

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА**

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Станіславчук Микола Адамович

Вінниця – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1 РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ФІБРОМІАЛГІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	13
1.1. Епідеміологія та клінічні особливості ревматоїдного артриту, коморбідного з фіброміалгією	14
1.2. Сучасні підходи до діагностики фіброміалгії	21
1.3. Патогенетичні аспекти центральної сенситизації та роль мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) при фіброміалгії та ревматоїдному артриті	26
1.4. Сучасні підходи до фармакотерапії ревматоїдного артриту та фіброміалгії	33
РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ	38
2.1. Критерії включення / виключення та клініко- лабораторні методи дослідження	38
2.2. Методи лікування хворих	47
2.3. Методи статистичного аналізу матеріалу	48
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ	50
3.1. Клінічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит	51
3.2. Поширеність маркерів фіброміалгії у хворих на ревматоїдний артрит за критеріями ACR 1990 та mACR 2010	54
3.3. Показники активності та особливості клінічного перебігу ревматоїдного артрити, асоційованого з фіброміалгією	66
РОЗДІЛ 4 ЗАГАЛЬНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ	84

ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ	
З ФІБРОМІАЛГІЄЮ	
4.1.	Показники загального стану здоров'я та якості життя у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності фіброміалгії 84
4.2.	Показники якості сну, депресії та когнітивних функцій у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності фіброміалгії 97
РОЗДІЛ 5	КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З ФІБРОМІАЛГІЄЮ 107
5.1.	Вміст мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β в сироватці крові у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з клініко-демографічними показниками 108
5.2.	Зв'язок сироваткового вмісту мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β з маркерами фіброміалгії у хворих на ревматоїдний артрит 115
5.3.	Діагностичне та прогностичне значення сироваткового вмісту мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β у хворих на ревматоїдний артрит 125
РОЗДІЛ 6	ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ, ТА ПРЕДИКТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ 131
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 146
ВИСНОВКИ 169	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 171	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ 172	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЦЦП	– антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду
ВАШ	– візуально-аналогова шкала
ЗОАЗЛ	– загальна оцінка активності захворювання лікарем
ЗОАЗП	– загальна оцінка активності захворювання пацієнтом
ІІ-1 β	– інтерлейкін -1 β
ІПБ	– індекс поширеності болю (Widespread Pain Index, WPI)
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
РА	– ревматоїдний артрит
РАФМ	– ревматоїдний артрит, асоційований з фіброміалгією
РАФМн	– ревматоїдний артрит, асоційований з неповним синдромом фіброміалгії
РФ	– ревматоїдний фактор
СРБ	– С-реактивний білок
ПБЧ	– поріг больової чутливості
ФМ	– фіброміалгія
ФНПа	– фактор некрозу пухлини альфа
ХМПРП	– хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати
ХМПРТ	– хворобо-модифікуюча протиревматична терапія
КБС	– кількість болючих суглобів
КНС	– кількість набряклих суглобів
КЧТ	– кількість чутливих точок
ЧТ	– чутлива точка
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ШВС	– шкала важкості симптомів (Symptom Severity Scale, SSS)
ШФ	– шкала фіброміалгічності (Fibromyalgia Symptom Scale, FS) за критеріями mACR 2010
ACR/EULAR 2010	– рекомендації Американського коледжу ревматологів і Європейської протиревматичної ліги 2010 року (American College of Rheumatology / European League Rheumatism)

ACR 1990	– 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)
BP	– інтенсивність болю (Bodily Pain)
CDAI	– клінічний індекс активності захворювання (Clinical Disease Activity Index)
95% CI	– 95% довірчий інтервал (Confidence Interval)
DAS28	– індекс активності захворювання з урахуванням 28-ми суглобів (Disease Activity Score)
FDA	– Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration)
GH	– загальний стан здоров'я (General Health)
HAQ	– опитувальник оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire)
MMSE	– шкала оцінки стану когнітивних функцій (Mini Mental State Examination)
Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	– медіана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]
MH	– психічне здоров'я (Mental Health)
MCS	– психологічна складова здоров'я (Mental Component Summary)
PSQI	– індекс оцінки якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index)
PCS	– фізична складова здоров'я (Physical Component Summary)
PF	– фізичне функціонування (Physical Functioning)
QIDS-SR16	– короткий опитувальник симптомів депресії (для самостійного заповнювання); Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report - 16)
RE	– вплив емоційного стану на функціонування (Role-Emotional)

RP	– вплив фізичного стану на функціонування (Role-Physical Functioning)
SF-36	– опитувальник оцінки якості життя (Health Survey - 36)
SF	– соціальне функціонування (Social Functioning)
SIQR	– опитувальник для виявлення симптомів фіброміалгії (Symptom Impact Questionnaire Revised)
SS	– шкала важкості симптомів (Symptom Severity Score)
VT	– життєва активність або життєздатність (Vitality)

ВСТУП

Актуальність теми. Ревматоїдний артрит (РА) – одне з найчастіших запальних захворювань суглобів, що завдає значної соціально-економічної шкоди хворим та державі в цілому [9; 115]. У різних регіонах земної кулі поширеність РА складає 0,5-7% дорослого населення, причому кількість таких хворих щорічно збільшується навіть у країнах з відносно низькою розповсюдженістю хвороби [3, 84]. За останніми даними офіційної статистики МОЗ в Україні зареєстровано 112 960 хворих на РА, з них – 49 420 осіб працездатного віку [25]. Рівень смертності хворих на РА є вдвічі вищим, ніж у загальній популяції [19; 84; 178].

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 [27].

Негативною детермінантою вираженості больового синдрому та клінічної відповіді на лікування у пацієнтів з РА може виявитись фіброміалгія (ФМ) [31; 36]. За різними даними, поширеність ФМ при РА коливається від 6,6 до 48% [28; 75] і в середньому становить близько 17%. Діагностика ФМ при РА залишається складною, оскільки базується лише на клінічних критеріях [56]. 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 [110]. Важливу роль у патогенезі центральної сенситизації відіграє мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), який синтезується ноціцепторними нейронами [110] та регулює синаптичні функції [114]. Підвищення вмісту BDNF в крові розглядають як можливий предиктор центральної сенситизації у здорових осіб та маркер

персистуючої ноціцепції в осіб із больовим синдромом [57]. 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. Тема дисертаційної роботи ухвалена на засіданні Проблемної комісії МОЗ та НАМН України від « 21» листопада 2012 року, протокол № 11/5.

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 з системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією» № держреєстрації 0107U003479 (автор – співвиконавець).

Мета 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 mACR2010.
2. Вивчити клінічні особливості РА залежно від наявності ФМ та встановити можливий зв'язок її маркерів (за критеріями ACR1990 та mACR2010) 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 фіброміалгією.
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 фіброміалгією.
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 обґрунтовано 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 з наявністю АЦЦП та РФ ($r = -0,24$; $-0,26$, $p < 0,01$).

Вперше встановлено діагностичне та прогностичне значення рівня мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та IL-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, IL-1 β). Натомість вміст IL-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 з ФМ та високий вміст BDNF в сироватці крові. Застосування нейромодулятора прегабаліну зменшує резистентність до лікування у хворих на РА, асоційований з 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 IL-1 β в сироватці крові

запропоновано клініко-діагностичний комплекс, який дозволяє підвищити ефективність діагностики центральної сенситизації у хворих на РА. Високий сироватковий рівень 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).

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. Лабораторні дослідження виконані за участю завідувача кафедри біологічної та загальної хімії д.мед.н., доц. Заїчко Н.В. на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.; №049/15 від 02.03.2015 р.). 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.

РОЗДІЛ 1

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ФІБРОМІАЛГІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ревматоїдний артрит (РА) є поширеним хронічним системним запальним захворюванням, що асоціюється з персистуючим больовим синдромом. Ключовою причиною болю при РА є синовіт, однак не всі хворі відповідають на протизапальну терапію адекватним зменшенням больового синдрому. Цей феномен може пояснюватись наявністю у хворих на РА незапального болю, який асоціюється з супутньою патологією і реалізується через інші, переважно центральні, механізми [28; 36; 136]. Досить часто (в середньому в 10-20% випадків) у хворих на РА поряд із суглобовим болем виявляється розповсюджений (несуглобовий) біль, порушення настрою та втомлюваність – симптомокомплекс, характерний для фіброміалгії (ФМ) [28; 36; 111; 136]. Як відомо, ФМ є хронічним захворюванням із дифузним м'язово-скелетним болем, наявністю «больових точок» (tender points), депресією, порушенням сну, ранковою скутістю і втомою, що виникають без видимих причин [6; 12; 18; 20; 74; 190]. Ключову роль у патогенезі ФМ відіграють механізми центральної сенситизації, не пов'язані із ураженням чи запаленням периферійних органів та тканин.

Клінічні та етіопатогенетичні взаємозв'язки між ФМ та РА сьогодні привертають особливу увагу. В англomовній літературі для характеристики ФМ, асоційованої з РА, застосовують такі терміни, як: «*fibromyalgianess*», «*fibromyalgia-like syndrome*», «*polysymptomatic distress*» «*fibromyalgic RA*» та вторинна ФМ [28; 81; 136; 186]. Результати досліджень останніх років все частіше вказують на те, що РА та ФМ є коморбідними станами із «мімікрією» больового та психосоматичного синдромів. ФМ вважають додатковим чинником посилення болю, підвищення фізичної, соціальної та емоційної дизадаптації, фактором зниження порогу больової чутливості (ПБЧ) при РА [28; 36]. Коморбідність РА з ФМ вимагає комбінованого призначення

хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП), але бажаний ефект часто не досягається [31]. Діагностика ФМ при РА залишається складною, оскільки специфічних інструментальних чи лабораторних тестів для підтвердження «фіброміалгії» не існує [56]. Вказане диктує необхідність модифікованого підходу до діагностики та лікування РА, асоційованого з ФМ, між іншим, ця проблема залишається далекою від вирішення в усьому світі і в Україні, зокрема.

1.1. Епідеміологія та клінічні особливості ревматоїдного артриту, коморбідного з фіброміалгією

Поширеність РА в загальній популяції становить близько 0,5-1,0%, зокрема в Європі та Північній Америці – 1-2%, а в Україні – 0,4% [10; 84; 155]. РА реєструється у всіх регіонах світу, поширеність хвороби збільшується з віком (пік припадає на 30-50 років), майже втричі частіше зустрічається у жінок.

За останніми даними офіційної статистики МОЗ, в Україні зареєстровано 112 960 хворих на РА, з них – 49 420 осіб працездатного віку [25]. Практично кожен третій хворий на РА стає інвалідом протягом перших трьох років від початку хвороби (близько 27% осіб), а через 8-10 років інвалідизація сягає 85%. Рівень смертності хворих на РА є вдвічі вищим, ніж у загальній популяції [19; 84; 178]. РА становить значну соціально-економічну проблему в усіх країнах світу, а пов'язані з суглобовими захворюваннями загальні витрати складають близько 200 біліонів доларів за рік [115].

Негативною детермінантою якості життя, функціональної активності та ефективності лікування пацієнтів з РА є коморбідні стани, середня кількість яких у одного хворого становить близько 1,6 [84; 120]. У структурі коморбідності та смертності РА перше місце традиційно посідають кардіоваскулярні захворювання [84]. За результатами дослідження української когорти хворих на РА (n= 402), супутню патологію відмічали у 58,7% хворих, в

тому числі серцево-судинну патологію – у 27,1%; у 25% осіб одночасно реєструвалось декілька коморбідних станів [27]. До найбільш частих коморбідних станів у хворих на РА відносять артеріальну гіпертензію, виразку шлунку та дванадцятипалої кишки, патологію щитоподібної залози, цукровий діабет, депресію, захворювання органів дихання [27; 84]. У той же час роль ФМ в структурі коморбідності РА залишається не визначеною.

Поширеність ФМ серед дорослих осіб у середньому становить 2-3% (за винятком китайської популяції – 0,05%), із превалюванням осіб жіночої статі та піковим віком 55-64 роки [74]. В Україні поширеність ФМ становить близько 4%, однак діагностується це захворювання вкрай рідко [20; 21].

Частота ФМ серед хворих із хронічним больовим синдромом внаслідок ревматологічних захворювань є більш високою: при РА – 15,4 (12,2-19,8)%; при системному червоному вовчаку (СЧВ) – 16,2 (5,0-25,3)%; при анкілозивному спондиліті (у жінок) – 30,4 (10,8-50,0)%; при остеоартрозі – 11% [190]. За іншими даними, ФМ виявляється приблизно у 25% хворих на РА, 30% хворих на СЧВ та у 50% хворих з первинним синдромом Шегрена [56]. При обстеженні когорти з 835 пацієнтів з ревматологічними захворюваннями частота ФМ становила 11-30%, в тому числі при РА – 6,6%; СЧВ – 13,4%; анкілозуючому спондиліті – 12,6%; остеоартриті – 10,1%; синдромі Шегрена – 12%; васкуліті – 25% [75]. В Індії при обстеженні 200 пацієнтів з РА та 200 осіб групи контролю ФМ було виявлено у 15% та 2,5% випадків відповідно [78]. Як свідчить більшість досліджень, РА поєднується з синдромом ФМ в 14-17% випадків і має певні клінічні особливості (табл. 1.1). Діагностика ФМ за умов РА є особливо складною і ґрунтується, в першу чергу, на виявленні хронічного дифузного болю, оскільки складно об'єктивно оцінити такий діагностичний критерій як кількість болючих специфічних чутливих точок ≥ 11 (з 18) у хворих з імунзапальним суглобовим синдромом [43]. Між іншим, характерний для ФМ симптомокомплекс настільки поширений серед хворих на РА, що постає питання про «фіброміалгічний» фенотип захворювання із особливостями діагностики та лікування.

