

ДОБОВІ ТА СЕЗОННІ ОСОБЛИВОСТІ ДЕЯКИХ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Дана робота є фрагментом НДР «Особливості циркадіанних оксидативних порушень, змін вегетативного тону у хворих на ревматоїдний артрит, подагру та дифузні ураження печінки невірусного походження, обґрунтування вдосконалення терапії», № держ. реєстрації 0110U003077.

Вступ. У практичній медицині планові діагностичні проби, як правило, беруть натще зранку. Проте, результати досліджень, проведені впродовж доби, порівнюють із загальноновизнаними нормативами, котрі не враховують добових коливань процесів. Дослідження й облік хронобіологічних закономірностей дозволяють уникнути місінтерпретації знайдених відхилень, а також створюють теоретичну базу для розробки методів ранньої діагностики, прогнозу та виділення факторів ризику прогресії патології [2]. Досвід інших країн може бути використаний у такому випадку лише частково, оскільки на ритми суб'єктивних проявів та біохімічних маркерів впливають спосіб життя, інтенсивність фізичного навантаження впродовж доби, співвідношення тривалості періодів сну/активності, пора року, особливості харчування тощо.

Остеоартроз (ОА) – лідер серед патологій опорно-рухового апарату. На ритми суб'єктивних проявів та біохімічних маркерів за ОА виражено впливають всі вищеперелічені фактори. Ідентифікація ритмів показників, що відображають стан сполучної тканини (метаболіти, показники протеолізу) є важливою для належної оцінки результатів наукових досліджень, планування добової активності пацієнтів та індивідуалізації терапевтичних програм.

Мета дослідження. Підвищення ефективності діагностики у хворих на ОА на підставі вивчення добової та сезонних варіацій деяких показників протеолізу і метаболізму сполучної тканини.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 88 хворих на ОА, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні міської лікарні № 3 м. Чернівці. Співвідношення „жінки:чоловіки” становило 3,8:1, середній вік – $51,6 \pm 8,8$ років. Давність захворювання склала $8,4 \pm 4,6$ років. Діагноз ОА встановлювали за критеріями

американської ревматологічної асоціації. Всі процедури обстеження відповідали стандартам Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Для характеристики річних варіацій досліджуваних показників провели посезонну оцінку отриманих результатів (20 пацієнтів обстежено взимку, 28 – навесні, 20 – літом і 20 – восени). Добову оцінку біохімічних показників хворих на ОА виконано у перший день госпіталізації. Здійснено виміри колагенолітичної активності плазми крові (КАП) за лізисом азоколу, вмісту рівня гексозамінів та сіалових кислот (СК) за стандартними біохімічними методиками – із 6-годинним інтервалом за 24-годинний проміжок. Всі хворі були синхронізовані за часом прийому їжі та режимом активності/відпочинку (нічний сон – з 23.00 до 7.00). Контрольні обстеження виконані в групі практично здорових осіб (n= 32) без хронічної патології органів дихання, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, гострих захворювань за останні 3 місяці. Особи групи контролю були зіставними з пацієнтами з ОА за віком та статтю.

Математичну обробку отриманих даних проведено з використанням варіаційного статистичного аналізу на IBM PC Pentium III.

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі 24-годинної динаміки вмісту СК у крові хворих на ОА виявили втрату циркадіанної

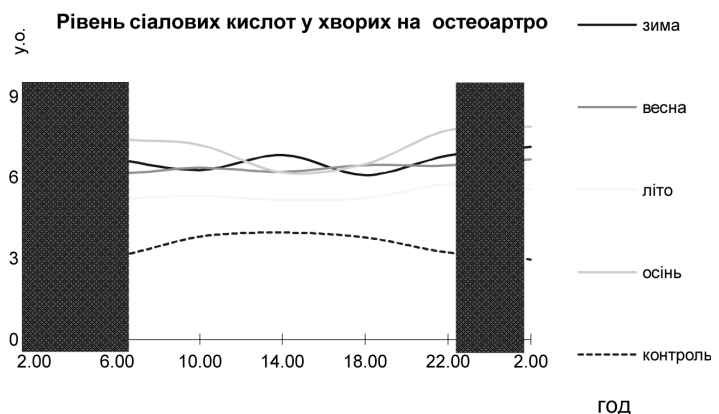


Рис. 1. Добова та сезонна організація вмісту сіалових кислот у хворих на остеоартроз.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Таблиця

