

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

ПЕРЕБЕТЮК ЛАРИСА СТЕПАНІВНА

УДК: 616.72-002.77-08:616.74-009.7

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА
ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ ЗА УМОВ ЙОГО ПОЄДНАННЯ
З ФІБРОМІАЛГІЄЮ**

14.01.12 – ревматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 2016

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця

Науковий керівник:

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

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Яременко Олег Борисович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, м. Київ

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

Захист відбудеться «27» вересня 2016 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5)

Автореферат розісланий «____» _____ 2016 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ревматоїдний артрит (РА) – одне з найчастіших запальних захворювань суглобів, що завдає значної соціально-економічної шкоди хворим та державі в цілому [Коваленко В.М. та ін., 2016; Ma V.Y. et al., 2014]. У різних регіонах земної кулі поширеність РА складає 0,5-7% дорослого населення, причому кількість таких хворих щорічно збільшується навіть у країнах із відносно низькою розповсюдженістю хвороби [Gabriel Sh., Michaud K., 2009]. Це стосується і України [Борткевич О.П., Білявська Ю.В., 2008]. За даними офіційної статистики МОЗ України, в 2013 році в країні було зареєстровано 112 960 хворих на РА, з них – 49 420 осіб працездатного віку. Рівень смертності хворих на РА є вдвічі вищим, ніж у загальній популяції [Нейко Є.М. та ін., 2009; Gabriel Sh., Michaud K., 2009].

Незважаючи на досягнення сучасної ревматології, діагностика та ефективність лікування РА залишається в значній мірі невирішеною проблемою і нині. І це не в останню чергу пов'язано з частим поєднанням РА з іншими патологічними станами, особливо з тими, що характеризуються больовим синдромом [Яременко О.Б., Микитенко А.М., 2015].

Негативною детермінантою вираженості больового синдрому та клінічної відповіді на лікування в пацієнтів з РА може виявитись фіброміалгія (ФМ) [Ranzolin A. et al., 2009; Abbasi L., Haidri FR., 2014]. За різними даними, поширеність ФМ при РА коливається від 6,6 до 48% [Haliloglu S. et al., 2014; Joharatnam N. et al., 2015] і в середньому становить близько 17%. Діагностика ФМ при РА залишається складною, оскільки базується лише на клінічних критеріях [Atzeni F., 2011]. Специфічних лабораторних чи інструментальних маркерів фіброміалгичності досі не встановлено.

Патофізіологічною основою ФМ вважаються порушення центральних механізмів ноціцепції, які пов'язані з нейрогормональною дисфункцією та розладами низхідного інгібіторного контролю болю [Latremoliere A., Woolf C.J., 2009]. Важливу роль у патогенезі центральної сенситизації відіграє мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), який синтезується ноціцепторними нейронами [Latremoliere A., Woolf C.J., 2009] та регулює синаптичні функції [Lu B. et al., 2014]. Підвищення вмісту BDNF в крові розглядають як можливий предиктор центральної сенситизації у здорових осіб та маркер персистуючої ноціцепції в осіб із больовим синдромом [Deitos A. et al., 2014]. Клініко-діагностичне значення BDNF при РА, в тому числі асоційованому з ФМ, залишається не визначеним.

Наявність ФМ у хворих на РА може вимагати застосування препаратів, здатних модифікувати центральну сенситизацію та впливати на нейропатичний біль. Однак клінічна ефективність включення нейромодуляторів до стандартної схеми лікування хворих на РА при коморбідності з ФМ не визначена.

Отже, вивчення клініко-діагностичних та лікувальних особливостей РА, асоційованого з ФМ, є актуальним завданням сучасної ревматології, вирішення якого дозволить персоніфікувати підходи до контролю за перебігом цих захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Клініко-лабораторні та

психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих із системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією» № держреєстрації 0107U003479 (автор – співвиконавець зазначеної теми).

Мета і завдання дослідження. Підвищити ефективність діагностики та лікування ревматоїдного артрити при поєднанні з фіброміалгією шляхом встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання, маркерів центральної сенситизації та предикторів резистентності до фармакотерапії.

Завдання дослідження:

1. Дослідити частоту та клінічні прояви ФМ у хворих на РА на підставі критеріїв ACR 1990 та нових модифікованих критеріїв mACR 2010.
2. Вивчити клінічні особливості хворих на РА залежно від наявності ФМ та встановити можливий зв'язок її маркерів (за критеріями ACR 1990 та mACR 2010) з активністю захворювання, його тривалістю, серологічним варіантом та віком хворих.
3. Оцінити якість життя, функціональну активність та психологічний статус хворих на РА (за шкалами SF-36, HAQ, MMSE, PSQI, QIDS-SR16) залежно від коморбідності з ФМ.
4. Вивчити вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та інтерлейкіну-1 β в сироватці крові хворих на РА та оцінити їх зв'язок з активністю захворювання і коморбідністю з ФМ.
5. Оцінити роль коморбідності з ФМ та високого вмісту BDNF в крові хворих на РА як предикторів неадекватної відповіді на лікування.
6. Вивчити ефективність включення до комплексу лікування хворих на РА з ФМ нейромодулятора прегабаліну за динамікою показників активності основного захворювання, маркерів центральної сенситизації та психологічних розладів.

Об'єкт дослідження: клініко-діагностичні та патогенетичні особливості коморбідності РА з ФМ.

Предмет дослідження: поширеність симптомів ФМ у хворих на РА за критеріями ACR 1990, mACR 2010, SIQR, вміст BDNF в сироватці крові хворих на РА та його зв'язок із симптомами ФМ, клінічним перебігом захворювання, резистентністю до лікування, ефективність стандартної та модифікованої фармакотерапії у хворих на РА, асоційований з ФМ.

Методи дослідження: клініко-лабораторні, серологічні (вміст РФ), імуноферментні (вміст BDNF, інтерлейкіну-1 β , АЦЦП, СРБ), інструментальні (рентгенографія кистей та стоп), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше науково обгрунтовано лікувально-діагностичні підходи при коморбідності РА з ФМ на основі встановлення особливостей перебігу основного захворювання, клінічних і біохімічних маркерів центральної сенситизації, предикторів резистентності до лікування у хворих на РА залежно від наявності синдрому ФМ.

Доведено, що у хворих на РА синдром ФМ є незалежним маркером важкості суглобового больового синдрому та активності захворювання за DAS28 та CDAI, погіршення функціонального стану та якості життя. Ризик ФМ є вищим у серонегативних хворих на РА (OR 2,90; 95% CI 1,36; 6,21), при цьому маркери

центральної сенситизації (позитивні чутливі точки, індекс поширеності болю) обернено корелюють із наявністю АЦЦП та РФ ($r = -0,24; -0,26, p < 0,01$).