Поширеність фіброміалгії у хворих на ревматоїдний артрит (РАФМ)

Дослідження	Кількість хворих на РА (n; стать)	Поширеність РАФМ, % (n)	Клінічні особливості РАФМ порівняно з ізольованим РА
Naranjo A. et al., 2002	386 (ж – 292)	14,8% (57)	> % жінок, > HAQ, > частота комбінування ХМПРП
Wolfe F., Michaud K., 2004*	11866	17,1% (1731)	> важкість клінічних симптомів, > частота госпіталізацій, > HAQ, SF-36, EuroQol
Ranzolin A. et al., 2009	270 (ж – 228)	13,4%	> % жінок; > DAS28, > HAQ та SF-36
Dhir V. et al., 2009	200	15%	> DAS28, > КБС та КНС, > біль та втома, = якість життя
Lee Y.C. et al., 2009	59 (ж)	15 осіб	>СРБ, < ПБЧ
Pollard L.C. et al., 2010	2 когорти – 105 (ж-80, ч-25) та 100 (ж-77, ч-23) осіб	12-17%	> DAS28, > CDAI, > біль, втома, HAQ, < функціональна активність
Zammurad S. et al., 2013	138 (ж – 92%)	22,4% (31)	> % жінок, > DAS28
Abbasi L., Haidri F.R., 2014	120	25,83% (31)	> DAS28, > частота комбінування ХМПРП
Haliloglu S. et al., 2014	197	6,6%	асоціація з жіночою статтю, активністю РА
Joharatnam N. et al., 2015*	50 (ж – 76%)	48%	> DAS28-P, < ПБЧ; гірше психічне здоров'я

Примітка. ФМ встановлювали за критеріями ACR1990 (*– дослідження, в яких використані інші критерії ФМ та/або критерії ACR 2010); КБС – кількість болючих суглобів, КНС – кількість набряклих суглобів; ч – чоловіки, ж – жінки.

У 2004 році Wolfe F., Michaud K. проаналізували особливості РА, коморбідного з ФМ (РАФМ), на основі обстеження загальної когорти 11866 пацієнтів з РА [187]. ФМ була діагностована за допомогою Regional Pain Scale

(RPS ≥ 8) та візуально-аналогової шкали втоми (VAS ≥ 6). У порівнянні з хворими на РА без ФМ пацієнти з РАФМ мали вищу частоту госпіталізацій та більшу тривалість лікування у зв'язку з головними коморбідними станами – артеріальною гіпертензією, серцево-судинною патологією, діабетом та депресією; в 3,3 рази частіше ставали непрацездатними (54,5% порівняно з 26,4%), більшість піддавалась тотальній заміні суглобу (14% проти 11,2%); загальні витрати на лікування були вищими (6477 порівняно з 4687 доларами). Хворі на РАФМ мали більш важкі симптоми за різними шкалами – НАQ, шкалою болю, SF-36 (фізикальний та ментальний компоненти), якістю життя за EuroQol [187]. Крім того, пацієнти з РАФМ мали гірші соціодемографічні показники: – була більша частка неодружених та розлучених, менша кількість осіб закінчила коледж та вищу школу чи мала дохід на 185% вищий за рівень бідності (США) [187]. В подальшому для ідентифікації хворих на РА з полісимптоматичним дистрес-синдромом (втомлювальність, соматичні симптоми, когнітивні порушення, розлади сну, зниження ПБЧ тощо) був застосований термін «фіброміалгічність» (*fibromyalgianess*) [186]. Автори показали, що «фіброміалгічність» можна оцінити за шкалою інтенсивності симптомів – Symptom Intensity (SI) scale, яка включає оцінку кількості несуглобових болісних точок та візуально-аналогову шкалу втоми. Середнє значення показника шкали SI в когорті з 23622 пацієнтів з РА становило 3,75, в той час як у хворих на РА з ФМ – 7,25 (92 персентиль) [186].

Золотим стандартом визначення активності РА є DAS28 (ACR/EULAR, 2010). Однак висловлюється думка, що DAS28 не завжди відображає справжню активність РА у хворих з «фіброміалгічним» варіантом захворювання, а дещо перебільшує її [36; 81; 141; 186]. У роботі Ranzolin et al. було показано, що високий показник DAS28 ($\geq 5,1$) превалює серед хворих на РАФМ [36]. Більш високі показники DAS28 у хворих на РАФМ ($5,3 \pm 1,5$), ніж у хворих на РА ($3,9 \pm 1,2$) були засвідчені і в інших дослідженнях [191].

Pollard et al. (2010) запропонували для виявлення «фіброміалгічного» варіанту РА оцінювати різницю між кількістю болючих суглобів (КБС) та

кількістю набряклих суглобів (КНС). Показник (КБС-КНС) ≥ 7 виявляв високу чутливість (83%) та специфічність (80%) як предиктор наявності ≥ 11 специфічних чутливих точок у пацієнтів з РА [81]. Під час аналізу активності РА за критерієм «кількість болючих, набряклих суглобів ≥ 3 , ШОЕ ≥ 28 мм/год» не було виявлено суттєвої різниці між хворими з ФМ та без ФМ (OR 1,75; 95%CI 0,72-4,3). Водночас DAS-28 $\geq 5,1$ був виявлений у 79% пацієнтів з «фіброміалгічним» РА і у 20% інших пацієнтів з РА [81]. Автори звертають увагу, що лікування та контроль за його ефективністю у хворих на РА з варіантом «КБС значно перебільшує КНС» повинно відрізнятись від хворих із варіантом «КБС відповідає КНС», однак це питання поки що залишається відкритим.

За даними Naranjo A. (2002), серед хворих на РАФМ вище відсоток жінок, гірші показники HAQ, більша частота прийому декількох ХМПРП, ніж у хворих на РА [76]. Водночас не виявлено суттєвих відмінностей за позасуглобовими маніфестаціями (серозитом, пневмонітом, синдромом Шегрена), ревматоїдними вузликами та ревматоїдним фактором між пацієнтами з РАФМ та з ізольованим РА [76]. В дослідженні Ranzolin *et al.* також було показано, що серед хворих на РАФМ частка жінок є вищою, більший середній вік, вищий функціональний клас, більша тривалість ранкової скрутості, ніж у хворих на ізольований РА [36].

У дослідженні Dhir V. (2009) показано, що хворі на РА з ФМ мають вищу активність за DAS28, більшу кількість болісних та набряклих суглобів, гірші показники якості життя, але не відрізняються за віком, статевим розподілом, прийомом хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП) та глюкокортикоїдів порівняно із хворими на РА без ФМ [78]. За іншими даними, частка осіб, що отримували комбіновану терапію ХМПРП, серед хворих на РАФМ була вищою і становила 61,3%, в той час як серед хворих на РА – 42,7% [31].

За результатами обстеження 59 жінок, хворих на РА, було виявлено 15 осіб з ≥ 11 больовими точками, у яких ПБЧ був значно нижчим, а рівень СРБ –

достовірно вищим, ніж у хворих на РА з кількістю больових точок < 11 [171]. У загальній когорті хворих на РА не виявлено зв'язку між СРБ та ПБЧ, однак КБС обернено корелювала з ПБЧ в усіх чутливих точках, також зі зниженням ПБЧ асоціювались порушення сну [171].

У 50 хворих на РА визначали ПБЧ в трьох точках (коліно, велика гомілкорова кістка, грудино), DAS28, наявність ФМ та стан психічного здоров'я. Виявилось, що в загальній когорті хворих на РА зниження ПБЧ (в точках, розташованих як поряд із суглобами, так і дистантно) асоціювалось із сильним болем, високим DAS28 та погіршенням психічного здоров'я; класифікаційні критерії ФМ (ACR 2010) були виявлені у 48% пацієнтів [28].

У хворих на РА симптоми ФМ, чутливість до болю, погіршення психічного здоров'я були пов'язані зі збільшенням DAS28, однак у частини пацієнтів високі показники активності захворювання були зумовлені больовим синдромом, а не активністю запального процесу, і протизапальна терапія не завжди викликала регрес больового синдрому [28].

У когорті з 1910 пацієнтів з раннім РА було виявлено 34% респондентів з хронічним дифузним болем, 46% – з хронічним регіональним болем та 20% – без хронічного болю [32]. У групі пацієнтів з хронічним дифузним болем переважали жінки, у яких виявлялись вищі показники КБС та КНС. У продовж 5 років спостережень реєструвались більш високі показники DAS28, візуально-аналогової шкали (ВАШ) болю, ВАШ загального здоров'я та HAQ в групі хворих на РА з хронічним дифузним болем у порівнянні з іншими групами, хоча за КНС, ШОЕ та СРБ міжгрупових відмінностей не виявлено. Через 2 місяці в групі хворих із хронічним дифузним болем було зареєстровано частіше вживання преднізолону, ніж у хворих із регіональним болем, хоча прийом ХМПРП був еквівалентним [32].

В дослідженні CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) в когорті 1487 хворих з раннім запальним артритом частота ФМ становила 3,58-6,77 випадків на 100 пацієнто-років і була вищою у перші 12 місяців після встановлення діагнозу артриту. Сильний біль (HR 2,01; 95% CI 1,17-3,46) та порушення

психічного здоров'я (HR 1,99; 95% CI 1,09-3,62) були предикторами ризику ФМ [99].

У великій когорті хворих на РА (9739 осіб) було проведено дослідження частоти та предикторів розвитку ФМ упродовж 42591 пацієнто-років (що в середньому відповідає тривалості дослідження 4,4 роки). У дослідженні не брали участь пацієнти зі встановленою ФМ та високим рівнем її симптомів (fibromyalgians score >10) [165]. При останньому обстеженні критерії ФМ (ACR 2010) були виявлені у 7,4% хворих на РА (із схожою частотою у чоловіків та жінок – 7,0 та 8,1%), хоча на певних етапах спостерігалось близько 19,8% осіб з критеріями ФМ, за цих умов захворюваність на ФМ становила 5,3 (95% CI 5,1; 5,6) на 100 пацієнто-років. Показано, що множинні взаємопов'язані чинники, які включають соціальну дизадаптацію, психологічний дистрес, коморбідність, важкість РА, НАQ, втомлюваність та інші «фіброміалгічні» складові, є предикторами розвитку ФМ [165]. Результати цього дослідження, і особливо висловлена наприкінці думка Wolfe *et al.* щодо «плинності» симптомів ФМ у хворих на РА викликали дискусію в науковій літературі [143]. Rasker JJ. порівняв проблему ФМ при РА з «джином, що звільнили з пляшки», який може підвищити ризик необґрунтованого прийому антидепресантів та анальгетиків у зв'язку із гіпердіагностикою «фіброміалгічності», відвернути увагу від лікування основного захворювання, перебільшуючи значення коморбідності [143]. За даними мультицентрового дослідження, в яке увійшло 427 пацієнтів (418 жінок, 9 чоловіків) з середньою тривалістю захворювання 8,5 років, було показано, що 57 (13,3%) хворих мали помилковий діагноз ФМ у зв'язку із іншими м'язово-скелетними захворюваннями, у решти 370 хворих діагноз ФМ був коректним і підтвердженим на основі Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) та Fibromyalgia Assessment Status (FAS) [122].

Слід відзначити, що серед пацієнтів з РА трапляються не лише особи із гіперсенситизацією (підвищеною відповіддю на больовий стимул) та алодінією (больовою відповіддю на не больовий стимул), а й хворі з високим ПБЧ. Ще в 1973 році був описаний «*typus robustus*» – хворі на РА, переважно чоловічої

статі, що мають високу толерантність до болю, зберігають високу фізичну активність та працездатність, не вживають знеболювальних засобів, незважаючи на наявність суглобової деструкції, високого ШОЕ, прогностично несприятливих симптомів РА [148]. Цілком очевидно, що показники шкали фіброміалгії в таких пацієнтів будуть найнижчими незважаючи на показники DAS28 [186].

В одному із досліджень хворі на РА були розподілені на 4 групи залежно від кількості специфічних чутливих точок: 0; 1-5; 6-10; ≥ 11 [181]. З 196 хворих на РА (70% жінок) у 15% осіб було зареєстровано ≥ 11 точок, у 12% – 6-10, у 30% – 1-5 та у 43% – 0. Виявилось, що кількість чутливих точок, навіть якщо не досягався діагностичний критерій ФМ, достовірно відображалась на величині DAS28, при цьому найменш об'єктивними його складовими виявились КБС та ВАШ [181].

Таким чином, синдром ФМ є досить поширеним у хворих на РА і суттєво модифікує перебіг основного захворювання, що детермінує потребу в удосконаленні методів контролю за перебігом та ефективністю лікування РАФМ.

