



УДК 616.89:616.72-002.77:616.892:616.891

Ю. К. Сікало<sup>1</sup>, М. А. Станіславчук<sup>2</sup>**Зв'язок рівнів мелатоніну та ФНП-α з особливостями сну у хворих на ревматоїдний артрит**<sup>1</sup>ГМП «Відар», м. Вінниця,<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**Ключові слова:** мелатонін, ФНП-α, порушення сну, ревматоїдний артрит.

Серед патогенетичних механізмів розвитку порушень сну при ревматоїдному артриті розглядають специфічні імунні та нейроендокринні чинники. З метою дослідження характеру зв'язків між розладами сну та вмістом у сироватці крові мелатоніну та ФНП-α у хворих на ревматоїдний артрит обстежили 105 хворих і 30 практично здорових осіб контрольної групи. Розлади сну досліджували методом напівструктурованого клінічного інтерв'ю з використанням Індексу важкості інсомнії та візуально-аналогової шкали порушень сну. Встановили наявність суттєвих відмінностей в обігу мелатоніну та ФНП-α у здорових осіб і хворих на ревматоїдний артрит із різними варіантами інсомнії ( $p < 0,01$ ). Рівні мелатоніну та ФНП-α підвищуються зі збільшенням порушень сну. Виявили розбіжності між рівнями ФНП-α та усіма варіантами інсомнії ( $p < 0,05$ ). Відсутність прямих залежностей між мелатоніном та інсомнією у хворих на ревматоїдний артрит свідчить про складний багатофакторний характер порушень сну при цій патології.

**Взаимосвязь уровней мелатонина и ФНО-α с особенностями сна у больных ревматоидным артритом**

Ю. К. Сикало, Н. А. Станіславчук

Среди патогенетических механизмов развития нарушений сна при ревматоидном артрите рассматривают специфические иммунные и нейроэндокринные факторы. С целью исследования характера связей между расстройствами сна и содержанием в сыворотке крови мелатонина и ФНО-α у больных ревматоидным артритом обследовали 105 больных и 30 практически здоровых лиц контрольной группы. Расстройства сна исследовали методом полуструктурированного клинического интервью с использованием Индекса тяжести инсомнии и визуально-аналоговой шкалы нарушений сна. Установлено наличие существенных различий в обмене мелатонина и ФНО-α у здоровых и больных ревматоидным артритом с различными вариантами инсомнии ( $p < 0,01$ ). Уровни мелатонина и ФНО-α увеличиваются с нарастанием нарушений сна. Отмечены различия между уровнями ФНО-α и всеми вариантами инсомнии ( $p < 0,05$ ). Отсутствие прямых зависимостей между мелатонином и инсомнией у больных ревматоидным артритом свидетельствует о сложном многофакторном характере нарушений сна при этой патологии.

**Ключевые слова:** мелатонин, ФНО-α, нарушения сна, ревматоидный артрит.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №1 (88). – С. 55–58

**Correlation of melatonin and TNF-α levels with characteristics of sleep in patients with rheumatoid arthritis**

Yu. K. Sikalo, M. A. Stanislavchuk

Specific immune and neuroendocrine factors are considered in the pathogenic mechanisms of sleep disorders in RA. The aim was to investigate the nature of the correlation between sleep disorders and levels of serum melatonin and TNF-α in RA patients.

Methods and results. 105 patients and 30 healthy control subjects were examined in the study.

Investigation of sleep disorders was conducted by semi-structured clinical interview using the Insomnia severity index (ISI) and with the visual analogue scale (VAS) of sleep disorders. It was found significant differences in the metabolism of melatonin and TNF-α in healthy and RA patients with different variants of insomnia ( $p < 0.01$ ). Differences between the levels of TNF-α and all variants of insomnia ( $p < 0.05$ ) were identified.

Conclusion. The lack of a direct relations between melatonin and insomnia in patients with RA indicates complex multifactorial nature of sleep disorders in this pathology.

