: оптимальний вибір для успішного лікування. Укр. мед. часопис, 2(118): 9–11 (<http://www.umj.com.ua>).
6. Фаршатова Е.Р., Камилов Ф.Х., Еникеев Д.А., Халиков А.А. (2009) Клинико-биохимическая оценка применения мелатонина в терапии первичного деформирующего остеоартроза у женщин на фоне депрессии. Мед. вест. Башкортостана, 4(2): 58–61.
7. Akagi R., Akatsu Y., Fisch K.M. et al. (2017) Dysregulated circadian rhythm pathway in human osteoarthritis: NR1D1 and BMAL1 suppression alters TGF- β signaling in chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage, 25(6): 943–951.
8. Altman R.D. (1991) Criteria for the classification of clinical osteoarthritis. J. Rheumatol., 18(Suppl. 27): 10–12.
9. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. (1961) An Inventory for Measuring Depression. Archiv. Gen. Psychiatry, 4(6): 561–571.
10. Bellamy N., Bell M., Goldsmith C. et al. (2005) Evaluation of WOMAC 20, 50, 70 response criteria in patients treated with hyaluron G-F 20 for knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 64(6): 881–885.
11. Bellamy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. (1988) 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., 15(12): 1833–1840.
12. Bruce B., Fries J.F. (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Health and Quality of Life Outcomes, 1: 20.
13. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. (2014) 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., 44(3): 253–263.
14. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. (2016) 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. Sem. Arth. Rheum., 45(Suppl. 4): 3–11.
15. Cucchiarini M., de Girolamo L., Filardo G. et al. (2016) Basic science of osteoarthritis. J. Exp. Orthop., 3(1): 22.
16. de Zanette S.A., Vercelino R., Laste G. et al. (2014) 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., 15: 40.
17. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al. (2013) EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 72(7): 1125–1135.
18. Guo J.Y., Li F., Wen Y.B. et al. (2017) Melatonin inhibits Sirt1-dependent NAMPT and NFAT5 signaling in chondrocytes to attenuate osteoarthritis. Oncotarget, 8(34): 55967–55983.
19. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arth. Care Res. (Hoboken), 64(4): 465–474.
20. Hong Y., Kim H., Lee S. et al. (2017) Role of melatonin combined with exercise as a switch-like regulator for circadian behavior in advanced osteoarthritic knee. Oncotarget, 8(57): 97633–97647.
21. Johns M.W. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep, 14(6): 540–545.
22. Kim H.J., Kim H.J., Bae M.K., Kim Y.D. (2017) Suppression of osteoclastogenesis by melatonin: a melatonin receptor-independent action. Int. J. Mol. Sci., 18(6): E1142.
23. Lequesne M.G. (1997) The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J. Rheumatol., 24(4): 779–781.
24. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 22(3): 363–388.
25. Roos E.M., Roos H.P., Lohmander L.S. et al. (1998) Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – development of a self-administered outcome measure. J. Orthop. Sports. Phys. Ther., 28(2): 88–96.
26. Snelling S.J., Forster A., Mukherjee S. et al. (2016) The chondrocyte-intrinsic circadian clock is disrupted in human osteoarthritis. Chronobiol Int., 33(5): 574–579.
27. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 69(3): 483–489.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С АБЕРРАНТНЫМИ УРОВНЯМИ ЭКСКРЕЦИИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА

О.В. Гуменюк, Н.А. Станіславчук

Резюме. Исследована эффективность фармакотерапии у больных остеоартрозом (ОА) коленных суставов с аберрантной продукцией мелатонина. У больных ОА с нормальным уровнем экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-SMT) под воздействием стандартной фармакотерапии (диклофенак натрия, глюкозамина гидрохлорид, хондроитинсульфат) динамика клинических показателей (индексы Лекена, HAQ, WOMAC, KOOS) была более выражена, чем у больных ОА с аберрантными уровнями экскреции 6-SMT. Через 12 нед лечения среди больных ОА со сниженной экскрецией 6-SMT часть нереспондеров WOMAC20 была в 1,7 раза выше, чем среди больных с нормальным уровнем экскреции 6-SMT. Включение мелатонина (3 мг/сут) в схему лечения у лиц с ОА с аберрантными уровнями экскреции 6-SMT обеспечивало улучшение качества сна, уменьшение выраженности депрессивных расстройств, по-

вышало динамику клинических индексов (Леке-на, HAQ, WOMAC, KOOS) и втрое повышало шансы достижения WOMAC20.