1.2. Сучасні підходи до діагностики фіброміалгії

Діагностика ФМ ґрунтується на клінічній оцінці інтенсивності та кількості різних симптомів за допомогою опитувальників та анкет, оскільки чутливих та специфічних лабораторних та інструментальних маркерів і досі не знайдено. Симптоми ФМ надзвичайно різноманітні, але головним вважається хронічний дифузний біль, не зумовлений органічною патологією скелетно-м'язової системи, що турбує хворого не менше трьох місяців. Біль розповсюджується по всьому тілу – вище та нижче талії, що описується пацієнтами як «біль у всіх м'язах», «все болить», інколи відзначається біль та припухлість у суглобах [6; 12; 18; 20; 74; 190]. Як відомо, для ФМ характерний

гендерний диморфізм – у жінок вища інтенсивність болю, нижче поріг больової чутливості (ПБЧ) та більш виражені прояви депресії, ніж у чоловіків [85].

Біль при ФМ є одноманітним, зазвичай посилюється при емоційних, психічних та фізичних навантаженнях, зменшується в стані спокою, після прийому ванни, масажу, відпочинку, сну. Також хворі можуть скаржитись на парестезії, оніміння, поколювання, «повзання мурашок» по шкірі. У структурі захворювання важливе місце посідають психопатологічні симптоми: втома, безсоння, депресивний стан, синдром «неспокійних ніг», ранкова скутість, порушення пам'яті та уваги, тривожність, гіпервентиляційний синдром, дратівливість, плаксивість, астенія [6; 18; 20; 74; 190]. Також у хворих на ФМ, окрім власне алгічних компонентів, виявляється велика кількість поліорганных функціональних порушень, які, однак, не корелюють із вираженістю больового синдрому за ВАШ [26]. При фізикальному обстеженні у пацієнтів з ФМ виявляється болючість у так званих «*tender points*» – специфічних чутливих (болючих) точках, яка виникає при натисканні на них з силою 4 кг/см² (до ефекту побіління нігтьового ложа дослідника).

У 1990 році Американським коледжем ревматологів були розроблені критерії ACR 1990 для ФМ, які упродовж 20 років залишались золотим стандартом її діагностики [164]. За критеріями ACR 1990 визначено 18 (9 пар) специфічних чутливих точок, болючість щонайменше в 11 з них свідчить про наявність ФМ за умов присутності дифузного болю протягом трьох місяців.

Багаторічний досвід використання критеріїв ACR 1990 для діагностики ФМ показав, що вони мають деякі недоліки. За результатами мультицентрового дослідження F. Wolfe et al. (2010), при обстеженні когорти з 829 осіб з ФМ було виявлено 25% хворих, у яких прояви ФМ не відповідали критеріям ACR 1990 [163]. Проблему становив і той факт, що лікарі первинної ланки часто неправильно проводили пальпацію специфічних чутливих точок. Крім того, у частини осіб з ФМ не виявлялось мінімально необхідної кількості чутливих точок, у зв'язку з чим більша увага приділялась неспецифічним симптомам ФМ, а саме: порушенню сну, втомлюваності, когнітивним порушенням та ін. З

метою відмови від оцінки кількості болючих точок у 2010 році діагностичні критерії ФМ були переглянуті та модифіковані. Попередні критерії ACR 2010 ґрунтувались на визначенні двох інтегральних показників – індексу поширеності болю (WPI = Widespread Pain Index) та шкали важкості симптомів (SSS= Symptom Severity Scale) [163].

Для визначення індексу WPI потрібно встановити наявність болю в 19 ділянках специфічної локалізації упродовж останнього тижня (7 діб). Наявність болю в кожній із ділянок додає 1 бал в оцінку WPI, отже, загальний бал може становити від 0 (відсутність больових ділянок) до 19 (біль в усіх ділянках).

Показник шкали SSS складається з двох частин: 1) встановлення наявності та важкості трьох симптомів за останні 7 днів – втоми; розбитість вранці; когнітивні порушення. Кожний із симптомів оцінюється в балах від 0 (немає) до 3 (важкі, постійні), і далі визначається їх загальна сума (0-9); 2) загальна присутність соматичних симптомів (із 41 вказаного в переліку), яка оцінюється в балах від 0 (немає) до 3 (велика кількість). Отже, загальний показник шкали SSS (сума обох частин) може становити від 0 до 12 балів. Про наявність ФМ за критеріями ACR 2010 свідчать такі результати:

(WPI $\geq$ 7/19 + SS $\geq$ 5/12) або (WPI 3-6/19 + SS $\geq$ 9/12).

Критерії ACR 2010 виявились дещо громіздкими, і в 2011 році з'явилися модифіковані критерії (mACR 2010) із інтегральною шкалою оцінки важкості симптомів ФМ – Fibromyalgia Symptom scale (FS), або шкала фіброміалгічності (*fibromyalgianess scale*) [73]. Шкала FS була створена на основі шкал ACR 2010, але з певними модифікаціями. Шкала WPI була внесена без змін із оцінкою 0-19 балів (залежно від кількості специфічних болючих ділянок). У шкалі SS була скоректована її складова, яка характеризувала соматичні симптоми. Перелік із багатьох окремих симптомів був замінений на три основних: 1) біль чи спазми внизу живота; 2) депресія; 3) головний біль, що турбували пацієнта упродовж останніх 6 місяців, із додаванням 1 бала за кожний (загальна кількість 0-3). Показник шкали симптомів ФМ (FS) розраховувався як сума показників WPI (0-19) та SS (0-12) і дорівнював 0-31 бали відповідно.

Модифіковані критерії mACR 2010 були апробовані у 729 пацієнтів з ФМ, 845 пацієнтів з остеоартрозом, 439 пацієнтів з СВЧ, 5210 пацієнтів з РА і підтвердили свою валідність [73]. Показник шкали симптомів ФМ (FS) ≥ 13 виявився найкращою точкою відсічки, яка дозволяє розподілити пацієнтів «розповсюджений біль + » та «розповсюджений біль – » в 93,0% випадків із чутливістю 96,6% та специфічністю 91,8% при популяційному дослідженні. Модифіковані критерії mACR 2010 дозволили ідентифікувати ФМ у 60% необстежених раніше осіб та в пацієнтів із ревматологічними захворюваннями – 21,1% з РА, 16,8% – з остеоартрозом та 36,7% – з СЧВ.

Нові критерії mACR 2010 виявились простим та валідним інструментом діагностики ФМ, починаючи з етапу первинної медичної допомоги [89; 189]. На відміну від критеріїв ACR 1990, при визначенні критеріїв mACR 2010 клініцист не залучений в процес фізикального обстеження хворого, але лише інтерпретує результати анкет, заповнених хворим.

Додатковим інструментом для швидкого скринінгу ФМ є короткий опитувальник Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST), що складається з 6 питань, на які пацієнт відповідає «так» чи «ні» [134]. Питання містять опис ключових симптомів ФМ (болю у всьому тілі, безперервного дуже неприємного відчуття загальної втоми тощо), які пацієнт відчуває щонайменше останні 3 місяці. Опитувальник FiRST був апробований у проспективному мультицентровому дослідженні, що включало 162 пацієнти з хронічним болем, з них 92 пацієнти з первинною ФМ та групу хворих з хронічним дифузним болем внаслідок інших ревматологічних захворювань (РА – 32, анкілозуючий спондиліт – 25, остеоартрит – 13 осіб). «Точка відсічки» – 5 (5 «так» з 6 можливих) дозволила ідентифікувати 87,9% пацієнтів з ФМ з чутливістю 90,5% та специфічністю 85,7% [134].

У 2010 році було розроблено опитувальник FIBRO System, який містив компоненти для визначення важкості симптомів (the FIBRO Problem Scale) та оцінки ефективності лікування (the FIBRO Change Scale) із оцінюванням від 0 до 10 балів [44]. Для діагностики та диференціювання первинної ФМ та

захворювань із хронічним больовим синдромом, а саме: РА, СЧВ, великих депресивних розладів, використовують опитувальники FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), FIQR (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire), SIQR (Symptom Impact Questionnaire Revised) [83], Fibromyalgia Assessment Status (FAS) [141]. Побудовані вони за спільним принципом і часто корелюють між собою. Наприклад, опитувальник SIQR складається з трьох частин (Function, Overall, Symptoms), які дозволяють оцінити функціональну активність, загальний стан, біль та загальні симптоми із оцінкою від 0 до 100. SIQR дозволяє коректно відрізнити близько 97% пацієнтів з ФМ та 90% – з РА / СВЧ, хоча не диференціює осіб з РА від осіб з СЧВ [83]. Максимальна діагностична цінність виявлялась при показниках шкали симптомів $SIQR \geq 21$ із діагностичною чутливістю – 81%, специфічністю – 80% та коректністю розподілу – 80% [58]. Показано, що FAS достовірно корелював із показником FIQ, клінічними показниками, HAQ, тривогою, депресією, кількістю коморбідних станів, виявляв гендерні особливості ФМ [141]. У 2014 році в одному з досліджень було показано, що характерний для клінічної ФМ спектр психологічних розладів – так звана «психологічна фіброміалгічність» – представлений у практично здорових осіб із майже співставною частотою, однак інтенсивність всіх симптомів є значно меншою у порівнянні із хворими на ФМ [117].

Незважаючи на суттєві зміни в діагностиці ФМ, які відбулись в останні декілька років, питання щодо інструментальних та лабораторних критеріїв цього захворювання поки що залишається відкритим. Зокрема, застосування функціональної магнітно-резонансної томографії мозку для діагностики синдрому ФМ при РА виявилось неінформативним [63].

Таким чином, за останні декілька років арсенал шкал та індексів для діагностики ФМ істотно розширився і серед них чільне місце належить модифікованим критеріям mACR 2010. Однак ще немає достатнього досвіду застосування нових діагностичних критеріїв ФМ в епідеміологічних та клінічних дослідженнях у різних популяційних групах, у тому числі в Україні.

Крім того, залишається потреба в доповненні клінічних критеріїв ФМ інструментальними та лабораторними методами, особливо за умов її коморбідності із РА та іншими ревматологічними захворюваннями. Пошук таких критеріїв ґрунтується на вивченні патофізіологічних та молекулярних механізмів формування синдрому центральної сенситизації.

1.3. Патогенетичні аспекти центральної сенситизації та роль мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) при фіброміалгії та ревматоїдному артриті

За сучасними уявленнями, ключовим патогенетичним механізмом хронічного больового синдрому є феномен центральної сенситизації. Центральна сенситизація характеризується тим, що після тривалої периферичної ноціцепції залишається певний рівень збудження в центральних сенсорних нейронах задніх рогів спинного мозку, що підтримує біль за відсутності надалі периферійної патології [110; 188].

Центральну сенситизацію пов'язують з підвищенням активності постсинаптичних іонотропних глутаматергічних NMDA-рецепторів (N-метил-D-аспартатних рецепторів) внаслідок вивільнення нейротрансмітерів із спонтанно активованих первинних аферентних нейронів. У нормі NMDA-рецептори заблоковані іонами магнію і активуються при появі збуджуючих медіаторів – глутамату та субстанції P в синаптичній щілині. Відкривання NMDA-рецепторів веде до зростання вмісту Ca^{2+} в постсинаптичних клітинах, активації кальцій-кальмодулін-залежних та інших протеїніназ, посилення секреції субстанції P (забезпечує відчуття тривалого сильного болю) та глутамату (забезпечує відчуття болю середньої сили), що викликає трансмісію больового сигналу в головний мозок [110; 112]. У нормальних фізіологічних умовах секрецію екситаторних медіаторів контролюють ГАМК-ергічні (GABA-ергічні) та гліцинергічні інгібіторні нейрони, в той час як центральна сенситизація асоціюється зі зниженням інгібіторної дії ГАМК (γ -аміномасляна кислота) та гліцину (механізм дизінгібіції).

Важливу роль у механізмах сенситизації та гіпералгезії відіграє взаємодія нейронів із гліальними клітинами [121]. Після активації гліальні клітини вивільняють прозапальні цитокіни/хемокіни – фактор некрозу пухлин альфа (ФНП α), ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, моноцитарний хемоатрактантний протеїн; фактори росту – мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), фактор росту нервів (NGF); нейромедіатори – глутамат та субстанцію Р. За цих умов підвищується інтенсивність синаптичного передавання сигналів між нейронами першого та другого порядку у задніх рогах спинного мозку, і подразники, які в нормі спричинили б лише незначний біль, зумовлюють патологічну больову реакцію (гіпералгезію); не больові стимули викликають больову відповідь (алодінію); знижується ПБЧ.

Особливістю ФМ є те, що центральна сенситизація виникає без периферичного ушкодження і механізми її формування залишаються дискутабельними. Патофізіологічною основою ФМ вважають порушення центральних механізмів контролю ноціцепції, які ґрунтуються на нейрогормональній дисфункції та порушенні низхідного інгібіторного контролю болю (серотонінергічного / норадренергічного шляху та опіоїдергічного шляху) [110; 188]. Формування нейрогормональної дисфункції відбувається за умов дефіциту інгібіторних нейротрансмітерів (серотоніну, енкефаліну, норадреналіну та ін.) та / або надлишку екситаторних нейромедаторів (субстанції Р, глутамату, брадикініну та ін.) [121]; дисбалансом між про- та протизапальними цитокінами [180]; порушенням продукції нейротрофінів [110], що підтверджується змінами вмісту цих речовин у спинномозковій рідині та плазмі крові у хворих з ФМ.

У спинномозковій рідині хворих на первинну ФМ відмічено зниження рівнів метаболітів серотоніну, норадреналіну та дофаміну [53; 54], підвищення майже втричі вмісту субстанції Р порівняно із практично здоровими особами [68]. Рівень субстанції Р корелює з рівнем цитокінів ІЛ-6 та інсуліноподібного фактору росту-1 в спинномозковій рідині хворих на ФМ [55]. Також у хворих

на ФМ в спинномозковій рідині реєструється більш високий вміст ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-1Ra, ніж у здорових осіб та хворих на РА [71].