**Key words:** Melatonin, Tumor Necrosis Factor-α, Sleep Disorders, Rheumatoid Arthritis.

Zaporozhye medical journal 2015; №1 (88): 55–58

Ревматоїдний артрит (РА) є складною інвалідизуючою системною патологією зі складним патогенезом. Хронічний больовий синдром, соціальна дезадаптація внаслідок функціональної недостатності впливають на психоемоційну сферу хворих, зумовлюючи істотне погіршення сну. Частота інсомнії серед хворих на РА сягає 50–75%. [5]. Серед патогенетичних механізмів розвитку порушень сну при РА розглядають специфічні імунні та нейроендокринні чинники. У цьому аспекті особливу увагу привертає вивчення рівнів мелатоніну – центрального регулятора нейроендокринної взаємодії. Відомо, що порушення синтезу мелатоніну чи зворотного захоплення

серотоніну призводить до розвитку депресії та інсомнії [8]. ФНП-α тісно пов'язаний з активністю ревматоїдного процесу та вираженістю таких його проявів, як біль, скутість, обмеження рухів і може опосередковано впливати на психіку хворого та сон [4]. Однак оцінити сповна роль цих чинників щодо участі в розвитку порушень сну у хворих на РА неможливо через брак клінічних досліджень та їхні суперечливі результати.

**Мета роботи**

Дослідження характеру зв'язків між розладами сну та вмістом у сироватці крові мелатоніну та ФНП-α у хворих на РА.

**Пацієнти і методи дослідження**

Обстежили 105 хворих на РА і 30 репрезентативних за віком і статтю практично здорових осіб контрольної групи. Середній вік становив  $49,8 \pm 12,6$  року, тривалість захворювання –  $8,4 \pm 6,6$  року; жінок було 75,2%. Діагноз, характер перебігу і ступінь активності РА встановлювали відповідно до робочої класифікації Асоціації ревматологів України (2002), рекомендацій ACR (1987) та ACR/EULAR (2010). Клінічна характеристика хворих, яких обстежили, наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

**Характеристика пацієнтів із РА**

| Показник                        | Хворі на РА (n=105) |
|---------------------------------|---------------------|
| Середній вік, років, M±SD       | 49,8±12,6           |
| Жінки, n (%)                    | 79 (75,2%)          |
| Чоловіки, n (%)                 | 26 (24,8%)          |
| Тривалість хвороби, років, M±SD | 8,4±6,6             |
| Серопозитивні за РФ, n (%)      | 72 (68,6%)          |
| DAS <sub>28</sub> , M±SD        | 5,6±0,9             |
| CDAI, M±SD                      | 28,7±8,6            |
| HAQ, M±SD                       | 1,5±0,6             |
| ВАШ болю, мм, M±SD              | 63,6±17,8           |
| ІВІ, M±SD                       | 17,5±5,4            |
| ВАШ порушень сну, мм, M±SD      | 47,5±22,8           |

*Примітки:* М – середнє значення, SD – стандартне відхилення, РФ – ревматоїдний фактор, DAS<sub>28</sub> – індекс активності хвороби за 28 суглобами, CDAI – клінічний індекс активності, HAQ – індекс стану здоров'я, ВАШ – візуальна аналогова шкала, ІВІ – індекс важкості інсомнії.

Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова. Розлади сну досліджували методом напівструктурованого клінічного інтерв'ю з використанням Індексу важкості інсомнії (ІВІ)

[6] та візуально-аналогової шкали (ВАШ) порушень сну [9]. Суб'єктивні характеристики сну, які запропоновано оцінити за ІВІ за шкалою Лікерта від 0 до 4 балів: проблеми із засинанням, перериванням сну, раннім пробудженням, задоволеність процесом сну, оцінювання оточуючими порушеної якості життя, ступінь тривоги з приводу порушеного сну, ступінь вираженості інсомнії. Інтерпретуючи результати, розраховують сумарний бал. Виділяють чотири області значень: 0–7 балів – норма (немає клінічно значущої інсомнії), 8–14 балів – легкі порушення сну, 15–21 бал – помірні порушення сну, 22–28 балів – виражені порушення сну.

Рівні мелатоніну та ФНП-α в сироватці крові визначали о 08.00 та 20.00 імуноферментним методом, використовуючи стандартні набори фірми «IBL» (ФРН) та «Цитокин» (Російська Федерація).

Статистико-математичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Використовували параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу. Вірогідними вважали результати при рівні значущості  $p < 0,05$ , а при  $p < 0,1$  говорили про тенденцію до переважання того чи іншого показника.

**Результати та їх обговорення**

Раніше ми показали, що у хворих на РА відбувається порушення мелатонінового та цитокінового обмінів [1,2]. Підвищений рівень мелатоніну в сироватці хворих на РА є корелятом запального процесу, він тісно пов'язаний з імунологічним індикатором активності (ФНП-α), показниками суглобового синдрому, функціональної здатності, психоемоційного стану хворих. Також виявили широкий спектр порушень сну та встановили їхні тісні зв'язки із клінічними проявами РА [3,7].