Ключевые слова: остеоартроз, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, фармакотерапия.

THE EFFICACY OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINTS WITH ABERRANT 6-SULFATEXYMELATONIN EXCRETION PROFILE

O. V. Humeniuk, M. A. Stanislavchuk

Summary. We studied the efficacy of pharmacotherapy in patients with osteoarthritis (OA) of knee joints with aberrant production of melatonin. The OA patients with normal excretion of 6-sulfatexymelatonin (6-SMT) treated with a standard pharmacotherapy (diclofenac sodium, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate) presented with a better pattern of clinical parameters (Lequesne, HAQ, WOMAC, KOOS indices) than did OA sub-

jects with aberrant 6-SMT excretion profile. At Week 12 of treatment, the OA patients with low-excretion of 6-SMT had a proportion of WOMAC20 non-responders 1.7 times higher than those among subjects with normal 6-SMT excretion. The inclusion of melatonin (3 mg/day) in the treatment regimen of OA patients with aberrant 6-SMT excretion profile improved the sleep quality, reduced depression, increased the course of clinical indices (Lequesne, HAQ, WOMAC, KOOS) and tripled the chances of gaining WOMAC20.

Key words: osteoarthritis, melatonin, 6-sulfatexymelatonin, pharmacotherapy.

Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 46
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра внутрішньої медицини № 1
E-mail: mstanislav53@yahoo.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ревматоидный артрит (РА): не пренебрегайте диетой!

Подготовил А. Гузий

РА развивается как следствие системного иммуновоспалительного ответа у генетически предрасположенных лиц под воздействием внешних и внутренних триггеров, включая компоненты пищи. Основные патологические процессы при РА включают интенсивную воспалительную реакцию с нарушением механизмов регуляции иммунных процессов и продуцированием различных провоспалительных медиаторов. Исследования возможных факторов риска развития РА традиционно фокусировали на таких триггерах, как микробные и вирусные агенты, курение, плохая экология, гормональный дисбаланс и хронический стресс, уделяя гораздо меньше внимания факторам питания, которые являются потенциальными инициаторами заболевания в силу активации эпигенетических механизмов. Однако результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что многие привычные компоненты диеты (такие как поваренная соль) активируют различные ключевые механизмы в патогенезе РА.

Обзор опубликован в феврале 2018 г. в журнале «RMD Open» о роли питания в аспекте РА. Работа выполнена при поддержке Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism). Понятие «провоспалительные продукты» все чаще отмечается в диетических рекомендациях, направленных на снижение потребления длинноцепочечных омега-3 жирных кислот и включение в рацион большего объема омега-6-полиненасыщенных жирных кислот. В экспериментах на животных доказано, что высокое потребление животных жиров не только сопряжено с риском развития РА, но и повышает

резистентность к различным фармакологическим агентам.

Сама по себе фармакотерапия при РА (применение метотрексата) является фактором, ухудшающим питание пациентов из-за побочных эффектов (тошноты, стоматита, диспепсии, диареи и др.). Ятрогенное недоедание, отмечаемое при этом, порождает порочный круг в развитии РА. Кроме того, неоптимизированное применение глюкокортикостероидов (превышение дозы, увеличение продолжительности применения и выбор времени лечения) может привести к избыточной массе тела и обусловить развитие сахарного диабета. Поэтому ревматологи должны поощрять сокращение потребляемых пациентами углеводов в период лечения кортикостероидами.

В период беременности, когда гормональные изменения неизбежны, у пациенток с явными эпигенетическими признаками РА приверженность к средиземноморской диете позволяет снизить риск развития метаболического синдрома.

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли в качестве терапии при РА постепенно становится стандартной методикой лечения при этом заболевании. Однако, несмотря на впечатляющий потенциал данной терапии, ее последствиями могут стать избыточная масса тела и метаболические нарушения. Одним из важных аспектов питания при РА, базирующимся на принципах доказательной медицины, является баланс витамина D и омега-3-жирных кислот.

Поскольку немногие пациенты обращаются за специализированной консультационной помощью к диетологу, контроль состояния скелетно-мышечной системы при РА довольно часто становится обязанностью ревматолога.

Cutolo M., Nikiphorou E. (2018) Don't neglect nutrition in rheumatoid arthritis! RMD Open, 4(1): 1–5.