Вперше встановлено діагностичне та прогностичне значення рівня мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РА, асоційований з ФМ. У хворих на РА високий вміст BDNF в сироватці крові тісно асоціюється із вираженістю фіброміалгічних феноменів (кількістю позитивних чутливих точок, центральним больовим синдромом, зниженням когнітивних функцій, інсомнією та депресією), але не корелює із маркерами активності запального процесу (ШОЕ, СРБ, ІЛ-1 β). Натомість вміст ІЛ-1 β в сироватці крові не корелює з маркерами ФМ, але тісно пов'язаний з іншими маркерами активності у хворих на РА.

Вперше встановлено, що предикторами резистентності до стандартної хворобо-модифікуючої протиревматичної терапії у хворих на РА є коморбідність із ФМ та високий вміст BDNF в сироватці крові. Застосування нейромодулятора прегабаліну зменшує резистентність до лікування у хворих на РА, асоційований із ФМ. У хворих на РА лікувальна дія прегабаліну може реалізуватись через регуляцію рівня BDNF як одного із ключових модуляторів ноціцепції, синаптичної пластичності та інших процесів в ЦНС.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дослідження вперше встановлено поширеність ФМ за критеріями ACR1990 та новими модифікованими критеріями mACR2010 в українській когорті хворих на РА (мешканців Вінницької області) із помірною та високою активністю захворювання. Серед хворих на РА (100% жінки) у 36,8% осіб виявлявся синдром ФМ. З них у 24% осіб – за критеріями ACR1990 та mACR2010, а ще у 12,8% лише за критеріями mACR2010.

На основі встановлення клінічних особливостей перебігу РА, асоційованого з ФМ, та його зв'язку із вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові запропоновано клініко-діагностичний комплекс, який дозволяє підвищити ефективність діагностики центральної сенситизації у хворих на РА. Високий рівень сироваткового BDNF (> 30 нг/мл) є предиктором ФМ у хворих на РА із чутливістю 71,7% та специфічністю 88,6%. Визначення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові дозволяє підвищити ефективність контролю за активністю запального процесу у хворих на РА, асоційованого з ФМ.

Досліджено ефективність нового нейромодулятора прегабаліну та розроблено покази для його застосування у хворих на РА при коморбідності з ФМ. Показано, що прийом прегабаліну підвищує ефективність лікування і збільшує досягнення ACR20 у хворих на РА із ФМ (OR 4,39; 95% CI 1,27; 15,3).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в лікувальну практику ревматологічних відділень Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова, НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Хмельницької обласної клінічної лікарні. Результати дослідження використовуються в науковій роботі та навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, розробці методології дослідження, пошуку та аналізі даних літератури, проведенні клінічних досліджень, створенні бази даних та їх статистичній обробці, оформленні дисертації. Основні положення роботи, висновки, практичні рекомендації обговорені з науковим керівником і сформульовані автором самостійно. Біохімічні дослідження виконані на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. 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 в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, квітень 2015); в рамках конгресу EULAR 2015 (Рим, червень 2015); на науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України «Стандартизовані підходи до діагностики та лікування ревматичних хвороб» (Київ, жовтень 2015); на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії» (Вінниця, листопад 2015); на засіданні обласної школи ревматологів (Вінниця, листопад 2014; Вінниця, червень 2015).

Апробацію результатів дисертації було проведено на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини №1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3, внутрішньої медицини медичного факультету № 2, кафедри клінічної фармакології та фармації, кафедри біологічної та загальної хімії, кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 4 від 28 жовтня 2015 р.)

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, серед яких 5 статей у наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, з них 1 – без співавторів, 1 стаття у виданні, що включено до наукометричної бази, 7 тез у матеріалах наукових конференцій, 1 – зарубіжна публікація.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 193 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 191 найменування (27 кирилицею, 164 латиницею). Роботу ілюстровано 28 рисунками і 47 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації та було схвалено Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова. Усі хворі дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Відповідно до мети та завдань дослідження, нами було обстежено 125 хворих на ревматоїдний артрит (РА), які перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова з 2011 по 2015 роки.

У зв'язку із існуванням статевого диморфізму порогу больової чутливості, а також значних гендерних відмінностей у структурі коморбідності РА та захворюваності на ФМ, до дослідження залучались лише особи жіночої статі. Середній вік хворих склав $49,6 \pm 12,8$ років. Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв ACR/EULAR (2010). Середня тривалість захворювання на РА складала $7,26 \pm 4,81$ років. Ранній РА зареєстровано у 19 (15,2%) хворих, РА з тривалістю від 2 до 10 років – у 80 (64%) хворих, понад 10 років – у 26 (20,8%) хворих. Серед обстежених хворих переважали особи з серопозитивним варіантом РА (65,6% за ревматоїдним фактором (РФ) та 68,0% за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП)).

Клінічне обстеження хворих включало обов'язкові дослідження відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит», (наказ МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263): збір анамнестичних даних – оцінка тривалості симптомів РА, визначення кількості болючих та набряклих суглобів (КБС, КНС), сімейний анамнез захворювання; фізикальний огляд; лабораторне дослідження крові (з обов'язковою оцінкою ШОЕ, вмісту РФ, АЦЦП, СРБ); рентгенографія суглобів кистей та стоп, рентгенографія органів грудної клітки.

Активність РА визначали за індексами DAS28 [Prevo M. et al., 1995], CDAI [Smolen JS. et al., 2003]. У 49,6% хворих відмічали високу активність РА за DAS28 ($> 5,1$). Показник DAS28 коливався від 3,44 до 6,92 з інтерквартильним інтервалом 25-й – 75-й процентиль [4,79; 5,71]. Висока активність РА за CDAI (> 22) була виявлена у 64,0% хворих, помірна активність за CDAI (10-22) – у 36,0% хворих. Усім пацієнтам, включеним у дослідження, було проведено скринінг на ФМ.

Для виявлення ФМ були застосовані діагностичні критерії ACR 1990 [Wolfe F. et al., 1990] та нові модифіковані критерії ACR 2010 (mACR 2010) [Wolfe F., Clauw DJ. et al., 2011].

За діагностичними критеріями ACR 1990, серед обстежених хворих було виявлено 30 осіб з ФМ, що склало 24%. Згідно з модифікованими критеріями mACR 2010 таких пацієнтів було 46, що склало 36,8%.

Клініко-демографічна характеристика груп хворих на РА, сформованих із урахуванням наявності критеріїв ACR1990 та mACR2010, показала їх репрезентативність. Зокрема, за тривалістю хвороби достовірних відмінностей між групами не було. При цьому у групі з ізольованим РА переважали особи з серопозитивним варіантом захворювання - 74,7% (РФ) та 75,9% (АЦЦП), тоді як у групі хворих з РАФМ більшу частину склали пацієнти з серонегативним РА - 56,7% як за РФ, так і за АЦЦП.

Загальний стан здоров'я пацієнтів оцінювали за HAQ (Health Assessment Questionnaire) [Bruce B., Fries J.F., 2003].