Основні кількісні характеристики рівнів мелатоніну у плазмі крові здорових осіб і хворих на РА залежно від вираженості порушень сну за даними Індексу важкості інсомнії наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Кількісні характеристики рівнів мелатоніну та ФНП-α у плазмі крові здорових осіб і хворих на РА залежно від вираженості порушень сну за даними ІВІ (M±SD, пг/мл)**

| Важкість інсомнії  | 8.00           |                          |       | 20.00          |                          |       | Співвідношення 8.00/20.00 |                     |       |
|--------------------|----------------|--------------------------|-------|----------------|--------------------------|-------|---------------------------|---------------------|-------|
|                    | Здорові (n=30) | Хворі на РА (n=105)      | p     | Здорові (n=30) | Хворі на РА (n=105)      | p     | Здорові (n=30)            | Хворі на РА (n=105) | p     |
| Рівні мелатоніну   |                |                          |       |                |                          |       |                           |                     |       |
| Інсомнія відсутня  | 13,8±16,0      | 22,8±26,9                | 0,001 | 3,5±4,3        | 9,9±12,1                 | 0,001 | 4,5±5,4                   | 2,5±2,8             | 0,001 |
| Легкі порушення    | 12,8±24,0      | 23,0±25,9                | 0,017 | 3,9±7,4        | 10,3±12,0                | 0,009 | 3,8±9,6                   | 2,3±2,4             | 0,39  |
| Помірні порушення  | 13,6±26,5      | 26,6±30,8                | 0,033 | 3,6±9,3        | 11,7±13,7                | 0,023 | 5,0±13,4                  | 2,4±2,5             | 0,011 |
| Виражені порушення | 13,3±25,9      | 27,9±30,7                | 0,01  | 3,7±7,5        | 12,4±13,8 <sup>§</sup>   | 0,005 | 3,7±5,3                   | 2,3±2,4             | 0,004 |
| Рівні ФНП-α        |                |                          |       |                |                          |       |                           |                     |       |
| Інсомнія відсутня  | 21,1±23,5      | 152,2±163,2              | 0,001 | 18,7±21,3      | 143,2±154,3              | 0,001 | 1,2±1,4                   | 1,1±1,1             | 0,41  |
| Легкі порушення    | 19,2±28,6      | 164,1±177,9              | 0,009 | 17,2±22,6      | 157,0±171,3              | 0,009 | 1,1±1,4                   | 1,0±1,1             | 0,39  |
| Помірні порушення  | 21,5±35,6      | 168,2±180,3 <sup>‡</sup> | 0,005 | 18,3±35,6      | 156,6±169,3 <sup>‡</sup> | 0,005 | 1,3±2,4                   | 1,1±1,1             | 0,59  |
| Виражені порушення | 21,2±26,1      | 178,9±187,1 <sup>¶</sup> | 0,004 | 19,5±46,5      | 168,4±176,8 <sup>¶</sup> | 0,004 | 1,5±4,1                   | 1,1±1,1             | 0,84  |

*Примітка:* М – середнє значення, SD – стандартне відхилення; \* – вірогідність відмінностей  $p=0,056$  у порівнянні з відсутністю інсомнії о 8.00; § – вірогідність відмінностей  $p=0,055$  у порівнянні з відсутністю інсомнії о 20.00; ‡ – вірогідність відмінностей  $p < 0,05$  у порівнянні з відсутністю інсомнії; ¶ – вірогідність відмінностей  $p < 0,001$  у порівнянні з відсутністю інсомнії.



У здорових осіб рівні мелатоніну без порушень сну та при різних його порушеннях відрізняються складним характером: у осіб без інсомнії та з помірними порушеннями сну рівні мелатоніну вищі, ніж в осіб із легкими та вираженими порушеннями. Розбіжності між рівнями мелатоніну у здорових осіб із різними варіантами порушення сну не мають статистично значущого характеру.

У хворих на РА простежується чітка залежність: рівень мелатоніну підвищується зі збільшенням порушень сну. При цьому рівень мелатоніну у хворих на РА є суттєво вищим, ніж у здорових ( $p < 0,05$ ). Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці в рівнях мелатоніну у хворих із різними варіантами порушень сну, однак доволі високий рівень значущості розбіжностей встановили у хворих без інсомнії та з вираженими порушеннями сну о 8.00 ( $p = 0,056$ ) та о 20.00 год ( $p = 0,055$ ).