Добова та сезонна варіабельність вмісту метаболітів сполучної тканини в крові здорових людей та хворих на остеоартроз

Година	Вміст сіалових кислот									
	Контрольна група					Хворі на остеоартроз				
	Зима n = 8	Весна n = 8	Літо n = 8	Осінь n = 8	За весь рік n = 32	Зима n = 20	Весна n = 28	Літо n = 20	Осінь n = 20	За рік n = 88
2. 00	2,7±0,24	2,6±0,24	3,2±0,23	3,3±0,23	2,9±0,24	7,1±0,85 p ₄ <0,05	6,7±0,39 p ₄ <0,05	5,6±0,50 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₄ <0,05	7,9±0,32 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	6,8±0,39 p ₅ <0,05
6. 00	3,1±0,28	2,6±0,20	3,2±0,27	3,5±0,17	3,1±0,28	6,9±0,47 p ₄ <0,05	6,4±0,57 p ₄ <0,05	5,5±0,32 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	8,0±0,45 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	6,7±0,53 p ₅ <0,05
10. 00	4,2±0,28	3,7±0,20	3,6±0,39	3,8±0,36	3,8±0,39	6,3±0,33 p ₄ <0,05	6,3±0,57 p ₄ <0,05	5,6±0,54 p ₄ <0,05	7,2±0,38 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	6,3±0,45 p ₅ <0,05
14. 00	4,3±0,22	4,0±0,31	3,7±0,27	3,8±0,21	3,9±0,35	6,9±0,49 p ₄ <0,05	6,2±0,38 p ₄ <0,05	4,7±0,43 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₄ <0,05	6,2±0,38 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	6,0±0,39 p ₅ <0,05
18. 00	4,2±0,17	3,4±0,22 p ₁ <0,05	3,7±0,20	3,8±0,20	3,8±0,39	6,1±0,23 p ₄ <0,05	6,4±0,36 p ₄ <0,05	5,2±0,42 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₄ <0,05	6,5±0,25 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	6,1±0,44 p ₅ <0,05
22. 00	3,5±0,41	2,7±0,28	3,3±0,22	3,4±0,18	3,2±0,23	6,8±1,07 p ₄ <0,05	6,4±0,38 p ₄ <0,05	5,6±0,45 p ₄ <0,05	7,7±0,66 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	6,6±0,51 p ₅ <0,05
Година	Вміст гексозамінів									
	Зима n = 8	Весна n = 8	Літо n = 8	Осінь n = 8	За весь рік n = 32	Зима n = 20	Весна n = 28	Літо n = 20	Осінь n = 20	За рік n = 88
	2. 00	8,8±0,71	8,7±1,03	8,7±0,71	8,2±0,73	8,6±1,04	14,9±1,58 p ₄ <0,05	22,4±2,61 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	20,1±1,18 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	22,3±1,34 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05
6. 00	8,8±0,54	8,7±0,78	8,8±0,61	8,4±0,76	8,7±1,10	13,8±1,00 p ₄ <0,05	20,4±1,16 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	17,6±1,02 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₄ <0,05	21,5±1,87 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	18,3±1,26 p ₅ <0,05
10. 00	9,4±0,62	9,3±0,62	9,0±0,84	8,8±0,76	9,1±1,09	13,9±1,45 p ₄ <0,05	19,8±1,99 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	15,2±1,27 p ₂ <0,05 p ₄ <0,05	21,6±2,43 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	17,6±2,79 p ₅ <0,05
14. 00	9,5±0,53	9,4±0,32	9,2±0,69	9,1±0,66	9,3±1,05	14,6±1,30 p ₄ <0,05	21,5±2,45 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	15,2±1,67 p ₂ <0,05 p ₄ <0,05	21,0±1,17 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05	18,1±1,15 p ₅ <0,05
18. 00	9,4±0,51	9,3±0,77	9,3±0,67	8,8±0,78	9,2±0,98	14,1±1,56 p ₄ <0,05	20,7±2,06 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	20,3±2,81 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	21,0±1,44 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	19,0±1,72 p ₅ <0,05
22. 00	9,1±0,61	9,0±0,89	8,8±0,71	8,4±0,80	8,8±1,03	15,7±1,87 p ₄ <0,05	20,8±1,90 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	20,7±1,14 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	20,6±2,27 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	19,3±1,55 p ₅ <0,05
2. 00	8,8±0,71	8,7±1,03	8,7±0,71	8,2±0,73	8,6±1,05	14,9±1,58 p ₄ <0,05	22,4±2,06 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	20,1±1,18 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	22,3±1,34 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	19,9±1,68 p ₅ <0,05
Середньо- добовий показник	9,2±0,65	9,1±0,58	8,9±0,70	8,6±0,75	8,9±1,05	14,4±1,29 p ₄ <0,05	20,9±1,53 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	18,2±1,35 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	21,4±1,25 p ₁ <0,05 p ₄ <0,05	18,7±1,86 p ₅ <0,05