Когнітивні функції у хворих оцінювали за шкалою MMSE (Mini Mental State Examination) [Folstein MF., 1975; Мищенко Т.С., 2009]. Наявність та вираженість депресії визначали за коротким опитувальником QIDS-SR16 (Quick Inventory of

Depressive Symptomatology Self-Report) [Rush et al., 2003]. Наявність та вираженість порушень сну визначали за Пітсбурзьким індексом якості сну - PSQI (The Pittsburgh Sleep Quality Index) [Buysse DJ, 1989]. Якість життя хворих на РА оцінювали з використанням неспецифічного опитувальника SF-36 [Ware JE, 1994; Reed PJ, Moore DD., 2000; Hoffman DL, Dukes EM, 2008].

Визначення вмісту мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) як можливого предиктора центральної сенситизації та інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β) – відомого патогенетичного чинника запального процесу при РА, СРБ в сироватці крові проводили імуноферментним методом ELISA за стандартними наборами «BDNF Quantikine ELISA» (R&D Systems, США) та «ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), «СРБ-ИФА-БЕСТ (высокочувствительный)» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) відповідно до інструкції фірм-виробників.

Для встановлення референтних величин окремих лабораторних показників було обстежено 30 практично здорових жінок віком від 31 до 63 років, середнім віком 45,5 \pm 9,72 років.

Для оцінки ефективності терапії хворі на РА були розподілені на три групи, репрезентативні за віком, активністю захворювання за DAS28 (ШОЕ), рентгенологічною стадією, функціональним класом, показниками якості життя. До першої групи увійшло 44 хворих на ізольований РА (ACR1990(-)/mACR2010(-)), до другої та третьої груп було включено, відповідно, 22 та 24 хворих на РА, асоційований з ФМ. Всі хворі 2-ої та 3-ої груп були позитивні за критеріями mACR2010. Хворі всіх груп отримували стандартне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит». Хворим 3-ої групи додатково призначали прегабалін в дозі 150 мг 2 рази на добу, період відкритого контрольованого лікування становив 12 тижнів. Ефективність лікування оцінювали та визначали за відсотком респондерів ACR20, ACR50, та ACR70.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows». Проводили визначення середньої арифметичної, квадратичного відхилення та середньої помилки середньої арифметичної. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента (для парних або незалежних груп даних), при порівнянні частоти змін користувались точним методом Фішера та критерієм χ^2 , вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Зв'язок показників визначали на основі кореляційного аналізу за Спірманом. Для визначення предикторів застосовували однофакторний дисперсійний (ANOVA) та множинний лінійний регресійний аналіз із оцінкою стандартизованого коефіцієнту β . Для встановлення діагностичної цінності показника чи моделі застосовували ROC-аналіз із визначенням чутливості (Se) та специфічності (Sp), оцінювали шансові відношення (Odds Ratio – OR). Для ранжирування окремих показників визначали медіану (Me), процентилі (P5, P10, P25, P75, P90, P95), 95% довірчий інтервал (CI). Результати наведено як $M \pm \sigma$; Me [P25; P75]; n (%) та r.

Результати досліджень та їх обговорення.

Результати наших досліджень засвідчили, що ФМ є досить частим коморбідним станом у пацієнтів з РА.

На основі критеріїв ACR1990 та mACR2010 у хворих на РА були ідентифіковані особи з ФМ.

Частка хворих з ФМ за критеріями mACR2010 виявилась достовірно вищою в 1,53 рази, ніж за критеріями ACR1990 (табл.).

Таблиця
Частота ФМ, кількість чутливих точок та ШФ у хворих на РА (n=125, 100%) за критеріями ACR 1990 та mACR 2010

Характеристика групи	Кількість хворих, n (%)	Кількість ЧТ	ШФ
		M±σ	M±σ
Розподіл хворих на РА за критеріями ACR 1990			
ACR1990(+)	30 (24,0%)	13,8±1,95*	19,0±3,17*
ACR1990(-)	95 (76,0%)	7,04±1,94	10,1±3,55
Розподіл хворих на РА за критеріями mACR2010			
mACR2010(+)	46 (36,8%)#	12,1±2,84*#	18,1±3,26*
mACR2010(-)	79 (63,2%)	6,65±1,85	8,80±1,93#
Розподіл хворих на РА за критеріями ACR1990/mACR2010			
ACR1990(+)/mACR2010(+)	30 (24,0%)	13,8±1,95§	19,0±3,17§
ACR1990(-)/mACR2010(+)	16 (12,8%)	9,00±0,89 §¶	16,4±2,80 §¶
ACR1990(-)/mACR2010(-)	79 (63,2%)	6,65±1,85	8,80±1,93

Примітки: * - p<0,05 між групами ACR1990(+) та ACR1990(-); mACR2010(+) та mACR2010(-); # - p<0,05 між групами ACR1990(+) та mACR2010(+); ACR1990(-) та mACR2010(-); § - p<0,001 між групами ACR1990(+)/mACR2010(+) та ACR1990(-)/mACR2010(-); § - p<0,001 між групами ACR1990(+)/mACR2010(+) та ACR1990(-)/mACR2010(+); ¶ - p<0,05 та ¶¶ - p<0,001 між групами ACR1990(+)/mACR2010(+) та ACR1990(-)/mACR2010(+).

Зокрема, 30 (24,0%) хворих відповідали критеріям ФМ ACR1990, тоді як критеріям mACR2010 відповідали 46 (36,8%) хворих на РА. 30 хворих відповідали одночасно як критеріям ACR1990, так і критеріям ФМ ACR2010 (РАФМ). У 16 хворих (12,8%) ФМ була встановлена лише на основі критеріїв ACR2010 (РАФМн) або неповний синдром ФМ. У 79 (63,2%) хворих не виявлено ФМ як за критеріями 1990, так і 2010 рр.

Нами оцінено зв'язок між критеріями ACR1990 та mACR2010 і було встановлено наявність тісного кореляційного зв'язку між КЧТ та ШФ (r= 0,71), що вказує на відносно добру валідність критеріїв, запропонованих Американською колегією ревматологів у 2010 році.

Аналіз особливостей клінічного перебігу РА за наявності ФМ засвідчив, що ФМ суттєво модифікує клінічну маніфестацію основного захворювання. Хоча за лабораторними показниками та тривалістю захворювання між групами хворих не знайдено суттєвих відмінностей, проте відмічалась дещо нижча частота серопозитивності серед хворих з РАФМ (рис. 1).

Водночас виявлено суттєві відмінності за кількістю болючих суглобів, яких у хворих з ФМ було значно більше, тоді як КНС у всіх трьох групах була практично однаковою. Особливо значимими були відмінності в різниці між КБС та КНС. Серед хворих на РАФМ та РАФМн кількість пацієнтів з КБС-КНС \geq 7 склала 60% та 43,8%, відповідно, проти 2,5% – у хворих без ФМ (рис. 2).