За результатами мета-аналізу 25 досліджень (1255 хворих на ФМ та 800 осіб контрольних груп), у пацієнтів з ФМ виявляються більш високі рівні ІЛ-1Ra, ІЛ-6 та ІЛ-8 в плазмі крові, ніж у практично здорових осіб [180]. Підвищення сироваткового вмісту ІЛ-8 та відношення ІЛ-8/ІЛ-10 асоціювалось зі збільшенням больового синдрому в пацієнтів з ФМ [13]. У пацієнтів з первинною ФМ виявлялось зниження вмісту триптофану (попередника серотоніну) в сироватці крові [38], а також сироваткового вмісту мелатоніну (у нічний період) [13].

Нейрогормональна дисфункція при ФМ може мати генетичні передумови, які детермінують розвиток центральної сенситизації під впливом тригерних чинників – вірусної інфекції (віруси Епштейн-Бар, HCV, HBV), психологічного дистресу, фізичної травми, гормональних розладів [18; 20; 92; 90]. За результатами генотипування 116 родин хворих на ФМ (Fibromyalgia Family Study) встановлено зв'язок захворювання із локусом хромосоми 17p11.2-q11.2, де розташовані два потенційних гена ФМ – ген серотонінового транспортеру (*SLC6A4*) та ген ванілоїдного рецептору *TRPV2* (transient receptor potential vanilloid 2; відповідає за деполяризацію ноціцепторних нейронів, функціонує як терморекцептор) [167]. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система та симпатична нервова система також інтегровані у розвиток нейродинамічних розладів ЦНС при ФМ [90; 92]. Поліморфізм катехол-О-метилтрансферази (Val158Met) асоціюється з дисфункцією симпатичної нервової системи та гуморальної імунної системи у хворих на ФМ [88]. Нещодавно показано зв'язок ФМ з поліморфізмом гену *MYT1L* (Myelin Transcription Factor 1 Like) [86]; гену ангіотензинконвертуючого ензиму *ACE* *I/D*, гену метилентетрагідрофолатредуктази *MTHFR C677T* [34].

При РА хронічний больовий синдром є результатом активації та сенситизації ноціцептивних шляхів медіаторами запалення [112; 188]. Ключову роль відіграють прозапальні цитокіни (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6), хемокіни, активні

форми кисню, NO, вазоактивні аміни, кініни, ейкозаноїди, АТФ та інші речовини, що продукуються лейкоцитами, ендотеліцитами, макрофагами, фібробластами, тромбоцитами та іншими клітинами в суглобових тканинах. Периферичний запальний процес може виступати тригером для включення центральних механізмів гіперчутливості, що пов'язують з індукцією ЦОГ-2 в задніх рогах спинного мозку та продукцією PGE_2 . Останній підвищує активність NMDA-рецепторів, активує неселективні іонні канали та стимулює вивільнення ключового сенситайзера – субстанції Р та інших нейротрансмітерів з пресинаптичних терміналіїв [110], що може спричиняти підвищення больової чутливості.

Свідченням мультимодальності болю при РА є те, що ефективний контроль активності запального процесу не завжди асоціюється із зменшенням больового синдрому; підвищення больової чутливості (зниження ПБЧ) відмічається не лише в навколосуглобових, а й у віддалених ділянках; гіпералгезія та алодінія виявляються як за високої, так і за низької активності захворювання [119]. Про формування нейромедаторного дисбалансу в пацієнтів з РА свідчить підвищення вмісту субстанції Р в синовіальній рідині та сироватці крові [87; 185], збільшення вмісту IL-1 β в спинномозковій рідині [71]. У пацієнтів з серопозитивним РА виявляються більш високі рівні серотоніну в плазмі крові, ніж у практично здорових осіб та пацієнтів з серонегативним РА [109].

Слід відзначити, що відмінності нейромедаторного дисбалансу при ФМ та РА виявляються переважно під час аналізу спинномозкової рідини, а не сироватки крові, при цьому спектр нейрогормональних порушень за умов РАФМ залишається не визначеним. Тому пошук чутливих та специфічних маркерів центральної сенситизації у хворих на ФМ, РА та РАФМ, які можна оцінити в периферичній крові, залишається відкритим. У зв'язку з цим нашу увагу привернув мозковий нейротрофічний фактор, або BDNF.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) є плеїтропним цитокином з родини нейротрофінів, що впливає на нейрони центральної та периферійної

нервової системи – забезпечує виживання існуючих клітин, стимулює ріст та диференціацію нових нейронів та синапсів, регулює синаптичні функції та нейроапоптоз [114]. У головному мозку BDNF у значній кількості експресується кірковими та гіпокампальними нейронами, астроцитами [126]. BDNF є активним у гіпокампі, корі та базальних відділах переднього мозку, які відповідають за навчання, пам'ять, вище мислення. BDNF також синтезується ноціцепторними нейронами і вивільняється в спинному мозку [110]. Біологічні ефекти BDNF реалізуються через спеціальні клітинні рецептори TrkB та p75 (NTR), що включають сигнальні системи, залежні від фосфоліпази C (PLC γ), фосфоінозитид-3-кінази (PI3K/Akt) та кінази, що регулюється екстрацелюлярними сигналами (ERK) [173]. Результати BDNF-сигналіngu можуть бути діаметрально протилежними – залежно від впливу нейротрофіну на ексциматорні чи інгібіторні синапси та їх локалізації у відділах мозку.

Роль BDNF в механізмах центральної сенситизації привертає все більшу увагу [110; 135]. Як відомо, BDNF регулює функціональний стан глутаматергічних синапсів та впливає на постсинаптичну відповідь на інші нейротрансмітери [151]. BDNF може підвищувати активність ексциматорних (глутаматергічних) синапсів (через потенціювання NMDA-рецепторів) та ослаблювати інгібіторні (ГАМК-ергічні) синапси [42]. Активовані астроцитами мікрогліальні клітини можуть вивільняти BDNF, що викликає зниження експресії Cl⁻котранспортера K⁺-Cl⁻експортеру (KCC2) у дорсальних рогах спинного мозку. Акумуляція аніонів хлору в ноціцепторах викликає зменшення інгібіторного ефекту ГАМК та дизінгібіцію [110]. BDNF регулює енергетичний гомеостаз у нейронах та інших клітинах, стимулює транспорт глюкози, її аеробне окиснення в мітохондріях, підвищує чутливість рецепторів клітин до інсуліну [118].

Порушення експресії BDNF та BDNF-сигналіngu розглядають як чинник розвитку нейродегенеративних процесів, депресії, психічних розладів [114]. Доведено, що поліморфізм *Val66Met*, який асоціюється з порушенням секреції

протеїну BDNF, супроводжується структурними пошкодженнями тканин мозку, підвищенням чутливості до дії стресорних чинників, депресією [106].

Існує думка, що BDNF-сигналінг пов'язує запальний процес з нейропластичністю [48]. В експериментальних дослідженнях засвідчені певні функціональні взаємозв'язки між BDNF та субстанцією Р. Зокрема, субстанція Р викликала підвищення експресії мРНК (на 161%) та протеїну BDNF (на 10-121%) з наступним збільшенням його секреції (на 50%) в культурі гладеньких міоцитів [161]. *In vitro* при суперфузії зрізів спинного мозку BDNF (100 нг/мл) зменшувалась секреція субстанції Р [65]. Сьогодні BDNF вивчають як потенційну терапевтичну мішень для зменшення збудливості ЦНС у пацієнтів з синдромом центральної сенситизації [177].

BDNF може бути залучений до механізмів формування гендерного диморфізму больового синдрому та депресивних станів, про що свідчать декілька експериментальних та клінічних досліджень. Нокаут гену *BDNF* у мишей виявив суттєві гендерні відмінності – у самців виникала локомоторна гіперактивність, але не спостерігалось депресивноподібної поведінки, в той час як у самиць виявлялась нормальна рухова активність та посилювались депресивноподібні поведінкові реакції [46]. Крім того, у *BDNF*-нокаutowаних тварин незалежно від статі, значно знижувалась ефективність антидепресантів (зокрема, деспіраміну) [46].

На моделі опікових корчів було показано, що введення екзогенного BDNF викликає посилення вісцерального болю у щурів-самиць, але зменшує його у щурів-самців [154]. У той же час, при введенні анти-BDNF антитіл спостерігався протилежний ефект – значно підвищувався вісцеральний біль у щурів-самців, але зменшувався в самиць [154].

Близько 70-80% синтезованого в головному мозку BDNF через гематоенцефалічний бар'єр надходить у циркуляторне русло й виявляється в плазмі крові [70], тому клініко-діагностичне значення цього нейротрофіну при різних патологічних станах викликає все більший інтерес.

У пілотному клінічному дослідженні було засвідчено, що рівень BDNF є

можливою детермінантою гендерних відмінностей порогу больової чутливості у здорових осіб. У 49 здорових волонтерів (27 жінок) віком 22-40 років був досліджений поріг больової чутливості у відповідь на тепловий подразник (t 32-52 °C) та тиск і оцінений зв'язок з базальним рівнем BDNF залежно від статі та віку [39]. Виявилось, що високий сироватковий рівень BDNF асоціювався з високим больовим порогом у жінок, але в чоловіків залежність була оберненою [39]. Показано, що сироватковий вміст BDNF зменшується в процесі старіння, що корелює зі зменшенням об'єму гіпокампу та втратою пам'яті [47].

В одному з досліджень було показано, що в пацієнтів з синдромом центральної сенситизації (при відсутності структурної патології) виявлявся більш високий вміст ФНП- α ($28,61 \pm 12,74$ пг/мл) та BDNF ($49,87 \pm 31,86$ нг/мл) в сироватці крові, ніж у осіб з персистуючою соматично-вісцеральною ноціцепцією (ФНП- $\alpha = 17,35 \pm 7,38$ пг/мл; BDNF = $20,44 \pm 8,30$ нг/мл) та практично здоровими особами (ФНП- $\alpha = 21,41 \pm 5,74$ пг/мл; BDNF = $14,09 \pm 11,80$ нг/мл) [57]. Показано, що підвищення сироваткового рівня BDNF свідчить про наявність центральної сенситизації у здорових осіб (cutoff = 13,31 нг/мл; AUC = 0,86; чутливість = 95,06%, специфічність = 56,76%) та є маркером персистуючої ноціцепції (cutoff = 42,83 нг/мл; AUC = 0,81; чутливість = 56,80%; специфічність = 100%) у пацієнтів з синдромом центральної сенситизації та депресією [57]. У пілотному дослідженні показано, що у хворих із мігренню рівень BDNF в сироватці крові значно підвищується в період нападу болю у порівнянні з безбольовим періодом [102].

Нещодавно засвідчено, що у хворих на ФМ спостерігається зростання рівня BDNF в сироватці крові, однак його асоціація з віком, статтю, тривалістю захворювання, депресивним синдромом залишається дискутабельною. Так, у жінок з ФМ вміст BDNF в сироватці крові виявився достовірно вищим ($167,1 \pm 171,2$ пг/мл), ніж у практично здорових жінок ($113,8 \pm 149,6$ пг/мл), і асоціювався із депресією, але не корелював із віком, тривалістю захворювання та кількістю болючих точок [101].

В одному дослідженні показано, що в пацієнтів з РА виявлявся більш

високий вміст BDNF в сироватці крові, ніж у здорових осіб [40], але інформації щодо вмісту BDNF в сироватці крові у хворих на РАФМ нами не знайдено. Між іншим, BDNF-позитивні клітини та власне BDNF можуть виявлятися в синовіальній тканині та синовіальній рідині пацієнтів з РА [40; 113]. В умовах *in vitro* встановлена здатність синовіоцитів та синовіальних фібробластів пацієнтів з РА та остеоартритом до експресії BDNF [37]. Позитивний зв'язок сироваткового вмісту BDNF з маркерами Т-клітинної активації (CD4+, CD8+) описаний у пацієнтів з первинним синдромом Шегрена [45].

Таким чином, клініко-діагностичне значення BDNF при РА, особливо за умов коморбідності з ФМ, потребує більш детального вивчення.

1.4. Сучасні підходи до фармакотерапії ревматоїдного артриту та фіброміалгії

Згідно з адаптованою клінічною настановою та уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги та медичної реабілітації при РА (наказ МОЗ України № 263 від 11.04.2014 р.), метою лікування є «мінімальна активність захворювання, яка може бути досягнута шляхом якомога раннього, ідеально – протягом трьох місяців з моменту появи стійких симптомів, призначення хворобо-модифікуючої протиревматичної терапії». Синтетичні ХМПРП (метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, циклоспорин, азатіоприн) є препаратами першої лінії і призначаються якомога швидше при встановленні діагнозу, часто у комбінації. Біологічні препарати – блокатори ФНП- α (інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт), блокатори рецепторів до ІЛ-6 (тоцилізумаб), блокатор В-лімфоцитів (ритуксимаб) призначаються хворим з важким активним РА, які мали неадекватну відповідь на лікування синтетичними ХМПРП. Біологічні препарати можуть бути використані і як перша лінія терапії у хворих з високою активністю РА на момент встановлення діагнозу та наявністю несприятливих прогностичних факторів [11].