Примітка: p₁ – ступінь достовірності різниці показників відносно зимових даних у межах групи; p₂ – ступінь достовірності різниці показників відносно весняних даних у межах групи; p₃ – ступінь достовірності різниці показників відносно літніх даних у межах групи; p₄ – ступінь достовірності різниці показників хворих людей відносно даних здорових при порівнянні в межах одного сезону; p₅ – ступінь достовірності різниці показників хворих на остеоартроз відносно даних здорових (за весь рік); p₆ – ступінь достовірності різниці показників здорових осіб за звичайного та пролонгованого фотоперіоду; n – кількість спостережень.

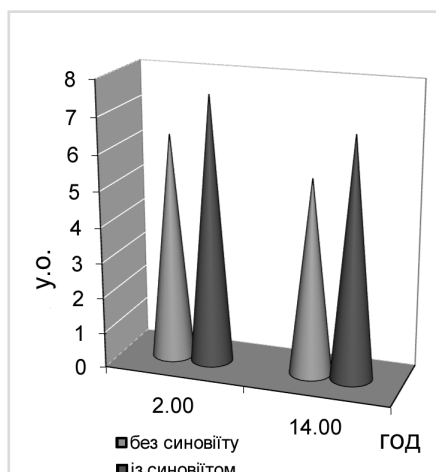


Рис. 2. Залежність вмісту сіалових кислот у крові хворих на остеоартроз від наявності синовііту в різні часові проміжки.

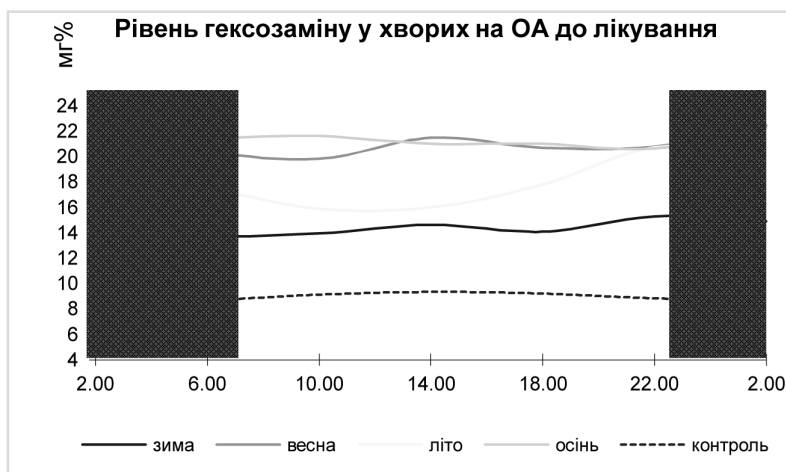


Рис. 3. Добова та сезонна організація вмісту гексозамінів крові у хворих на остеоартроз.

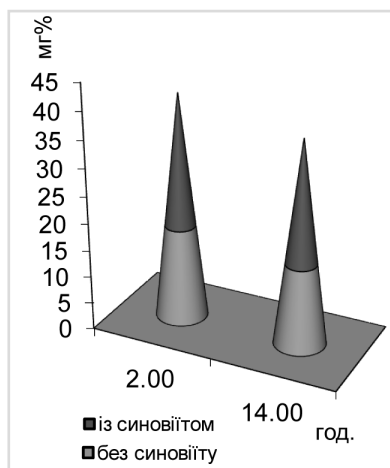


Рис. 4. Залежність вмісту гексозамінів у крові хворих на остеоартроз від наявності синовііту в різні часові проміжки.