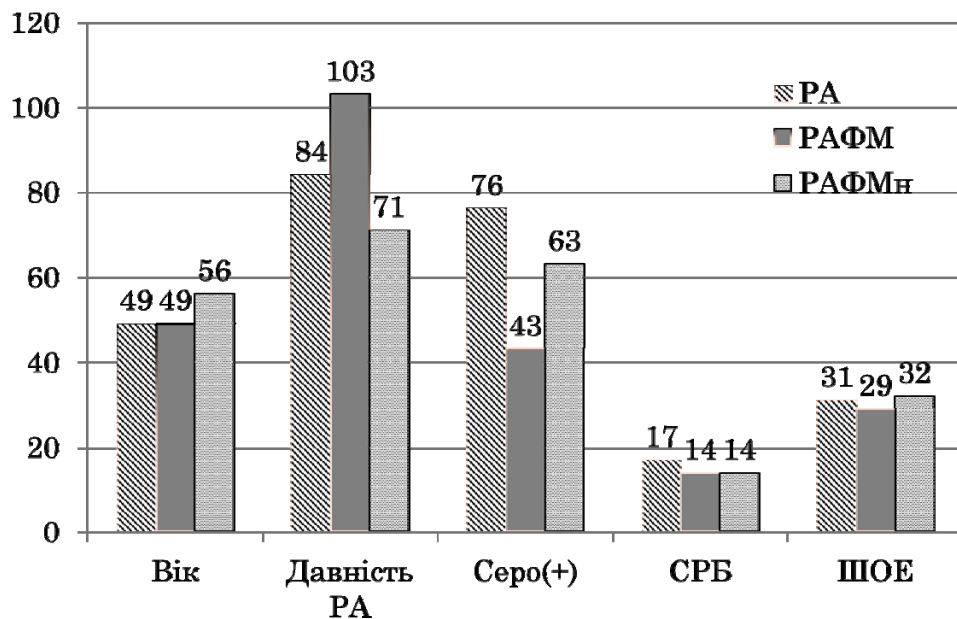


Рис. 1. Клініко-лабораторні особливості хворих на РА залежно від коморбідності з ФМ.

Примітка: *- $p < 0,05$ відносно групи з РА.

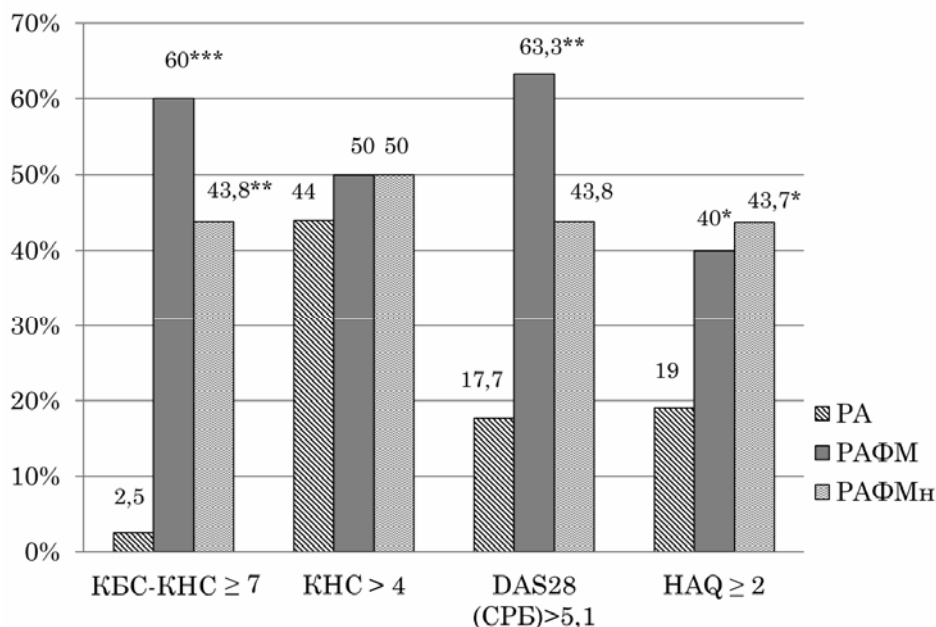


Рис. 2. Вплив ФМ на активність РА та функціональний стан пацієнтів.

Примітка: *** - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$ та * - $p < 0,05$ відносно групи РА.

РОС-аналіз показав, що різниця між КБС та КНС є чутливим маркером ФМ у хворих на РА та дозволяє виявляти ФМ з чутливістю 60% та специфічністю 89,5% з точкою відсікання 7.

Оскільки показник КБС є невід'ємною складовою DAS28 та CDAI, то це істотно вплинуло на визначення активності у хворих на РА з ФМ. Висока активність РА за DAS28 (ШОЕ) ($\square 5,1$) виявлялась у більшості хворих з ФМ (86,7% та 75% проти 30,4% без ФМ) та за DAS28СРБ ($>5,1$) – у 63,3 та 43,8% проти 17,7%, а за CDAI ($\square 22$) реєструвалась також у більшості хворих з ФМ (96,7 та 62,5% проти 31,6% без ФМ). Хворі з ФМ характеризувались значно нижчою функціональною здатністю – індекс HAQ ≥ 2 реєстрували у 40% та 43,7% хворих з ФМ і лише у 19% – без ФМ. Значно вищою у хворих з поєднанням РА з ФМ була загальна оцінка хворим активності захворювання. Так, якщо пацієнти з ізольованим РА оцінювали активність свого захворювання на рівні $36,1 \pm 11,2$ мм, то у хворих з РАФМ цей показник склав $63,0 \pm 12,5$ мм, а при РАФМн – $53,1 \pm 10,9$ мм. При цьому не було виявлено достовірних відмінностей між групами пацієнтів з ізольованим РА та РА, асоційованим з ФМ, за оцінкою активності захворювання лікарем, яка в цілому відповідає діапазону середніх значень за ВАШ – 40-50 мм.

Аналіз вмісту СРБ в сироватці крові та ШОЕ засвідчив відсутність достовірних відмінностей між хворими на ізольований РА та хворими на РА, коморбідний з ФМ. У хворих на РА, РАФМ та РАФМн показник ШОЕ становив $31,3 \pm 11,8$, $29,2 \pm 11,0$ та $32,4 \pm 12,7$ мм/год; вміст СРБ – $16,8 \pm 14,1$, $14,2 \pm 13,9$ та $13,9 \pm 8,31$ мг/л. Таким чином, лабораторні дані засвідчили, що запальна складова DAS28 у хворих на РА з ФМ не перевищувала таку у хворих на ізольований РА.

ФМ справляла свій негативний вплив і на якість життя хворих за SF-36. Зокрема, як фізична, так і сумарна психологічна складові якості життя у хворих, де РА поєднувався з ФМ, були значно гіршими, ніж у хворих з ізольованим РА. У хворих на РА погіршення сумарної фізичної та психологічної складової якості життя достовірно асоціювалось із підвищенням показників ШФ ($r = 0,427$ та $0,384$, $p < 0,01$).