Застосування глюкокортикоїдів (преднізолону, метилпреднізолону) є корисними для зменшення симптомів та покращення якості життя при ранньому РА, але менше впливає на перебіг хронічного РА. Нестероїдні

протизапальні засоби (НПЗЗ) застосовують для полегшення симптомів РА – зменшення больового синдрому та тривалості ранкової скрутості. Адекватною відповіддю на лікування вважається зниження DAS28 на 1,2 бали та більше.

Найбільш значну проблему у пацієнтів з РА становить біль, який навіть при успішній хворобомодифікуючій терапії з використанням біологічних препаратів (інгібіторів ФНП α) залишається на рівні 20-40 балів за ВАШ (1-100 балів) [98]. Під час опитування 2795 пацієнтів з РА у 86% осіб захворювання було частково чи повністю контрольованим, з них понад 60% були не задоволені своїм станом у зв'язку із больовим синдромом, 80% осіб відмічали важкий та середній біль упродовж останніх 2-х місяців [133]. Серед хворих на РА з важким болем виявлявся високий відсоток осіб, які лікувались від депресії, на відміну від хворих із легким та середнім болем [133]. Ретроспективний аналіз когорти з 339 пацієнтів з РА випадково вибраних з 18 ревматологічних відділень показав, що протягом 6 місяців з моменту появи симптомів РА 41% (95% СІ 36-46%) пацієнтів лікувались ХМПРП, середня тривалість лікування становила 8,4 (3,8-24) місяці, найбільш важливим предиктором збільшення тривалості лікування виявилась коморбідність з ФМ та остеоартрозом [176].

Мультимодальність больового синдрому при РА детермінує необхідність розробки чіткої стратегії за його контролем. У 2010 році ревматологи 17 країн взяли участь в ініціативі 3e «Evidence, Expertise, Exchange» і на основі систематичного аналізу результатів 167 досліджень (49 242 учасника) розробили мультинаціональні рекомендації по контролю за больовим синдромом при запальних артритах за допомогою фармакотерапії [123]. Автори висвітлили 6 факторів, які допомагають прийняти рішення для вибору фармакологічного контролю болю при запальних артритах: 1) тип болю; 2) тип запального артриту; 3) наявність залишкового запалення; 4) коморбідність; 5) переваги пацієнта; 6) здатність ліків викликати звикання у пацієнта [111; 123]. Стратегія фармакотерапії больового синдрому при запальних артритах була описана такими положеннями: 1) препарати першої лінії – НПЗЗ або

ацетамінофен; 2) препарати другої лінії – комбінація НПЗЗ з ацетамінофеном або альтернативні неопіодні анальгетики; комбінація з 2-х чи більше НПЗЗ не призначається; 3) слабкі опіоїди – при неефективності НПЗЗ та ацетамінофену або за наявності протипоказів до їх прийому; 4) тільки у виняткових випадках – сильні опіоїди в комбінації з ацетамінофеном та/або НПЗЗ. Системні глюкокортикоїди при відсутності активного запалення для лікування больового синдрому не рекомендуються через високий ризик ускладнень. Як можлива допоміжна терапія, при наявності центральної сенситизації, рекомендовані трициклічні антидепресанти та нейромодулятори.

Сьогодні постає питання щодо створення більш чітких рекомендацій для лікування больового синдрому при РА, коморбідного з ФМ, оскільки з 2010 року підходи до корекції ФМ істотно змінились. Сучасна стратегія лікування ФМ передбачає мультимодальний підхід і ґрунтується на: 1) підвищенні рівня освіти пацієнта щодо свого захворювання; 2) фармакотерапії (із контролем центральної сенситизації); 3) нефармакологічній терапії (фізична активність, гігієна сну, поведінкова корекція та ін.) [6; 30]. Недоцільним визнано лікування окремих симптомів ФМ і перевага надається немедикаментозним заходам, спрямованим на нормалізацію роботи нейронів головного мозку, та фармакологічним препаратам, що сприяють відновленню нормальної трансмісії сенсорних сигналів через центральні ноцицептивні шляхи.

За рекомендаціями FDA (U.S. Food and Drug Administration) для фармакотерапії ФМ дозволено всього три препарати: 1) прегабалін (150-300 мг/добу) – ліганд $\alpha_2\delta$ -субодиниці потенціал-залежних кальцієвих каналів нейронів, який блокує інфлюкс Ca^{2+} в терміналії і знижує активність ексциаторних нейротрансмітерів (глутамату та субстанції P); 2) дулоксетину гідрохлорид (60 мг/добу) – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну та 3) мілнаціпрану гідрохлорид (100 мг/сут) – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норепінефрину, які підвищують ефективність низхідного інгібіторного контролю болю.

FDA не ухвалені фармакологічні препарати, які раніше застосовувались для лікування симптомів ФМ, зокрема, амітриптилін, циклобензаприн, габапентин, флуоксетину гідрохлорид, трамадол, НПЗЗ, опіоїдні анальгетики та інші, у зв'язку із слабкою доказовою базою їх ефективності та побічними ефектами.

За даними Кокранівського огляду, застосування нейромодуляторів при РА сприяє полегшенню больового синдрому, однак цей досвід обмежується застосуванням нефопаму, прийом якого супроводжувався великою кількістю побічних ефектів із превалюванням нудоти та пітливості, а також місцевими аплікаціями капсаїцину, які викликали у 44% пацієнтів сильне печіння і 2% пацієнтів припинило лікування у зв'язку з цим [149]. Інформації щодо застосування прегабаліну, дулоксетину та мілнаціпрану у хворих на РА нами не знайдено, однак є досвід їх використання при ФМ та окремих патологічних станах із нейропатичним болем.

За результатами 19 рандомізованих плацебоконтрольованих сліпих клінічних досліджень (7003 учасникам), прегабалін в дозах 300, 450 та 600 мг/добу ефективно зменшував больовий синдром у пацієнтів з післяопераційною невралгією (в 3,9 рази), діабетичною нейропатією (в 5,0 разів), центральним нейропатичним болем (в 5,6 рази) та ФМ (в 11 разів) [138]. Найбільш типовими побічними ефектами прегабаліну (600 мг/добу) були сонливість (15-25%) та запаморочення (27-46%), лікування припиняли від 18 до 28% осіб. При цьому серйозних побічних ефектів при прийомі прегабаліну виявлялось не більше, ніж в групі плацебо.

За результатами мета-аналізу рандомізованих клінічних досліджень (6038 учасників), дулоксетин та мілнаціпран не суттєво зменшували больовий синдром, втому, порушення сну у хворих з ФМ порівняно з плацебо, часто реєструвались побічні ефекти – нудота, сухість у роті, закреп, головний біль, сонливість / запаморочення і безсоння [153]. Дулоксетин та мілнаціпран зменшували симптоми ФМ лише у частини пацієнтів (близько 30%), а побічні ефекти реєструвались у 25% [80; 179]. Нещодавно показано, що дулоксетин не

виявляв значних переваг у порівнянні із препаратами першої лінії при остеоартрозі [166]. Також суттєвим недоліком дулоксетину є більш висока вартість лікування та значний ризик потенціювання взаємодії лікарських препаратів у порівнянні з прегабаліном [97]. Цілком очевидно, що препаратом вибору для контролю центральної сенситизації при РА, асоційованим з ФМ, може стати прегабалін і подальші дослідження в цьому напрямку є доцільними.

На завершення слід відзначити, що коморбідність РА з ФМ є важливою медичною та соціально-економічною проблемою, але її масштаби в Україні поки не визначені. Сучасні підходи до діагностики ФМ істотно змінились за останні декілька років – з'явилися нові та нові модифіковані критерії ACR 2010, різні специфічні опитувальники (FIQR, SIQR та інші), між іншим, достатнього досвіду їх застосування в різних популяційних групах, в тому числі в українській когорті хворих, поки не має. Синдром ФМ може суттєво модифікувати перебіг та ефективність лікування коморбідних станів, тому пошук чутливих та специфічних маркерів центральної сенситизації у хворих на РА набуває все більшої актуальності. Пошук таких діагностичних інструментів ґрунтується на вивченні патофізіологічних та молекулярних механізмів формування синдрому центральної сенситизації. У зв'язку з цим, представляється доцільним встановлення ролі важливого регулятора функціонального стану нейронів та синаптичної пластичності – мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) при РА та його поєднанні з ФМ.

Мультимодальність больового синдрому при РА передбачає включення до комплексу лікування лікарських засобів, здатних впливати на центральні та периферичні механізми ноціцепції, і пріоритетним може стати використання з цією метою нейромодуляторів нового покоління, наприклад прегабаліну.

Таким чином, патогенетичні аспекти, клінічні та лікувальні особливості РАФМ потребують більш глибокого вивчення. Встановлення клініко-лабораторних предикторів центральної сенситизації у хворих на РА дозволить персоніфікувати підходи до контролю за його перебігом при коморбідності з ФМ. Вирішенню цих питань присвячені наступні розділи дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Критерії включення / виключення та клініко-лабораторні методи дослідження

Проведено обстеження 125 хворих на ревматоїдний артрит (РА), які знаходились на лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова з 2011 по 2015 роки. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 1 від 12.09.2012). Всі хворі на РА були жіночої статі з середнім віком $49,6 \pm 12,8$ років.

Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв ACR/EULAR (2010). Усі пацієнти були проінформовані щодо мети та завдань дослідження.

У дослідження включались пацієнти жіночої статі віком від 18 до 75 років, з діагнозом РА, що відповідав критеріям ACR/EULAR 2010, з тривалістю захворювання не менше 6 місяців, з помірним та високим ступенем активності за – DAS28 $>3,2$. Пацієнти повинні перебувати на стабільній дозі метотрексату (не менше 10 мг на тиждень) щонайменше 3 місяці. Доза пероральних глюкокортикоїдів не повинна перевищувати 10 мг на добу (за преднізолоном), і мала бути стабільною не менше 4 тижнів до включення в дослідження. За необхідності прийому НПЗЗ їх доза залишалась стабільною не менше 4 тижнів до включення в дослідження.

До дослідження не включались пацієнти молодші 18 років та особи чоловічої статі. Критеріями виключення були також лікування біологічними препаратами та внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів протягом останніх 4 тижнів. Не включались в дослідження хворі на РА з IV функціональним класом за класифікацією ACR, хворі з супутніми захворювання внутрішніх органів у стадії декомпенсації, з алкогольною та

наркотичною залежністю, онкологічними захворюваннями та жінки в період вагітності та лактації.

Усі пацієнти перед включенням в дослідження підписали форму інформованої згоди.

Оцінку стану хворих на РА проводили на основі алгоритмізованої стандартної тематичної карти, яка включала розділи клінічного, інструментального та лабораторного дослідження. В дослідження включались тільки особи жіночої статі, оскільки існує значний гендерний диморфізм порогу больової чутливості [85] та коморбідності при РА [32].

До клінічного обстеження хворого на РА входили обов'язкові дослідження (відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит», наказу 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 (виявлення КБС, КНС); лабораторне дослідження крові (з обов'язковою оцінкою ШОЕ, вмісту РФ, АЦЦП, СРБ); інструментальні дослідження – ЕКГ/ЕхоКГ (за необхідності); рентгенографія суглобів кистей та стоп, рентгенографія органів грудної клітки.

Активність РА визначали за допомогою клінічних індексів:

1) DAS28 – індекс активності захворювання з урахуванням 28-ми суглобів (2 плечових, 2 ліктьових, 2 променево-зап'ясткових, по 2 п'ясно-фалангових 1-5 пальців кисті, 2 міжфалангових 1 пальця та по 2 проксимальних міжфалангових 2-5 пальців кисті, 2 колінних) [140], який розраховували за формулами DAS28 (ШОЕ) та DAS28 (СРБ) [http: // www. Das28. Nl/ das28/ DAScalculators/ dasculators.html](http://www.Das28.Nl/das28/DAScalculators/dasculators.html)

DAS28 (ШОЕ) = $0,56\sqrt{\text{КБС}} + 0,28\sqrt{\text{КНС}} + 0,70[\ln(\text{ШОЕ})] + 0,0143\text{ОАЗП}$;

DAS28 (СРБ) = $0,56\sqrt{\text{КБС}} + 0,28\sqrt{\text{КНС}} + 0,36[\ln(\text{СРБ}+1)] + 0,0143\text{ОАЗП} + 0,96$;

де ОАЗП – загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за ВАШ в мм (0-100); діапазон індексу – **0,49-9,07**.

2) CDAI – клінічний індекс активності захворювання [160], який розраховували за формулою: **CDAI** = КБС + КНС + ЗОАЗП + ЗОАЗЛ, де

ЗОАЗП – загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за ВАШ в см (0-10); ЗОАЗЛ – загальна оцінка активності захворювання лікарем за ВАШ в см (0-10); діапазон індексу – **0-76**.