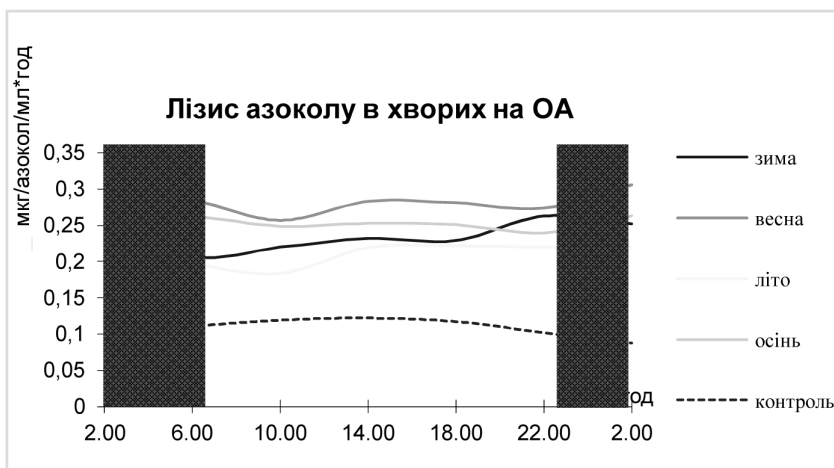


Рис. 5. Добова та сезонна організація колагенолітичної активності плазми хворих на остеоартроз.

варіабельності порівняно з даними контрольної групи. Максимальні значення визначено у нічні години (близько 2. 00) у всі пори року (рис. 1, табл.). У зразку крові перед пробудженням вміст СК у крові обстежених обох груп був помірно підвищеним; упродовж дня зростав, і максимальних значень набував надвечір, навіть після того, як хворі зменшували фізичну активність і готувалися до відпочинку. В цілому, нічний (о 2. 00) вміст СК достовірно зростав порівняно з контролем на 57,4%, денний (14. 00) – на 35%. Максимальний вміст СК виявили восени (достовірна різниця між параметрами контрольної групи та за ОА у відповідні часові проміжки), що підтверджено результатами програми лінійного аналізу обробки ритмів. Достовірної різниці при порівнянні з показниками, отриманими при обстеженні навесні та взимку, не виявлено (табл.).

Наявність синовііту у хворих на ОА призводила до достовірного збільшення вмісту СК – на 14,6-18,3%

в нічні години та 21,3-23,4% – в денний час порівняно з його відсутністю (рис. 2).

24-годинні профілі концентрації гексозамінів у хворих на ОА зазнавали значної реорганізації та втрати впорядкованості. Спостерігали достовірне зростання середньодобових величин, а також власне показника у вечірній та нічний час порівняно з контролем у всі сезони (на 41,3; 60,5; 56,4 та 63,2% взимку, навесні, влітку та восени відповідно), а також у денні години – на 56,1% – навесні, 39,0% – влітку та 56,5% – восени (рис. 3, табл.). Порівняння профілів, що характеризували динаміку вмісту гексозамінів у різні пори року, виявило достовірне синхронне збільшення величин у всі часові відрізки навесні та восени (значення між собою практично однакові) порівняно із даними, отриманими влітку та взимку.

Синовііт у хворих на ОА був причиною достовірного збільшення вмісту гексозамінів у крові (рис. 4) впродовж всієї доби (на 28,7-35,5%).

Максимальних змін за ОА набувала КАП (рис. 5). Ритм хворих осіб не виявляв ознак періодичності, характерної для здорової популяції. Середньодобове значення КАП за ОА достовірно зростало – за рахунок збільшення варіант в окремі проміжки часу на 39,2-73,6%. Підвищення КАП за ОА було достовірним в денні години навесні, влітку та восени (на 48,7-60,8%, $p < 0,05$), а в нічний час – упродовж всього року (на 57,8-73,6%; ($p < 0,001$)). Інших міжсезонних відмінностей не виявляли. Максимальні значення КАП спостерігали о 22. 00-2. 00, тому хронограма пацієнтів із ОА була інверсною щодо контролю.

Ріст та моделювання суглобового хряща має чіткий циркадіанний ритм [5]. Проліферація і диференціація хондроцитів людини активніші вночі, шурів – удень (фаза спокою). Синтез неколагенових протеїнів хондроцитами шурів інтенсивніший вночі, а колагену – у світлову фазу доби (акрофаза його припадає на початок відпочинку (світловий день, 08. 00), спад – о 24. 00 (фаза активності)) [6]. Дослідження захоплення та транспорту проліну, обміну колагену показало, що збір та секреція колагенових білків впродовж фази активності достовірно знижені.