Негативний вплив на перебіг РА з коморбідною ФМ виявлено і при оцінці якості сну. Зокрема, частка осіб з індексом PSQI >5 серед хворих на РАФМ та РАФМн сягала 90,0% та 93,8%, відповідно, проти 73,4% при РА.

Важливою складовою ФМ є порушення когнітивних функцій, які здебільшого проявляються погіршенням пам'яті, зниженням уваги, порушенням сприйняття, труднощами при виконанні розумової роботи. У загальній когорті пацієнтів з РА шкала MMSE становила $26,7 \pm 1,55$, що свідчить про наявність осіб із легкими та помірними когнітивними розладами. Осіб із вираженими ознаками деменції (MMSE < 23) серед обстежених нами осіб не виявлено. При аналізі результатів шкали MMSE у хворих на РА залежно від наявності ФМ були виявлені достовірні відмінності. У хворих на ізольований РА показник MMSE був достовірно вищим, ніж у хворих на РАФМ та РАФМн. Частка осіб з когнітивними розладами серед хворих на ізольований РА становила 17,7%, тоді як серед хворих на РАФМ та РАФМн вона була достовірно вищою (в 2,3 та 2,8 рази) і сягала 40,0 та 50,0% відповідно. Таким чином, при поєднанні РА з ФМ ризик когнітивних розладів підвищувався більше, ніж втричі (OR = 3,49; 95% CI 1,55; 7,85).

Для більшості хворих на ФМ характерним є присутність ознак депресії. У загальній когорті наших пацієнтів з РА індекс QIDS-SR16 становив $6,34 \pm 2,58$ (95% CI: 3,0; 10,0), що свідчить про наявність осіб із ознаками депресії. При цьому осіб із важкою та дуже важкою депресією (QIDS-SR16 вище 16 балів) та суїцидальними

думками серед обстежених хворих не виявлено. За середніми величинами індекс QIDS-SR16 у хворих на РАФМ та РАФМн був достовірно вищим на 22,9 та 26,0%, ніж у хворих на ізольований РА. Ознаки депресії за QIDS-SR16 \geq 6 виявлено у 76,7% та 75 % хворих з ФМ, тоді як при ізольованому РА таких пацієнтів було лише 53,2%.

Оцінюючи лабораторний маркер центральної сенситизації – рівень BDNF в сироватці крові – було встановлено, що у хворих на РА рівень BDNF був вищим у 2,3 рази порівняно із групою контролю, та більш суттєве його підвищення зафіксовано у групах пацієнтів, де РА поєднувався з ФМ. Так, якщо вміст BDNF в сироватці крові хворих на ізольований РА становив $16,8 \pm 10,8$ нг/мл, то у хворих з РАФМ цей показник був на рівні $44,8 \pm 17,8$, а у хворих з РАФМн – $33,7 \pm 14,5$ нг/мл. Підвищення вмісту BDNF в сироватці крові у хворих на РА супроводжувалось збільшенням клінічної важкості захворювання у зв'язку із підвищенням больового, але не запального синдрому. Про це свідчать достовірні міжгрупові відмінності за КБС та їх відсутність за КНС, величиною ШОЕ та вмістом СРБ в сироватці крові.

Оцінка прозапального ІЛ-1 β засвідчила його підвищення у хворих на РА, яке не залежало від коморбідності з ФМ. За середнім рівнем ІЛ-1 β групи хворих з ізольованим РА та РА, асоційованим із повним чи неповним синдромом ФМ, були практично репрезентативними, що було підтверджено і квартильним розподілом. Серед хворих як з низьким, так і з високим рівнем ІЛ-1 β була практично однакова кількість хворих з ФМ, тоді як розподіл хворих за рівнем BDNF засвідчив, що серед хворих із максимальним рівнем BDNF (вище 75 перцентіля) накопичувались хворі, у яких РА поєднувався з ФМ. У цій групі було 90,3% таких пацієнтів.

Кореляційний аналіз між вмістом BDNF та маркерами фіброміалгіїчності й активності РА засвідчив наявність тісного зв'язку з ШФ ($r=0,61$) КЧТ ($r=0,60$), помірної сили зв'язку з показником різниці КБС та КНС, слабкого зв'язку з DAS28 і практично відсутність кореляції з КНС. Тобто BDNF виявився тісно пов'язаним із маркерами фіброміалгіїчності, що свідчить про його можливу причетність до центральної сенситизації у хворих на РА.

За результатами ROC-аналізу вміст BDNF в сироватці крові хворих на РА виявляв високу діагностичну цінність щодо виявлення ФМ як за критеріями mACR 2010, так і за критеріями ACR 1990. Площа під кривою (AUC) становила 0,879 (95% СІ 0,811; 0,947), що свідчить про дуже добру якість моделі. Оптимальна точка відсікання, обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, становила для BDNF $>30,0$ нг/мл із чутливістю 71,7% та специфічністю 88,6%. Необхідною умовою для використання даного показника як діагностичного інструмента є присутність у хворих дифузного больового синдрому.

На наступному етапі ми оцінили, як коморбідність з ФМ впливає на ефективність стандартної терапії РА і яка ефективність включення до комплексу лікування хворих на РАФМ прегабаліну. Для цього було сформовано 3 групи хворих – 44 хворих на РА без ФМ, які отримували стандартну терапію метотрексатом, низькими дозами глюкокортикоїдів та нестероїдними протизапальними препаратами. 46 хворих з РАФМ були розподілені на 2 групи – 22 хворих отримували стандартну терапію, а решті – 24 додатково призначався ПГ в дозі 150 мг 2 рази на день. Тривалість лікування склала 12 тижнів.

Через 12 тижнів лікування нами встановлено, що на фоні стандартної терапії у хворих на РА спостерігалась позитивна динаміка клініко-лабораторних маркерів активності запального процесу: достовірно зменшилась КБС та КНС (в середньому на 23,4 та 30,7%), знизилась ШОЕ та СРБ (на 25,0 та 35,5%), достовірно зменшилась інтенсивність больового синдрому за оцінкою пацієнтом рівня болю за ВАШ (на 23%), а також знизився показник активності захворювання за оцінкою як пацієнта, так і лікаря (на 22,7 та 24,8%).

Коморбідність РА з ФМ негативно відображалась на ефективності стандартної терапії. У даної групи хворих під впливом стандартного лікування КНС вірогідно знизилась на 25,2%, тоді як КБС знизилась лише на 12,5%. Зниження активності запального процесу підтверджувалось суттєвим зменшенням ШОЕ та СРБ (на 21,5 та 39,3%). Водночас динаміка суб'єктивних маркерів (ВАШ болю та ЗОАЗП) були не суттєвими і коливались в межах 8-10%, натомість ЗОАЗЛ зменшилась вірогідно на 19,2%. Нами встановлено, що динаміка маркерів суглобового синдрому у хворих РАФМ була достовірно нижчою, ніж у хворих на ізольований РА, тоді як динаміка маркерів запального процесу була майже еквівалентною в обох групах.