У всіх хворих на РА, які увійшли у дослідження, проведений скринінг на ФМ за критеріями ACR 1990 [164] та за новими модифікованими критеріями ACR 2010 (mACR 2010) [73]. За критеріями ACR 1990 діагноз ФМ встановлюється при наявності у хворого таких ключових симптомів як дифузний кістково-м'язовий біль тривалістю щонайменш 3 місяці та спонтанний біль при пальпації не менше 11 з 18 специфічних чутливих точок (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Специфічні чутливі точки та їх локалізація при ФМ за ACR 1990

Назва та локалізація специфічних чутливих точок при ФМ
• Потилична: в місці прикріплення м. Suboccipitalis, білатерально
• Нижньошийна: передні відділи шиї на рівні C5-C7, білатерально
• Трапецієподібного м'язу: середина верхньої межі м. Trapezius, білатерально
• Другого ребра: ділянка біля другого кістково-хондрального реберного зчленування, білатерально
• Латеральна надмищелкова (епіконділярна): на 2 см дистальніше латерального епікондиліуса плечової кістки, білатерально
• Надостна (верхня лопаткова): над лопаткою біля медіального краю м. Supraspinatus, білатерально
• Колінна: медіальна жирова подушка колінного суглобу, білатерально
• Великого вертлюга (трохантерна): ззаду від трохантера, білатерально
• Сіднична: верхній зовнішній квадрант сідниці, по передньому краю м'яза, білатерально

Відповідно до критеріїв ACR1990, у всіх пацієнтів з РА оцінювали наявність генералізованого симетричного болю, наявного в 4 квадрантах тіла (права, ліва, верхня, нижня половини тулуба), аксіального болю (біль у шийному відділі хребта, або передня частина грудної клітки, або грудний відділ хребта, або попереки) щонайменше 3 місяці. Чутливі точки визначали шляхом

натискання на них пальцем із силою 4 кг/см² (до ефекту побіління нігтьового ложа дослідника) і вважали позитивними, якщо пацієнт відчував біль. Також у пацієнтів оцінювали наявність втоми, психологічних розладів, порушення сну, соматичних симптомів, характерних для ФМ [164].

Для встановлення діагнозу ФМ, згідно з критеріями mACR 2010, проводили анкетування пацієнтів на РА і на їх основі визначали шкалу фіброміалгії (ШФ) – Fibromyalgia Symptom scale [73]. В табл. 2.2 наведені критерії mACR 2010 та алгоритм обчислення шкали фіброміалгії, трансформований нами в табличну форму.

Таблиця 2.2

Модифіковані критерії фіброміалгії mACR 2010 та алгоритм їх обчислення

1. Індекс поширеності болю (ІПБ) – 0-19				
Наявність болю в наступних ділянках тіла за останній тиждень:				
Ділянки тіла	Бали	Ділянки тіла	Бали	
Плечовий пояс справа	1	Плечовий пояс зліва	1	
Плече справа	1	Плече зліва	1	
Передпліччя справа	1	Передпліччя зліва	1	
Сідниця справа	1	Сідниця зліва	1	
Стегно справа	1	Стегно зліва	1	
Гомілка справа	1	Гомілка зліва	1	
Щелепа зліва	1	Щелепа справа	1	
Груди	1	Живіт	1	
Шия	1	Спина	1	
Поперек	1	Сума балів –		
2. Шкала важкості симптомів (ШВС = ВС+СС) – 0-12:				
2.1. ВС — важкість симптомів за останній тиждень (0-9)				
Симптоми	Важкість симптомів (бали)			
	Немає	Невиражені	Помірно виражені	Значно виражені
Втома	0	1	2	3
Розбитість вранці	0	1	2	3
Когнітивні порушення*	0	1	2	3
* погіршення пам’яті, зниження уваги, емоційні розлади		Сума балів -		
2.2. СС – наявність соматичних симптомів за останні 6 місяців (0-3):				
Симптоми	Наявність симптомів		Сума балів -	
	Так (1)	Ні (0)		
Біль чи спазми внизу живота	1	0		
Депресія	1	0		
Головний біль	1	0		
3. Шкала фіброміалгичності (0-31) = ІПБ + ШВС			ФМ ≥ 13	

Для розрахунку шкали фіброміалгії визначали такі показники:

1) індекс поширеності болю (ІПБ; Widespread Pain Index) – наявність болю в 19 ділянках специфічної локалізації упродовж останнього тижня; кожна з ділянок оцінюється в 1 бал; ІПБ становить 0-19 балів;

2) шкалу важкості симптомів (ШВС; Symptom Severity Scale), яка складається з двох частин: 2.1) встановлення наявності та важкості трьох симптомів за останні 7 днів – втома; розбитість вранці; когнітивні порушення. Кожний із симптомів оцінюється в балах: 0 – немає, 1 – невиражені (слабкі, непостійні), 2 – помірно виражені, 3 – значно виражені (важкі, постійні, істотно порушують життя), і далі визначається їх загальна сума (0-9 балів); 2.2) загальна присутність 3-х соматичних симптомів, що турбували пацієнта упродовж останніх 6 місяців: біль чи спазми внизу живота; депресія; головний біль, із додаванням 1 бала за наявність симптому (0-3 бали). ШВС розраховується як сума обох частин і може становити 0-12 балів. Далі визначається інтегральний показник – шкала фіброміалгії, яка є сумою балів ІПБ (0-19) та ШВС (0-12) і може становити від 0 до 31 бала. При значенні шкали фіброміалгії ≥ 13 балів у пацієнтів з РА встановлювали діагноз ФМ (РАФМ).

Для підвищення ефективності скринінгу хворих на РАФМ був використаний опитувальник Symptom Impact Questionnaire Revised (SIQR) [83]. Опитувальний SIQR складається з 3-х частин – 1) функції (Function); 2) загальні проблеми (Overall); 3) симптоми (Symptoms).

Частина 1 складається з 9 питань, які визначають функціональний стан хворого за здатністю виконувати певні дії протягом останніх 7 днів. Градація балів за кожне питання становить від 0 (неважко) до 10 (дуже важко) із наступною оцінкою загальної суми (0-90), яка ділиться на 3. Отже, внесок частини 1 (функції) в SIQR становить 0-30 балів.

Частина 2 складається з 2 питань, які оцінюють наявність загальних проблем зі здоров'ям у хворого протягом останніх 7 днів, із градацією балів від 0 (ніколи) до 10 (завжди). Внесок частини 2 (загальні проблеми) в SIQR

становить 0-20 балів.

Частина 3 складається з 10 питань, які визначають наявність та інтенсивність загальних симптомів (біль, втома, сон, когнітивні розлади та ін.) у хворого протягом останніх 7 днів. Градація балів за кожне питання становить від 0 (немає) до 10 (значно виражений) із наступною оцінкою загальної суми (0-100), яка ділиться на 2. Отже, внесок частини 3 (симптоми) в SIQR становить 0-50 балів.

Загальний показник SIQR є сумою балів всіх 3-х частин і дорівнює 0-100 балів (максимальний бал є найгіршим). За даними літератури, SIQR має високу валідність і дозволяє коректно ідентифікувати осіб з синдромом ФМ серед пацієнтів з ревматологічними захворюваннями (РА, СЧВ) в 97% випадків [83]. За умов ФМ шкала SIQR, як правило, перевищує 50 балів [58].

Загальний стан здоров'я пацієнтів оцінювали за допомогою HAQ (Health Assessment Questionnaire), який має високу валідність і рекомендований Американським коледжем ревматологів для оцінки фізичних функцій при РА [49]. HAQ складається з 8 категорій – 20 запитань, які визначають здатність хворого виконувати певні дії в балах: 0 – легко; 1 – з незначними труднощами; 2 – важко, або з допомогою; 3 – не можу. Пункти із використанням допоміжних засобів оцінюють в 2 бали. Показник HAQ розраховується як середнє значення з найгірших оцінок по кожній з 8 категорій

Когнітивні функції у хворих оцінювали за допомогою шкали MMSE (Mini Mental State Examination) [16; 82]. Тест MMSE складається із 30 завдань, які визначають орієнтацію у часі та просторі, пам'ять, мову, сприйняття, читання, письмо, копіювання та інші психічні функції. За правильне виконання кожного завдання нараховується 1 бал, отже MMSE може становити 0-30 балів (30 – найкращий бал). Когнітивні функції оцінювали за такою градацією – 28-30 – норма (когнітивних розладів немає); 24-27 – когнітивні розлади (27-26 – легкі; 25-24 – помірні); 20-23 – легка деменція; 11-19 – помірна деменція; 0-10 – важка деменція.

Наявність та вираженість депресії визначали за допомогою короткого

опитувальника для самостійного заповнення QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report [162]. Опитувальник складається з 16 пунктів, що характеризують ключові симптоми депресії. Кожний пункт містить 4 відповіді, які оцінюються в балах від 0 (немає) до 3 (максимально виражені прояви). 16 пунктів розподілені на 9 шкал: 1 – сон; 2 – пригнічений настрій; 3 – вага; 4 – концентрація уваги / прийняття рішень; 5 – самооцінка; 6 – суїцидальні думки; 7 – зниження інтересів; 8 – життєва енергія / втома; 9 – психомоторні зміни. Шкали сон (1-4 питання); вага (6-9 питання), психомоторні зміни (15, 16 питання) оцінюються за пунктом із максимальним балом, інші шкали відповідають значенню свого пункту. QIDS-SR16 є сумою всіх шкал із градацією 0-27 балів, де норма – 0-5 балів, а депресія ≥ 6 балів (легка – 6-10, середня – 11-15, важка – 16-20, дуже важка – 21-27 балів).

Наявність та вираженість порушень сну у хворих визначали за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну — PSQI (The Pittsburgh Sleep Quality Index) [170]. PSQI складається з 7-ми шкал: тривалість сну; розлади сну; проблеми із засинанням; вплив безсоння на денну активність; ефективність сну; загальна якість сну; потреба у снодійних. Кожна зі шкал оцінюється в балах від 0 (немає проблем) до 3 (виражені проблеми), сума яких є загальним показником PSQI (TOTAL) і становить 0-21 бал (чим вищий бал, тим гірша якість сну). Про порушення сну свідчить індекс >5 .

Якість життя хворих на РА оцінювали за допомогою неспецифічного опитувальника SF-36, який широко використовується в США та країнах ЄС в клінічних дослідженнях. SF-36 нормований для загальної популяції США та репрезентативних вибірок здорових осіб та осіб з хронічною патологією європейських країн [94; 144; 184]. SF-36 складається з 36 пунктів, що об'єднані у 8 шкал:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF) – відображає ступінь, при якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьбу, підйом по сходах, перенесення важких речей та ін.). Низькі показники PF свідчать, що фізична активність пацієнта значно

обмежується станом його здоров'я.

2. Вплив фізичного стану на функціонування (Role-Physical Functioning — RP) – відображає вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, повсякденні обов'язки). Низькі показники RP свідчать, що повсякденна діяльність значно обмежується фізичним станом пацієнта.

3. Інтенсивність болю (Bodily Pain — BP) – відображає наявність больового синдрому та його вплив на здатність виконувати повсякденну діяльність, включаючи хатню роботу та іншу роботу за межами дому. Низькі показники BP свідчать, що біль значно обмежує активність пацієнта.

4. Загальний стан здоров'я (General Health — GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я на даний час та перспектив лікування. Чим нижчий бал GH, тим гірша оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність або життєздатність (Vitality — VT) – характеризує відчуття наповненості життєвою силою та енергією чи, навпаки, виснаженістю та безсиллям. Низькі бали свідчать про втому хворого, зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning — SF) – характеризує ступінь, при якому фізичний та емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали SF свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку із погіршенням фізичного та емоційного стану.

7. Вплив емоційного стану на функціонування (Role-Emotional — RE) – характеризує ступінь, при якому емоційний стан заважає виконанню роботи чи іншої повсякденної діяльності (включаючи великі затрати часу, зменшення об'єму роботи, зниження її якості та ін.). Низькі бали RE свідчать про обмеження виконання повсякденної роботи у зв'язку із погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (Mental Health — MH) – характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі бали MH свідчать про наявність депресії, тривоги, психічне неблагополуччя.

Шкали об'єднуються у два інтегральних показники, що характеризують фізичну та психологічну складові здоров'я:

1. Фізична складова здоров'я (PCS — Physical Component Summary): шкали PF, RP, BP, GH

- фізичне функціонування;
- вплив фізичного стану;
- інтенсивність болю;
- загальний стан здоров'я.

2. Психологічна складова здоров'я (MCS — Mental Component Summary): шкали MH, RE, SF, VT

- психічне здоров'я;
- вплив емоційного стану;
- соціальне функціонування;
- життєва активність.

Показники кожної шкали варіюють від 0 до 100 балів (де 100 — повне здоров'я), які трансформуються за допомогою емпірично встановлених Z-коефіцієнтів у відповідні Z-показники, на основі яких розраховується фізична та психологічна складові здоров'я за SF-36. Обчислення анкетних даних SF-36 проводили відповідно до інструкції.

Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF), інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 β), СРБ в сироватці крові визначали 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. Забір крові для досліджень здійснювався з ліктьової вени в стандартних умовах: з 8-00 до 9-00 години ранку, натщесерце, після 12-годинного нічного голодування, в стерильні пробірки за допомогою вакутейнерів. Сироватку отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 g упродовж 20 хвилин при 18-22°C. Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення дослідження зберігали при -20°C.

Проби сироватки із ознаками гемолізу чи згортками для дослідження не використовувались. Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.; №049/15 від 02.03.2015 р.).

Для встановлення референтних величин окремих лабораторних показників було обстежено 30 практично здорових жінок віком від 31 до 63 років, середнім віком $45,5 \pm 9,72$ роки. В групу порівняння включались особи з відсутністю скарг на будь-який хронічний біль упродовж останніх 3-х місяців, з негативними критеріями фіброміалгії за ACR 1990 та mACR 2010, а також за відсутності РА.