Існує добова та сезонна варіабельність факторів, що є визначальними в розвитку та підтримці запалення – мРНК інтерлейкіну-1 β (ІЛ) сягає пікових значень у гіпоталамусі, гіпокампі і корі головного мозку вдень, далі дещо зменшується, залишаючись незначною упродовж темної фази. Плазмові рівні та ІЛ-1 β -продукуюча здатність моноцитів людей максимальні з настанням сну. Вміст тумор-некротизуючого фактору (ТНФ) α у крові здорових людей виявляє два піки – о 7. 30 і 13. 30. Секреція ІЛ-6 та ТНФ- α зростає з неспанням, а також прогресивно збільшується з віком; їх ритми протифазні до кортизолу. Хондроцити синтезують велику кількість матриксних метало-, серинових і цистеїнових протеаз. За ОА дія їх ампліфікована – шляхом підвищення синтезу,

збільшення активації проензимів іншими, або за зменшення активності інгібіторів у відповідь на стимуляцію прозапальними цитокінами. Нами показано значне підвищення активності колагенолітичної активності плазми крові хворих на ОА у вечірньо-нічний час, коли організм повинен був би вступати у фазу репарації і відновлення.

Попередні дослідження виявили час максимальної реалізації даних пошкоджуючих чинників на органі-мішені за ОА. Таким „періодом” впродовж доби є вечірньо-нічний проміжок 22. 00-2. 00 год. Відомо, що до вечора накопичується максимальна кількість пошкоджуючих агентів на фоні мінімальної концентрації ендогенних протизапальних чинників – глюкокортикоїдів, та нечутливості уражених тканин до факторів росту [6]; вони чинять суттєвий внесок у генез больового синдрому та незадовільного самопочуття хворих, які максимально проявляються в зазначені години [4].

В цілому, виявлені нами закономірності організації окремих біохімічних процесів узгоджуються з припущеннями авторів, котрі стверджують, що метаболізм хряща та кістки є активнішим у фазу спокою, ніж у період активності.

Висновок. За ОА максимальний вміст показників метаболізму сполучної тканини визначається у крові хворих у вечірньо-нічні години (проміжок часу 22. 00-2. 00). Підвищений вміст показників у нічний час виражений упродовж всього року, а в денний – достовірний восени. Наявність синовііту погіршує показники і нівелює їх коливання упродовж доби. Зазначені особливості слід приймати до уваги при інтерпретації показників у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені сезонні коливання вмісту продуктів катаболізму сполучної тканини у крові хворих на ОА слід оцінити в комплексі з добовою періодичністю й інших патогенетичних факторів за ОА.

Література

1. Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – М.: Триада-Х. – 2000. – 488 с.
2. Gordon C. D. Variation in Osteoarthritis Biomarkers from Activity not Food Consumption / Craig D. Gordon, Thomas V. Stabler, Virginia B. Kraus // Clin. Chim. Acta. – Dec. 2008. – Vol. 398 (1-2). – P. 21–26.
3. Iimura T. A fluorescence spotlight on the clockwork development and metabolism of bone. / T. Iimura, A. Nakane, M. Sugiyama [et al.] // J. Bone Miner. Metab. – May, 2012. – Vol. 30(3). – P. 254-269.
4. Kong S. Y. Diurnal variation of serum and urine biomarkers in patients with radiographic knee osteoarthritis / S. Y. Kong, T. V. Stabler, L. G. Criscione, A. L. Elliott, J. M. Jordan, V. B. Kraus // Arthr. Rheumat. – Aug. 2006. – Vol. 54, Iss. 8. – P. 2496–2504.
5. Massey C. J. Effects of aging and degeneration on the human intervertebral disc during the diurnal cycle: a finite element study / C. J. Massey, C. C. van Donkelaar [et al.] // J. Orthop. Res. – 2012 – Vol. 30(1). – P. 122-128.
6. Mengatto C. M. Circadian rhythm and cartilage extracellular matrix genes in osseointegration: a genome-wide screening of implant failure by vitamin D deficiency / C. M. Mengatto, F. Mussano, Y. Honda [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 11, 6(1). – e. 15848.
7. Sitoci K. H. changes in knee cartilage thickness in young healthy adults / K. H. Sitoci, M. Hudelmaier, F. Eckstein // Cells Tissues Organs. – 2012. – Vol. 196(2). – P. 189-194.