Включення прегабаліну до схеми лікування істотно підвищило ефективність стандартної фармакотерапії РА за умов коморбідності з ФМ. Через 12 тижнів у хворих 3-ї групи поряд із зниженням активності запального синдрому істотно знизилась вираженість маркерів больового синдрому: КБС зменшилась на 31,1%, КНС – на 39,0%, ШОЕ та СРБ – на 32,7 та 34,2%. У хворих на РАФМ прийом прегабаліну викликав істотне зниження ВАШ болю (на 56,1%), а також вірогідне зниження ЗОАЗП (на 32,6%), що узгоджувалось із динамікою ЗОАЗЛ (32,3%). Динаміка маркерів больового синдрому у хворих 3-ї групи достовірно перевищувала таку у хворих 2-ї, а інколи і 1-ї групи.

Було встановлено, що стандартна терапія у хворих на РАФМ без прегабаліну виявила значно меншу ефективність за критеріями ACR20/50/70 (рис. 3).

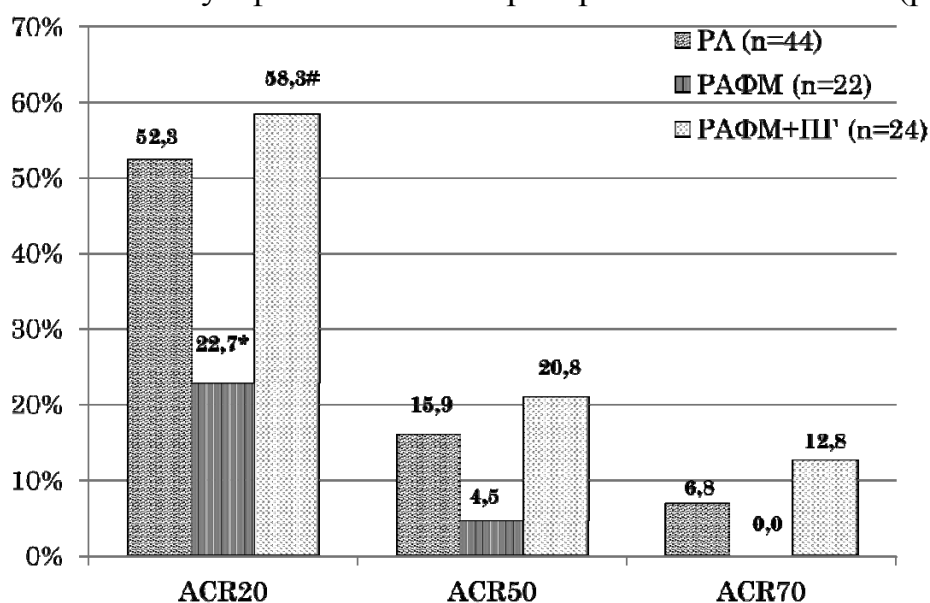


Рис. 3. Частота клінічної відповіді ACR 20/50/70 у хворих на РА та РАФМ під впливом різних варіантів лікування.

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно групи РА, # - $p < 0,05$ відносно групи РАФМ.

Респондерів за ACR20 серед цих хворих було лише 22,7% проти 52,3% у хворих з РА без ФМ. Призначення прегабаліну до стандартної терапії виявило значний позитивний вплив – у цій групі кількість респондерів сягала 58%, що достовірно перевищувало значення цього показника у хворих, яким не призначався прегабалін. Вищою була ефективність терапії в цій групі і за критеріями ACR50 та ACR70.

Особливо чутливими щодо призначення ПГ виявились маркери центральної сенситизації та ШФ в цілому. Значення цих показників знижувались майже на третину, тоді як під впливом стандартної терапії вони не зазнавали суттєвих змін.

Щодо лабораторного маркера центральної сенситизації (рівня BDNF), то прегабалін забезпечував значне його зниження, не впливаючи на рівень ІЛ-1 β .

Аналіз засвідчив, що рівень BDNF є досить чутливим маркером резистентності до лікування, оскільки серед респондерів хворих із рівнем BDNF \geq 30 нг/мл було лише 21,4%, тоді як серед хворих, що неадекватно відповідали на лікування, було втричі більше (60,4%).

Таким чином, ФМ є частим коморбідним станом у хворих на РА, який суттєво модифікує перебіг основного захворювання та результати стандартної терапії, слугуючи маркером резистентності. BDNF є чутливим маркером центральної сенситизації, фіброміалгії та резистентності до лікування у хворих на РА, а включення до комплексу лікування хворих на РА з ФМ прегабаліну дозволяє суттєво підвищити ефективність фармакотерапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано результати, що є вирішенням актуального завдання сучасної ревматології, яке полягає у встановленні особливостей перебігу ревматоїдного артриту за умов його поєднання з фіброміалгією, розробці сучасної діагностичної тактики та оптимізації лікування хворих із використанням прегабаліну в поєднанні з протизапальною та хворобомодифікуючою терапією.

1. В українській когорті хворих (подільська популяція) на РА жінок поширеність фіброміалгії становила 24,0% за критеріями ACR1990 та 36,8% за модифікованими критеріями mACR2010. Критерії mACR 2010 дозволяють ідентифікувати ФМ у хворих на РА з чутливістю 93,8% та специфічністю 82,8%. Між кількістю чутливих точок та ШФ виявляється прямий кореляційний зв'язок ($r=0,79$, $p<0,01$).

2. ФМ суттєво модифікує клінічну маніфестацію РА – імітує високу активність захворювання за рахунок більшої кількості болючих суглобів ($12,7\pm 2,6$ проти $7,4\pm 2,6$ у хворих на ізольований РА) та завищеного показника ЗОАЗП ($63,0\pm 12,5$ проти $36,1\pm 11,2$), які є розрахунковими показниками активності РА за DAS28 та CDAI. Встановлено тісні кореляційні зв'язки між маркерами ФМ (КЧТ та ШФ). Не виявлено кореляції між маркерами ФМ - тривалістю РА та віком хворих. У хворих на РАФМ рідше виявляється РФ та антитіла до ЦЦП.

3. У хворих на РА погіршення сумарної фізичної та психологічної складової якості життя за SF36 (PCS, MCS) достовірно асоціювалось із підвищенням показників ШФ ($r = 0,427$ та $0,384$, $p<0,01$). Синдром ФМ є вагомим детермінантом

погіршення функціональної здатності, розладів сну, когнітивних функцій та депресії у хворих на РА (OR = 2,95; 3,47; 3,49; 2,72 відповідно).