Більш чіткі й виражені залежності виявили між наявністю порушень сну та рівнями ФНП- $\alpha$ . За даними, що наведені у таблиці 2, між рівнями ФНП- $\alpha$  та різними варіантами розладів сну у здорових осіб залежності не відзначені.

У хворих на РА виявлена чітка залежність порушень сну від рівнів ФНП- $\alpha$ . Рівень ФНП- $\alpha$  прогресивно збільшується паралельно з важкістю інсомнії. Статистичний аналіз за допомогою непараметричного тесту Манна – Уїтні показав значущі розбіжності між рівнями ФНП- $\alpha$  о 8.00 та 20.00 у плазмі крові хворих на РА без інсомнії та з помірними порушеннями сну ( $p < 0,05$ ), а також без інсомнії та з вираженими порушеннями сну ( $p < 0,001$ ). Порівнюючи рівні мелатоніну та ФНП- $\alpha$  у здорових осіб і хворих на РА з різними варіантами розладів сну, виявили значущі розбіжності між рівнями мелатоніну та ФНП- $\alpha$  о 8.00 та 20.00 між здоровими і хворими без інсомнії, з легкими, помірними та вираженими порушеннями сну, тобто з усіма можливими варіантами розладів сну за ІВІ ( $p < 0,01$ ).

Проаналізували також результати оцінювання дисомнії за допомогою ВАШ сну і виявили низку закономірностей.

Оцінювання за шкалою ВАШ сну показало кореляції з рівнем ФНП- $\alpha$ . Так, прямий кореляційний зв'язок помірного ступеня ( $r_s = 0,314$ ,  $p < 0,05$ ) виявили між рівнем ФНП- $\alpha$  о

8.00 год та наявністю розладів сну: зі збільшенням рівня ФНП- $\alpha$  важкість розладів сну зростає. Аналогічний зв'язок дещо меншої сили ( $r_s = 0,296$ ,  $p < 0,05$ ) встановили між рівнями ФНП- $\alpha$  о 20.00 год і важкістю розладів сну. Щодо мелатоніну, то значущого кореляційного зв'язку між його рівнями о 8.00 і 20.00 та важкістю розладів сну за ВАШ не відзначили. Очевидно, що тісна кореляція рівнів ФНП- $\alpha$  з вираженістю больового синдрому при РА безпосередньо впливає на наявність у хворих розладів сну. Відсутність прямих залежностей між рівнями мелатоніну та порушеннями сну за ВАШ у хворих на РА свідчить про складний багатofакторний характер порушень сну при цій патології. Пояснити відсутність таких залежностей можна тим, що порушення сну при РА зумовлені великою кількістю чинників: інтенсивністю больового синдрому, суб'єктивним відчуттям скутості, циркадною активністю медіаторів запалення, пік продукції яких припадає на нічний і ранковий час, тощо.

Результати свідчать про наявність суттєвих відмінностей в обігу мелатоніну та ФНП- $\alpha$  у здорових і хворих на РА, а також про існування тісного зв'язку між рівнями цих біологічних активних речовин і розладами сну у хворих на РА. Розв'язання численних питань, що пов'язані з особливостями розладів сну при РА, дасть змогу закласти підвалини для розробки ефективних засобів діагностики, корекції та профілактики інсомнії, покращить якість життя хворих, сприятиме адекватному реагуванню на захворювання та адаптації в соціальному середовищі.

#### Висновки

1. Не виявили вірогідної різниці в рівнях мелатоніну у хворих із різними варіантами порушень сну, однак доволі високий рівень значущості розбіжностей відзначили у хворих без інсомнії та з вираженими порушеннями сну о 8.00 ( $p = 0,056$ ) та 20.00 ( $p = 0,055$ ). Відсутність прямих залежностей між мелатоніном та інсомнією у хворих на РА свідчить про складний багатofакторний характер порушень сну при цій патології.

2. Виявили розбіжності між рівнями ФНП- $\alpha$  та усіма варіантами інсомнії: зі збільшенням рівня ФНП- $\alpha$  як о 8.00, так і о 20.00 год складність розладів сну збільшується ( $p < 0,05$ ).