УДК 616. 72-007. 24:612. 751. 3. 015. 3

ДОБОВІ ТА СЕЗОННІ ОСОБЛИВОСТІ ДЕЯКИХ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Микитюк О. П.

Резюме. Досліджено добові і сезонні зміни рівня колагенолітичної активності плазми крові, а також вміст у ній сіалових кислот і гексозамінів у хворих на остеоартроз. Показані суттєві відмінності порівняно з профілями здорових людей (втрата циркадіанного характеру ритму; зростання вночі в півтора рази, і в денні години – на третину); визначено, що максимальні значення метаболітів сполучної тканини співпадають з найбільшою активацією колагенолізу й визначаються у вечірньо-нічний час. Наявність синовіїту призводила до повної втрати добової варіабельності і зростання показників. В сезонному аспекті – максимальні значення досліджуваних величин визначаються восени.

Ключові слова: остеоартроз, добові ритми, сезонні ритми.

УДК 616. 72-007. 24:612. 751. 3. 015. 3

СУТОЧНЫЕ И СЕЗОННЫЕ ПРОФИЛИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Микитюк О. П.

Резюме. Исследовано суточные и сезонные изменения уровня колагенолитической активности плазмы крови, а также содержание в ней сиаловых кислот и гексозаминов у больных с остеоартрозом. Показано существенные отличия по сравнению с профилями здоровых добровольцев (исчезновение циркадианного характера ритма; возрастание ночью на в полтора раза, и в дневные часы – на треть); определено, что максимальные значения метаболитов соединительной ткани совпадают с наибольшей активацией колагенолитической активности и определяются в вечерне-ночное время. Наличие синовиита приводило к исчезновению суточной вариации показателей. В сезонном аспекте – максимальные значения исследованных величин определяли осенью.

Ключевые слова: остеоартроз, суточные ритмы, сезонные ритмы.

UDC 616. 72-007. 24:612. 751. 3. 015. 3

Daily and Seasonal Profiles of Some Connective Tissue Metabolism Values in Patients with Osteoarthritis

Mykytyuk O. P.

Abstract. Diagnostic tests in planned examinations and routine calibration procedures are taken at morning hours usually; but those obtained during the day, including urgent cases have to be compared with standard without regard on possible daily variations.

Osteoarthritis is a chronic wide-spread disease of joints where circadian variations of symptoms intensity as well as diurnal variations in target organs growth and metabolism were reported.

Detection of daily and seasonal variations of some metabolites of connective tissue routinely employed in testing was the aim of our investigation.

88 patients suffering from osteoarthritis were examined. Daily and seasonal changes of collagenolytic activity of blood serum, blood content of sialic acids and hexosamines in healthy persons and patients with osteoarthritis were investigated. Tests were performed with 6 hour interval within 24-h on first day in clinic, results were compared with those from 32 volunteers who had no acute illnesses or signs and anamnesis of chronic pathology within 3 months interval before investigation. All results were approved statistically.

Marked differences comparing profiles of healthy volunteers were shown (abolishment of circadian rhythm; night increase up to 1.5 times and daily increase over 30%). Content of sialic acids increased by 57,4% (at 2.00), and day time values – by 35% (at 14.00). Hexosamines content increased by 41,3 – 63,2% at night hours and by 39,0- 56,5% at day time in different seasons. Changes of collagenolytic activity and increase of blood level of connective tissue metabolites co-incided at same time period in case of osteoarthritis. All rhythms of patients with osteoarthritis became inverse comparing control profiles.

Presence of synovitis caused deletion of daily fluctuations of all investigated parameters and increased their absolute values. Maximal changes of all investigated indices were observed in autumnal period – they were statistically approved and significant throughout 24h cycle.

Possible mechanisms for circadian periodicity of cartilage metabolism in health and arthritis are discussed as well as changes leading to rhythms disturbances in case of pathology.

Conclusions were done that evening and night hours are time when maximal changes of biochemical values are observed in case of osteoarthritis (time interval 22.00-2.00). Increased content of metabolites at night hours is marked and significant though the whole year, and increased through day time in autumn only.

Established variations should be taken into account both in clinical practice and research in order to avoid misinterpretation.

Key words: osteoarthritis, daily rhythms, seasonal rhythms.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 7. 04. 2014 р.