2.2. Методи лікування хворих

Усі хворі на РА отримували стандартне лікування.

Проведено 12-тижневе відкрите контрольоване дослідження, в якому брало участь 90 хворих на РА. Це були пацієнти, які не мали попереднього досвіду прийому будь-яких нейромодуляторів та не отримували їх на момент дослідження.

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 ізолюваний РА (ACR1990(-)/mACR2010(-)), до другої групи та третьої групи — 22 та 24 хворих на РА, асоційований з ФМ. Всі хворі 2-ої та 3-ої груп були позитивні за критеріями mACR2010 (ШФ ≥ 13), з них кількість ЧТ ≥ 11 виявлена у 15 (68,2%) та 15 (62,5%) осіб, відповідно. Всі хворі, у яких за шкалою депресії (QIDS-RS16) встановлено ознаки депресії (6 і більше балів), були консультовані психіатром Вінницької обласної психоневрологічної лікарні імені академіка О.І. Ющенка.

Хворі всіх груп отримували стандартне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит». Хворі 3-ої групи додатково отримували прегабалін — нейромодулятор та антиконвульсант, який є препаратом вибору для лікування нейропатичного болю та ФМ за рекомендаціями FDA. Прегабалін призначали в дозі 150 мг 2 рази на добу, період відкритого контрольованого лікування становив 12 тижнів.

Для порівняння ефективності різних схем фармакотерапії РА, відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматологів, у кожній групі визначали відсоток респондерів за ACR20; ACR50; ACR70. Про досягнення ACR20 свідчить зниження щонайменш на 20% двох обов'язкових показників — КНС і КБС та покращення на 20% щонайменш 3-х з наступних показників — ЗОАЗП; ЗОАЗЛ; оцінки болю пацієнтом за ВАШ; функціонального стану за HAQ та лабораторних маркерів запалення (ШОЕ чи СРБ). За аналогічним принципом визначались респондери за критеріями ACR50 та ACR70. У хворих на РАФМ визначали динаміку симптомів ФМ (ІПБ, ШВС), додатково визначали рівень мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та інтерлейкіну-1 β в сироватці крові.

2.3. Методи статистичної обробки отриманих результатів

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 аналізи 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), позитивну та негативну прогностичну цінність. Для ранжирування окремих показників визначали медіану (Me), процентилі (P_5 , P_{10} , P_{25} , P_{75} , P_{90} , P_{95}), 95% довірчий інтервал (CI). Результати наведено як $M \pm \sigma$; Me [P_{25} ; P_{75}]; n (%) та г.

Використані критерії включення / виключення, клініко-лабораторні та статистичні методи дослідження дозволяють об'єктивно та комплексно охарактеризувати особливості перебігу РАФМ, виявити предиктори центральної сенситизації та резистентності до лікування у хворих на РА і на цій основі розробити персоніфіковані підходи до діагностики та лікування РА, асоційованого з ФМ.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ

Ревматоїдний артрит (РА) характеризуються наявністю персистуючого больового синдрому, патогенетичні аспекти якого у хворих можуть суттєво відрізнятись. Поряд із суглобовим болем, вираженість якого детермінується активністю запального процесу в синовії та навколосуглобових тканинах, у хворих на РА часто присутній «несуглобовий» біль, пов'язаний із супутньою патологією. Зокрема, частина хворих на РА скаржиться на постійний дифузний біль, порушення настрою та втомлюваність — симптомокомплекс, характерний для фіброміалгії (ФМ). За нещодавно оприлюдненими результатами окремих досліджень, поширеність ФМ у хворих на РА має певні популяційні відмінності [28; 36; 136]. Залишаються дискусійними клінічні особливості перебігу РА, поєданого з ФМ, в різних етнічних групах. На жаль, в Україні інформація з даної проблеми залишається не висвітленою.

Золотим стандартом діагностики ФМ вважаються критерії ACR 1990, які вимагають наявності 11 з 18 специфічних чутливих точок, визначених при фізикальному обстеженні. У 2011 році з'явилися нові модифіковані критерії (mACR 2010), які ґрунтуються на встановленні інтегрального показника — шкали оцінки важкості симптомів ФМ (шкали фіброміалгічності) на основі анкетування [73]. Достатнього досвіду використання mACR 2010 для діагностики ФМ, особливо за умов її коморбідності з РА, ще не накопичено. Тому завданням цього розділу було вивчити частоту ФМ у хворих на РА (мешканців Подільського регіону), за критеріями ACR 1990 та mACR 2010 та оцінити особливості перебігу РА, асоційованого з ФМ, за клініко-лабораторними критеріями активності запального процесу, серологічними маркерами тощо. У зв'язку із існуванням значних гендерних відмінностей у

захворюваності на ФМ та РА, параметрах больової чутливості, психологічного статусу тощо, в дослідження залучались лише особи жіночої статі.

3.1. Клінічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит

Обстежено 125 жінок, хворих на РА, які перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова (табл. 3.1). Діагноз РА встановлювали за критеріями ACR/EULAR (2010).

Вік залучених у дослідження хворих на РА коливався від 20 до 74 років і в середньому становив $49,6 \pm 12,8$ років. Тривалість захворювання в обстежених хворих на РА за даними анамнезу коливалась від 6 місяців до 20 років і в середньому була $7,26 \pm 4,81$ років (або $87,1 \pm 57,7$ місяців). Ранній РА (до 2-х років) відмічали 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, зокрема 82 (65,6%) хворих були серопозитивними за ревматоїдним фактором (РФ) та 85 (68,0%) за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП).

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.

У 53,6% хворих на РА виявлена II рентгенологічна стадія процесу, у 31,2% – III рентгенологічна стадія.

У 34 (27,2%) хворих відмічали позасуглобові прояви, серед яких у 30 (24%) осіб відмічалась анемія хронічного захворювання, у 15 (12%) – ревматоїдні вузлики, у 26 (20,8%) осіб – лімфаденопатія, у 2 (1,6%) хворих виявляли синдром Шегрена та синдром Рейно.

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=125)

Показник		Значення
Жінки	n (%)	125 (100%)
Вік, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	51 [42; 58]
	M±σ	49,6±12,8
Тривалість захворювання, міс.	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	72 [48; 120]
	M±σ	87,1±57,7
Серопозитивність за РФ+	n (%)	82 (65,6%)
Серопозитивність за АЦЦП+	n (%)	85 (68,0%)
Активність РА за DAS28 (ШОЕ):		
Помірна (DAS28 3,2-5,1)	n (%)	63 (50,4%)
Висока (DAS28 > 5,1)	n (%)	62 (49,6%)
DAS28	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	5,09 [4,79; 5,71]
	M±σ	5,25±0,69
CDAI	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	22,0 [18,5; 27,1]
	M±σ	23,3±6,61
ШОЕ, мм/год	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	32,0 [24; 38]
	M±σ	31,0±11,7
ЗОАЗП за ВАШ, мм	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	51,0 [44; 61]
	M±σ	52,5±12,2
Рентгенологічна стадія:		
I	n (%)	19 (15,2%)
II	n (%)	67 (53,6%)
III	n (%)	39 (31,2%)
Функціональний клас:		
I	n (%)	14 (11,2%)
II	n (%)	111 (88,8%)
Системні прояви + (наявність)	n (%)	34 (27,2%)

Примітка. P₂₅ – 25-й перцентиль, P₇₅ – 75-й перцентиль.

В обстеженій когорті супутню патологію відмічали у 45 (36%) хворих (табл. 3.2). Найчастіше реєструвалась патологія серцево-судинної системи, зокрема артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія напруги I-II ФК), остеоартроз, патологія шлунково-кишкового тракту, рідше – патологія дихальної систем. У 11,2% хворих виявлялось поєднання двох коморбідних станів, зокрема поєднання артеріальної гіпертензії з ішемічною хворобою серця (10 хворих), остеоартрозом (2), ожирінням (1), виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (1).

Таблиця 3.2

Частота коморбідних станів у хворих на РА(n=125)

Коморбідна патологія	n (%)	% у структурі коморбідності (n=45, 100%)
Артеріальна гіпертензія	27 (21,6%)	60%
Ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія напруги I-II ФК, кардіосклероз)	17 (13,6%)	37,8%
Виразкова хвороба 12-палої кишки (ремісія)	4 (3,2%)	8,9%
Остеоартроз	6 (4,8%)	13,3%
Хронічне обструктивне захворювання легень	1 (0,8%)	2,2%
Ожиріння I-II ступенів	5 (4,0%)	11,1%

На основі анамнестичних даних було встановлено, що у 46 (36,8%) хворих на РА відмічалась наявність майже постійного дифузного болю, який розповсюджувався по всьому тілу (вище та нижче талії), «болю у всіх м'язах», у шийному відділі хребта, передній частині грудної клітки, грудному відділі хребта чи попереку або болю «по всьому хребту». Больовий синдром турбував пацієнтів понад 3 місяці, незважаючи на те, що всі хворі на РА отримували лікування (див. розділ 2). Зазвичай, пацієнти з генералізованим больовим синдромом відмічали відчуття постійної втоми, поганий сон, відсутність відчуття відпочинку після сну, частий головний біль, пригнічений настрій, порушення уваги, нездатність сконцентруватись, емоційні розлади.

У зв'язку з тим, що такий симптомокомплекс є характерним для фіброміалгії (ФМ), всім залученим до дослідження хворим на РА був проведений скринінг на ФМ за критеріями ACR1990 та новими модифікованими критеріями ACR2010 (mACR2010).

3.2. Поширеність маркерів фіброміалгії у хворих на ревматоїдний артрит за критеріями ACR1990 та mACR2010

Відповідно до критеріїв ACR1990, у всіх пацієнтів з РА оцінювали наявність генералізованого симетричного болю, наявного в 4 квадрантах тіла (права, ліва, верхня, нижня половини тулуба), аксіального болю (біль у шийному відділі хребта, або передня частина грудної клітки, або грудний відділ хребта, або поперек) та визначали кількість специфічних чутливих точок (ЧТ). ЧТ визначали шляхом натискання пальцем на 18 точок у різних ділянках тіла, чітко окреслених критеріями ACR1990, з силою 4 кг/см^2 (до ефекту побіління нігтьового ложа) і вважали позитивними, якщо пацієнт відчував у них біль (див. розділ 2). При наявності спонтанного болю при пальпації не менше 11 з 18 ЧТ встановлювали діагноз ФМ.

Результати наших досліджень показали, що у всіх обстежених хворих на РА виявлялось від 3 до 18 позитивних ЧТ. У 95 (76,0%) хворих на РА кількість ЧТ не перевищувала 11, що може свідчити про відсутність ФМ за критеріями ACR1990 (рис. 3.1). Слід відзначити, що серед хворих на РА найбільш значною була частка осіб з кількістю ЧТ від 5 до 10, яка складала більше половини (67,2%), в тому числі частка осіб із гранично підвищеною кількістю ЧТ (9-10) становила 20%. У той же час частка хворих на РА з кількістю ЧТ менше 5 складала 8,8%. У 30 (24%) хворих на РА кількість ЧТ була рівною чи вищою 11, що свідчить про наявність ФМ за критеріями ACR1990. Для зручності групи хворих залежно від кількості позитивних ЧТ були позначені як РА/ACR1990(-) (хворі на РА з кількістю ЧТ < 11) та РАФМ/ACR1990(+) (хворі на РА з кількістю ЧТ ≥ 11). Середня кількість ЧТ у загальній когорті хворих на РА складала

$8,66 \pm 3,48$, при цьому медіана (Me) та інтерквартильний інтервал [P_{25} ; P_{75}] дорівнювали 8,0 [6,0; 10,0] відповідно.