4. У хворих на РА рееструються підвищені рівні в сироватці крові BDNF (в 2,26 рази) та ІЛ-1 β (в 1,95 рази). Підвищення сироваткового BDNF тісно асоціюється із маркерами ФМ – кількістю позитивних чутливих точок, поширеністю дифузного больового синдрому, психологічними розладами, зниженням когнітивних функцій, інсомнією та депресією ($r=0,596$; $0,591$; $0,372$; $0,348$, $p<0,01$), але не корелює з активністю запального процесу. Рівень у крові ІЛ-1 β корелює із маркерами активності запального процесу ($r> 0,45$, $p<0,01$) і не корелює з маркерами ФМ.

5. Коморбідність з ФМ у хворих на РА та високий вміст у крові BDNF є незалежними предикторами недостатньої клінічної відповіді на лікування. Через 12 тижнів лікування респондерів за критеріями ACR20 серед хворих на ізольований РА було 52,3%, а серед хворих на РАФМ – 22,7% (OR = 3,48; 95% CI 1,13; 10,7). Серед хворих із вихідним рівнем BDNF > 30 нг/мл виявлялось 60,4% нереспондерів та лише 21,4% респондерів ACR20 ($p<0,01$).

6. Включення до комплексу лікування хворих на РА з ФМ прегабаліну в дозі 150 мг 2 рази на добу упродовж 12 тижнів достовірно підвищувало ефективність терапії – збільшувало досягнення за критеріями ACR20 (OR=4,39; 95% CI 1,27; 15,3), суттєво знижувало вираженість больового синдрому за ВАШ (на $56,1\pm 13,5\%$) та значення ШФ ($31,0\pm 16,8\%$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на РА з наявністю дифузного больового синдрому слід визначати різницю між КБС та КНС, і значення цього показника ≥ 7 з чутливістю 60% та специфічністю 89,5% вказує на коморбідність з ФМ.

2. Визначення вмісту BDNF в сироватці крові є доцільним для підвищення ефективності діагностики неповного синдрому ФМ у хворих на РА. Сироватковий рівень BDNF > 30 нг/мл є маркером центральної сенситизації та предиктором неадекватної відповіді на лікування.

3. За умов коморбідності РА з ФМ до комплексу лікування доцільно включити прегабалін в дозі 150 мг 2 рази на добу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Перебетюк Л.С. Фіброміалгія як чинник модифікації клінічного перебігу ревматоїдного артрити / Л.С. Перебетюк // Львівський клінічний вісник. – 2015. – № 2 (10) – 3 (11). – С. 15-20.

2. Перебетюк Л.С. Поширеність та клінічні особливості фіброміалгії за критеріями ACR1990, mACR2010 та шкалою SIQR в українській когорті хворих на ревматоїдний артрит / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 3 (61). – С. 40-45 (Дисертантом самостійно проведено огляд літературних джерел, здійснено обстеження та курацію хворих, підготовка до друку здійснена разом із співавтором).

3. Перебетюк Л.С. Якість життя та психологічні розлади у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з фіброміалгією / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук // ScienceRise. – 2015. – № 10/3 (15), Ч. 1. – С. 70-76 (*Дисертантом виконано обстеження груп хворих, аналіз отриманих результатів та статистична обробка матеріалу, підготовка до друку*).

4. Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну 1 β у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з фіброміалгією / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук, Н.В. Заїчко, О.І. Остапчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – № 2, Т. 19. – С. 385-390 (*Дисертантом самостійно проводились первинні і повторні огляди пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих результатів і разом із співавторами узагальнення отриманих даних та написання статті*).

5. Перебетюк Л.С. Вплив прегабаліну на ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит, асоційований із фіброміалгією / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 4 (62). – С. 25-29 (*Дисертантом самостійно проведено клінічне обстеження хворих, аналіз отриманих результатів та їх узагальнення, разом із співавтором статистична обробка матеріалу та підготовка статті до друку*).

6. Перебетюк Л.С. Чутливість та специфічність модифікованих діагностичних критерій фіброміалгії Американської колегії ревматологів 2010 / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3 (53). – С. 145 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, проведено огляд пацієнтів, оформлено тези до друку*).

7. Перебетюк Л.С. Поширеність синдрому фіброміалгії у хворих на ревматоїдний артрит / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук, В.М. Хоменко, О.І. Остапчук, В.І. Павлішина // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції. – Вінниця, 2014. – С. 62-63 (*Дисертантом виконано обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу, написання тез*).

8. Перебетюк Л.С. Вплив прегабаліну на больовий синдром у хворих на ревматоїдний артрит при його коморбідності з фіброміалгією / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук, В.М. Хоменко // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії. Матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Вінниця, 2015. – С. 199-200 (*Дисертантом самостійно проводились первинні та повторні огляди пацієнтів, аналіз та статистична обробка матеріалів, написання тез*).

9. Перебетюк Л.С. Частота та вираженість когнітивних та депресивних розладів у хворих на ревматоїдний артрит та за умов його поєднання з фіброміалгією / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук // Ліки України. – 2015. – № 2 (23). – С. 16 (*Дисертантом проводилось порівняння, узагальнення отриманих даних, написання тез*).

10. Перебетюк Л.С. Якість сну у хворих на ревматоїдний артрит та ревматоїдний артрит з супутньою фіброміалгією / Л.С. Перебетюк // ХИСТ (Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених). – 2015. – Вип. 17. – С. 161.

11. Перебетюк Л.С. Синдром депресії у хворих на ревматоїдний артрит за умов коморбідності з фіброміалгією / Л.С. Перебетюк, М.А. Станіславчук // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції. – Вінниця, 2015. – С. 95-96 (*Дисертантом особисто здійснено обстеження пацієнтів, аналіз одержаних результатів, підготовка тез*).

12. Perebetyuk L. Fibromyalgia mimics high disease activity in patients with rheumatoid arthritis / Perebetyuk L., Stanislavchuk M. // Annual European Congress of Rheumatology Rome, Italy, 10-13 June 2015. Ann. Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74 (Suppl 2). – P. 250 (*Дисертантом проаналізовано літературні джерела, здійснено обстеження хворих та разом із співавтором проведено оцінку одержаних результатів та написання тез*).

АНОТАЦІЯ

Перебетюк Л.С. Клінічні особливості та лікувальна тактика при ревматоїдному артриті за умов його поєднання з фіброміалгією. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю – 14.01.12 – ревматологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, 2016.

Дисертацію присвячено підвищенню ефективності діагностики та лікування РА при поєднанні з ФМ шляхом встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання, маркерів центральної сенситизації предикторів резистентності до фармакотерапії та включення до комплексу лікування прегабаліну.

Встановлено, що ФМ є поширеним коморбідним станом серед хворих на РА, який може модифікувати перебіг РА та погіршувати клінічну відповідь на лікування. Коморбідність з ФМ імітує вищу активність захворювання шляхом збільшення кількості болючих суглобів та загальної оцінки пацієнтом активності захворювання. Підвищений рівень мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) в плазмі крові є маркером центральної сенситизації у хворих на РА та предиктором резистентності до лікування. Додавання до стандартної терапії прегабаліну у дозі 150 мг двічі на добу упродовж 12 тижнів значно підвищує ефективність стандартної терапії у хворих РА з ФМ.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, фіброміалгія, мозковий нейротрофічний фактор, центральна сенситизація, прегабалін.