#### Список літератури

- Сікало Ю.К. Особливості мелатонінового та цитокинового профілю у хворих на ревматоїдний артрит / Ю.К. Сікало, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 4(54). – С. 111–115.
- Сікало Ю.К. Особливості психічного стану хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з рівнем мелатоніну та показниками фактора некрозу пухлини альфа крові [Електронний ресурс] / Ю.К. Сікало, М.А. Станіславчук // Ліки України Плюс. – 2014. – №1(18). – С. 52–55. – Режим доступу: [http://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr\\_plus/2014-02-12/kl\\_7.pdf](http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2014-02-12/kl_7.pdf).
- Сікало Ю.К. Нарушения сна при ревматоидном артрите и современные подходы к их коррекции / Ю.К. Сікало, Н.А. Станіславчук // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – №3(15). – С. 66–69.
- A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager, et al. // Biol Psychiatry. – 2010. – №67(5). – P. 446–57.
- Abad V.C. Sleep and rheumatologic disorders / V.C. Abad, P. Sarinas, C. Guilleminault // Sleep Med. Rev. – 2008. – № 12(211). – P. 28.
- Bastien C.H. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research / C.H. Bastien, A. Vallières, C.M. Morin // Sleep Med. – 2001. – №2(4). – P. 297–307.
- Sikalo J.K. Sleep disturbances in rheumatoid arthritis: relationship with the disease severity and psycho-emotional status / J.K. Sikalo, M.A. Stanislavchuk // Acta Reumatológica Portuguesa. – 2014. – №39(3 suppl.). – P. 35–36.
- The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders / J.E. Jan, R.J. Reiter, M.B. Wasdell, M. Bax // J Pineal Res. – 2009. – №46(1). – P. 1–7.
- Wolfe F. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scale / F. Wolfe, K. Michaud, T. Li // J. Rheumatol. – 2006. – №33(1942). – P. 51.

**References**

1. Sikalo, Yu. K., & Stanislavchuk, M. A. (2013) Osoblyvosti melatoninovoho ta tsytokinovoho profilu u khvorykh na revmatoidnyi artryt [Characteristics of melatonin and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 4(54), 111–115. [in Ukrainian].
2. Sikalo, Yu. K., & Stanislavchuk, M. A. (2014) Osoblyvosti psykhychnoho stanu khvorykh na revmatoidnyi artryt: зв'язok z rivnem melatoninu ta pokaznykamy faktora nekrozu pukhlyny alfa krovi [Disturbance of psychical status in patients with RA: connection with melatonin and TNF- $\alpha$  levels]. *Liky Ukrainy Plus*, 1(18), 52–55. Retrieved from [http://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr\\_plus/2014-02-12/kl\\_7.pdf](http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2014-02-12/kl_7.pdf). [in Ukrainian].
3. Sikalo, Yu. K., Stanislavchuk, N. A. (2014) Sleep disturbances in rheumatoid arthritis and current approaches to their treatment. *Bol' Sustavy. Pozvonochnik*, 3(15), 66–69. [in Ukrainian].
4. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67(5), 446–57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
5. Abad, V. C., Sarinas, P., & Guilleminault, C. (2008) Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med. Rev.*, 12(211), 28. doi: 10.1016/j.smrv.2007.09.001.
6. Bastien, C. H., Vallières, A., & Morin, C. M. (2001) Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.*, 2(4), 297–307.
7. Sikalo, J. K., & Stanislavchuk, M. A. (2014) Sleep disturbances in rheumatoid arthritis: relationship with the disease severity and psycho-emotional status. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 39(3), 35–36.
8. Jan, J. E., Reiter, R. J., Wasdell, M. B., & Bax, M. (2009) The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res.*, 46 (1), 1–7. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00628.x.
9. Wolfe, F., Michaud, K., & Li, T. (2006) Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scale. *J. Rheumatol.*, 33(1942), 51.

**Відомості про авторів:**

Сікало Ю.К., лікар, ПМП «Відар», E-mail: [julia.sikalo@gmail.com](mailto:julia.sikalo@gmail.com).

Станіславчук М.А., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

**Сведения об авторах:**

Сикало Ю.К., врач, ЧМП «Видар», E-mail: [julia.sikalo@gmail.com](mailto:julia.sikalo@gmail.com).

Станіславчук Н.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренней медицины №1, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

**Information about authors:**

Sikalo Yu.K., physician, private enterprise «Vidar», E-mail: [julia.sikalo@gmail.com](mailto:julia.sikalo@gmail.com).

Stanislavchuk M.A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Internal Medicine Chair №1, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University.

Поступила в редакцию 26.12.2014 г.