АНОТАЦИЯ

Перебетюк Л.С. Клинические особенности и лечебная тактика при ревматоидном артрите при условии его сочетания с фибромиалгией. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.12 – ревматология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев, 2016.

Диссертация посвящена повышению эффективности диагностики и лечения РА при сочетании с ФМ, путем установления клинических особенностей течения заболевания, маркеров центральной сенситизации, предикторов резистентности к фармакотерапии и включения в комплекс лечения прегабалина.

Установлено, что ФМ является распространенным коморбидным состоянием среди больных РА, которое может модифицировать течение РА, ухудшать клинический ответ на лечение, имитировать более высокую активность заболевания за счет увеличения количества болезненных суставов, завышенной оценки активности заболевания пациентом. Согласно проведенным исследованиям среди 125 пациентов с РА женского пола, с использованием диагностических критериев ACR1990 и mACR2010 установлено у 36,8% пациентов наличие ФМ. Показано тесную корреляционную связь между критериями ACR1990 и mACR2010.

Выявлены некоторые клинические особенности РА, ассоциированного с ФМ: более высокая активность заболевания по DAS28 (СОЭ), чем у больных с изолированным РА. Высокая активность РА ($DAS28 > 5,1$) регистрировалась у 30,4% больных с изолированным РА, 86,7% больных с РАФМ и 75% больных с РАФМн. Увеличение индекса активности заболевания происходило за счет «болевого» составляющей – КБС и ООАЗП, в то время как «воспалительная» составляющая – КОС, СОЭ или СРБ не отличались в сравниваемых группах пациентов. Разница между количеством болезненных и отежных суставов у больных с РАФМ и РАФМн («КБС-КОС») была достоверно выше, чем у больных изолированным РА.

ФМ оказывала свое негативное влияние и на качество жизни больных по SF-36. В частности, как физическая, так и суммарная психологическая составляющие качества жизни у больных, где РА сочетался с ФМ, были значительно хуже, чем у больных с изолированным РА. Негативное влияние на РА с коморбидной ФМ обнаружено и при оценке качества сна, когнитивной функции и маркеров депрессии. По рентгенологической стадии, функциональным классам, системными проявлениями и возрастом пациентов достоверных различий между группами с ФМ и без не выявлено. В то же время риск ФМ оказался выше у серонегативных больных РА.

Установлен повышенный уровень BDNF в плазме крови больных РА, который коррелировал с наличием ФМ и оказался чувствительным маркером центральной сенситизации. Пациенты с РАФМ имели более высокий (в 2-2,5 раза) уровень BDNF в сыворотке крови, при этом не отличались по уровню IL-1 β от пациентов с изолированным РА.

После проведенного 12 недельного курса лечения оказалось, что добавление к стандартной терапии прегабалина значительно повышает эффективность базисной терапии у больных РА с ФМ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фибромиалгия, мозговой нейротрофический фактор, центральная сенситизация, прегабалин.

SUMMARY

Perebetyuk L.S. Clinical features and therapeutic management of rheumatoid arthritis under its combination with fibromyalgia. – In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.12 – Rheumatology. – State institution “National Scientific Centre “Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko” National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to more effective diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis in combination with fibromyalgia by distinguishing clinical features of disease, central sensitization of resistance predictors’ markers to drug therapy and inclusion of pregabalin in complex treatment. It is established that FM is a common comorbid condition among patients with rheumatoid arthritis, which can modify the course of RA and worsen the clinical response to treatment. Comorbidity with FM simulates a higher activity of disease by increasing the number of painful joints and the patient’s general assessment of the disease activity.

It is established that elevated levels of BDNF in the blood plasma are a marker of central sensitization for the patients with RA and resistance predictor to treatment.

It was shown that the addition of pregabalin 150 mg twice a day for 12 weeks to standard therapy significantly increases the effectiveness of standard therapy for the patients with RA FM.

Key words: rheumatoid arthritis, fibromyalgia, brain-derived neurotrophic factor, central sensitization, pregabalin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЦЦП	– антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду
ВАШ	– візуально-аналогова шкала
ЗОАЗЛ	– загальна оцінка активності захворювання лікарем
ЗОАЗП	– загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за ВАШ
ІЛ-1 β	– інтерлейкін-1 β
КБС	– кількість болючих суглобів
КНС	– кількість набряклих суглобів
КЧТ	– кількість чутливих точок
ПГ	– прегабалин
РА	– ревматоїдний артрит
РАФМ	– ревматоїдний артрит, асоційований з фіброміалгією
РАФМн	– ревматоїдний артрит, асоційований з неповним синдромом фіброміалгії

РФ	– ревматоїдний фактор
СРБ	– С-реактивний білок
ФМ	– фіброміалгія
ЦНС	– центральна нервова система
ЧТ	– чутливі точки
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ШФ	– шкала фіброміалгічності
ACR1990	– критерії фіброміалгії Американського коледжу ревматологів 1990 року (American College of Rheumatology 1990 Criteria of Fibromyalgia)
ACR20/50/70	– критерії ефективності лікування Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology 20/50/70)
BDNF	– мозковий нейротрофічний фактор (brain-derived neurotrophic factor)
CDAI	– клінічний індекс активності захворювання (Clinical Disease Activity Index)
DAS28	– індекс активності захворювання з урахуванням 28-ми суглобів (Disease Activity Score)
HAQ	– опитувальник оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire)
mACR2010	– модифіковані критерії фіброміалгії Американського коледжу ревматологів 2010 року (American College of Rheumatology 2010 Criteria of Fibromyalgia)
MCS	– психологічна складова здоров'я (Mental Component Summary)
MMSE	– шкала оцінки стану когнітивних функцій (Mini Mental State Examination)
PCS	– фізична складова здоров'я (Physical Component Summary)
PSQI	– індекс оцінки якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index)
QIDS-SR16	– короткий опитувальник по симптомах депресії (для самостійного заповнювання); Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report – 16)
SF-36	– опитувальник оцінки якості життя (Health Survey – 36)
SIQR	– опитувальник для виявлення симптомів фіброміалгії (Symptom Impact Questionnaire Revised)

Підписано до видання 20.07.2016 р.
Формат 60x90/16. Друк офсетний.
Умов. друк. арк. 0,9. Тираж 100 шт.

Виготовлено у ТОВ «ВІННИЦЬКА МІСЬКА ДРУКАРНЯ»
м. Вінниця, вул. Р.Скалецького, 15.
Тел.: 53-50-23, факс 53-22-93, e-mail: vmdruk@gmail.com, www.vmdruk.com
Свідоцтво про державну реєстрацію суб'єкта видавничої діяльності
серія ВЦ № 24 від 20.08.2003 р.