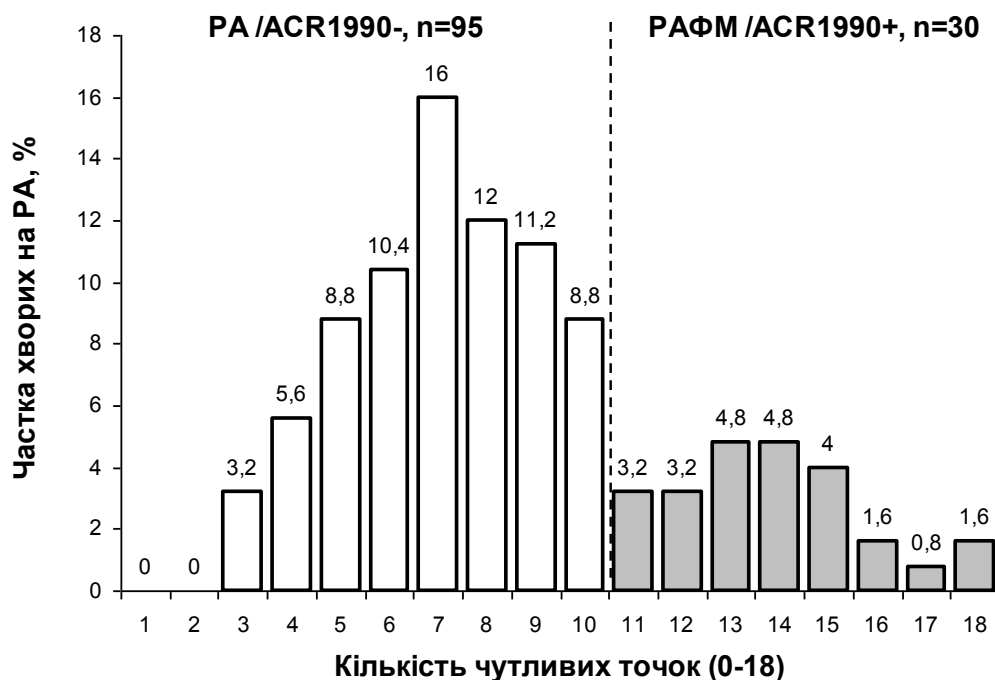


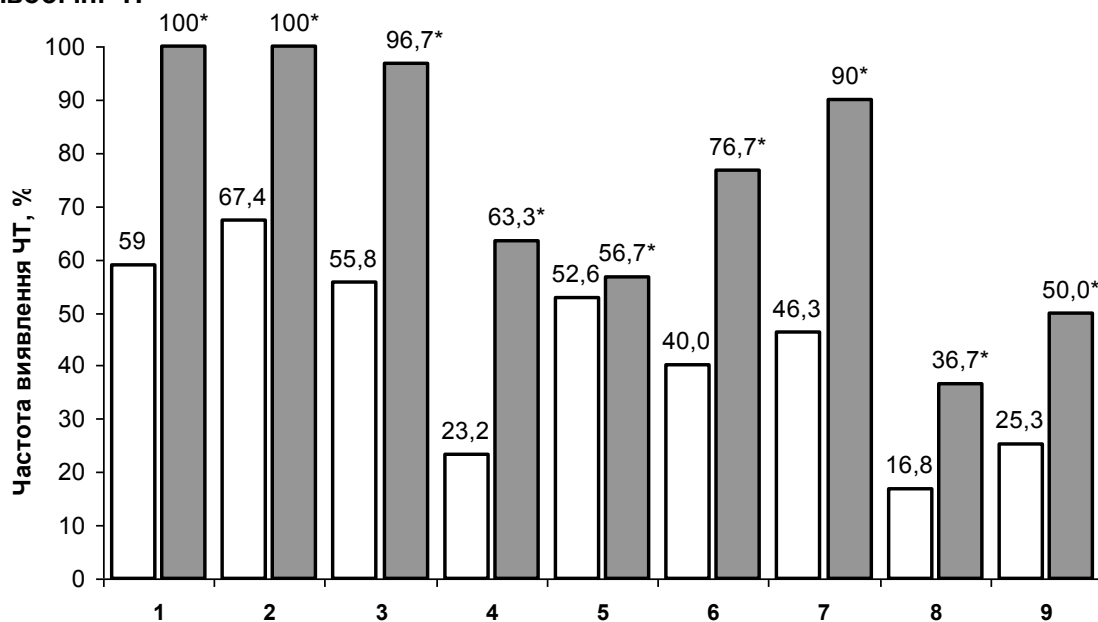
Рис. 3.1. Розподіл хворих на РА (n=125;100%) залежно від кількості позитивних чутливих точок за критеріями ACR1990.

Аналіз пацієнтів з різною кількістю позитивних ЧТ виявив певні закономірності залучення до патологічного процесу окремих специфічних локусів тіла (рис. 3.2). Встановлено, що у хворих на РА/ACR1990(-) частіше були позитивними такі точки, як потиличні (59,0%), трапецієподібного м'язу (67,4%), другого ребра (55,8%), верхньолопаткові (52,6%) та колінні точки (46,3%), рідше були позитивними нижньошийні (30-40%), латеральні епіконділярні, трохантерні та сідничні точки (13-25%) (рис. 3.2А).

У хворих на РАФМ/ACR1990(+) в 100% випадків виявлялись позитивні потиличні ЧТ, точки трапецієподібного м'язу та другого ребра, у 80-90% осіб були позитивними колінні та нижньошийні точки, у 50-60% – латеральні епіконділярні, трохантерні та сідничні точки (рис. 3.2Б). У цій групі хворих частота виявлення позитивних потиличних точок, точок трапецієподібного м'язу та другого ребра була достовірно вищою в 1,70; 1,48 та 1,80 рази; колінних та нижньошийних точок – в 2-3 рази, а латеральних епіконділярних, трохантерних та сідничних точок – в 3-4 рази, порівняно з хворими на

РА/АСR1990(-). Під час аналізу частоти виявлення правобічної чи лівобічної локалізації позитивних ЧТ у всіх обстежених хворих на РА, в тому числі у пацієнтів з РА/АСR1990(-) та РАФМ /АСR1990(+), не спостерігалось будь-яких закономірностей.

А. Лівобічні ЧТ



Б. Правобічні ЧТ

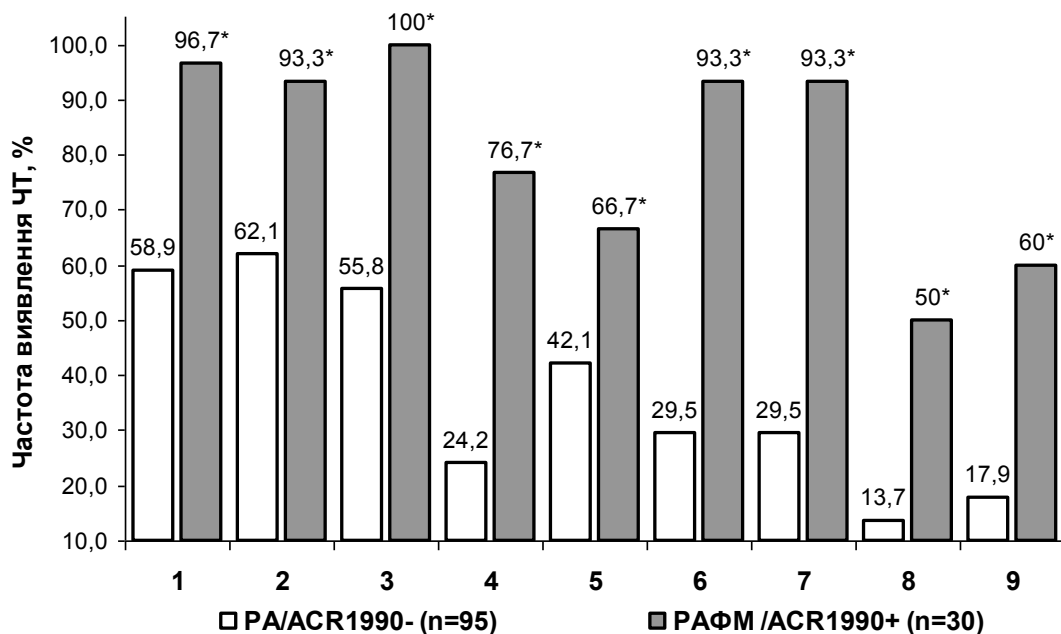


Рис. 3.2. Частота (%) виявлення лівобічних (А) та правобічних (Б) позитивних чутливих точок у хворих на РА. Примітка. * – $p < 0,05$ між хворими на РА/АСR1990(-) (n=95) та хворими на РАФМ/АСR1990(+) (n=30). Чутливі

точки: 1 – потилична, 2 – трапецієподібного м'язу, 3 – другого ребра, 4 – латеральна епіконділярна, 5 – верхня лопаткова, 6 – нижньошийна, 7 – колінна, 8 – трохантерна, 9 – сіднична.

При аналізі білатеральності ЧТ було встановлено, що у хворих на РАФМ/ACR1990(+) здебільшого виявляються парно позитивні точки будь-якої локалізації, за винятком переважно асиметричних трохантерних та сідничних точок (рис. 3.3).

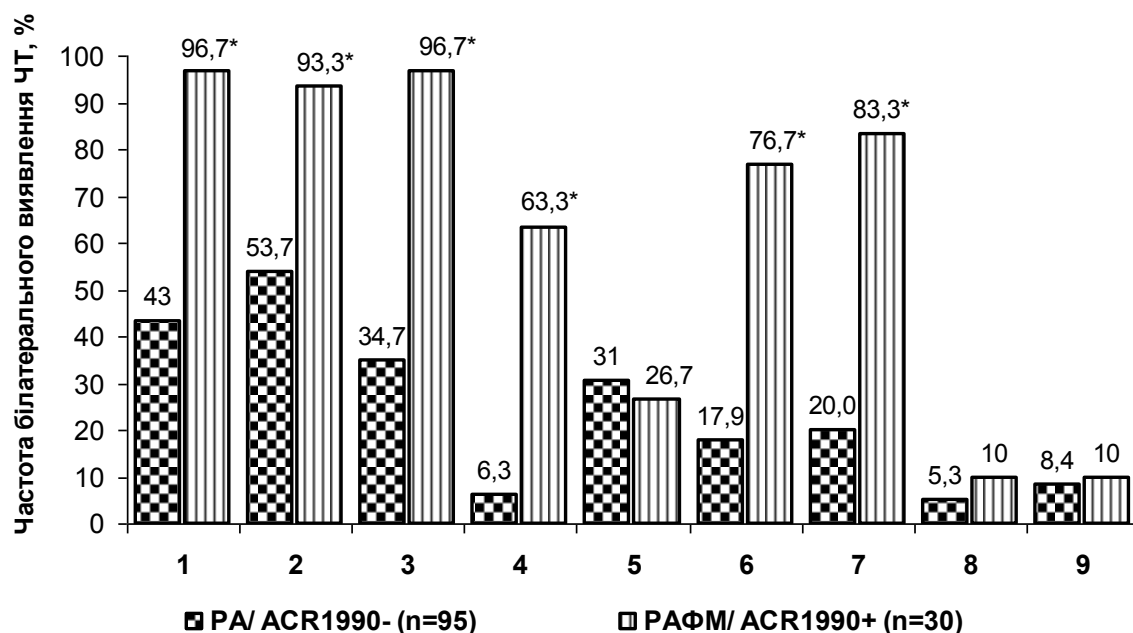


Рис. 3.3. Частота (%) білатерального виявлення чутливих точок у хворих на РА/ACR1990(-) (n=95) та РАФМ/ACR1990(+) (n=30). Примітка. * – $p < 0,05$ відносно хворих на РА/ACR1990(-). Чутливі точки: 1 – потилична, 2 – трапецієподібного м'язу, 3 – другого ребра, 4 – латеральна епіконділярна, 5 – верхня лопаткова, 6 – нижньошийна, 7 – колінна, 8 – трохантерна, 9 – сіднична.

Наприклад, у хворих на РАФМ/ACR1990(+) частота білатерального виявлення потиличних ЧТ, ЧТ трапецієподібного м'язу та другого ребра сягала 96,7; 93,3 та 96,7%; латеральної епіконділярної, нижньошийної та колінної точок – 63,3; 76,7 та 83,3%, в той час як верхньолопаткової – 26,7%, а сідничної та трохантерної – менше 10%. У хворих на РА/ACR1990(-) в 40-50% випадків

симетрично виявлялись потиличні ЧТ, ЧТ трапецієподібного м'яза та другого ребра, у той час як інші ЧТ частіше виявлялись асиметрично.

У групі хворих на РАФМ/ACR1990(+) частота парного виявлення позитивних потиличних точок, точок трапецієподібного м'язу та другого ребра була достовірно вищою в 2,25; 1,74 та 2,79 рази; колінних та нижньощийних точок – в 4,17 та 4,28 рази, а латеральних епіконділярних точок – в 10,0 разів, порівняно з хворими на РА/ACR1990(-). Не виявлено достовірних відмінностей за частотою парного виявлення верхньолопаткової, трохантерної та сідничної точок між вказаними групами хворих.

Таким чином, серед хворих на РАФМ/ACR1990(+) накопичувалися особи з позитивними ЧТ в локусах, які у хворих на РА/ACR1990(-) виявлялись значно рідше. Крім того, пацієнти з РАФМ/ACR1990(+) вирізнялись симетричністю залучення до патологічного процесу майже всіх специфічних для ФМ локусів тіла.

Для встановлення діагнозу ФМ, згідно з критеріями mACR2010, проводили анкетування пацієнтів на РА, на основі якого визначали показник шкали фіброміалгії (0-31 бали) [73].

Результати наших досліджень показали, що у всіх обстежених хворих на РА показники шкали фіброміалгії (ШФ) коливались від 5 до 27 (рис. 3.4). У 79 (63,2%) хворих на РА показники ШФ не перевищували 13, що може свідчити про відсутність ФМ за модифікованими критеріями mACR2010. Серед хворих на РА не виявлялось осіб із дуже низькими значеннями ШФ (0-4 бали), значення ШФ 5-8 балів виявлялись у 27,2% осіб, 9-12 балів – у 46,4% хворих на РА. У 46 (36,8%) хворих на РА показники ШФ були рівними чи вищими 13, при цьому превалювали особи з ШФ 13-19 балів (28%) і не виявлялось осіб із дуже високими значеннями ШФ (28-31 бали). Такі показники шкали фіброміалгії свідчать про наявність ФМ за критеріями mACR2010 у 36,8% хворих на РА. В подальшому групи хворих залежно від величини шкали фіброміалгії були позначені як РА/mACR2010(-) (хворі на РА з ШФ<13) та РАФМ/mACR2010(+) (хворі на РА з ШФ ≥13). Середня величина ШФ у

загальній когорті хворих на РА становила $12,2 \pm 5,15$, при цьому медіана (Me) та інтерквартильний інтервал [P_{25} ; P_{75}] дорівнювали 10,0 [8,0; 17,0] відповідно.

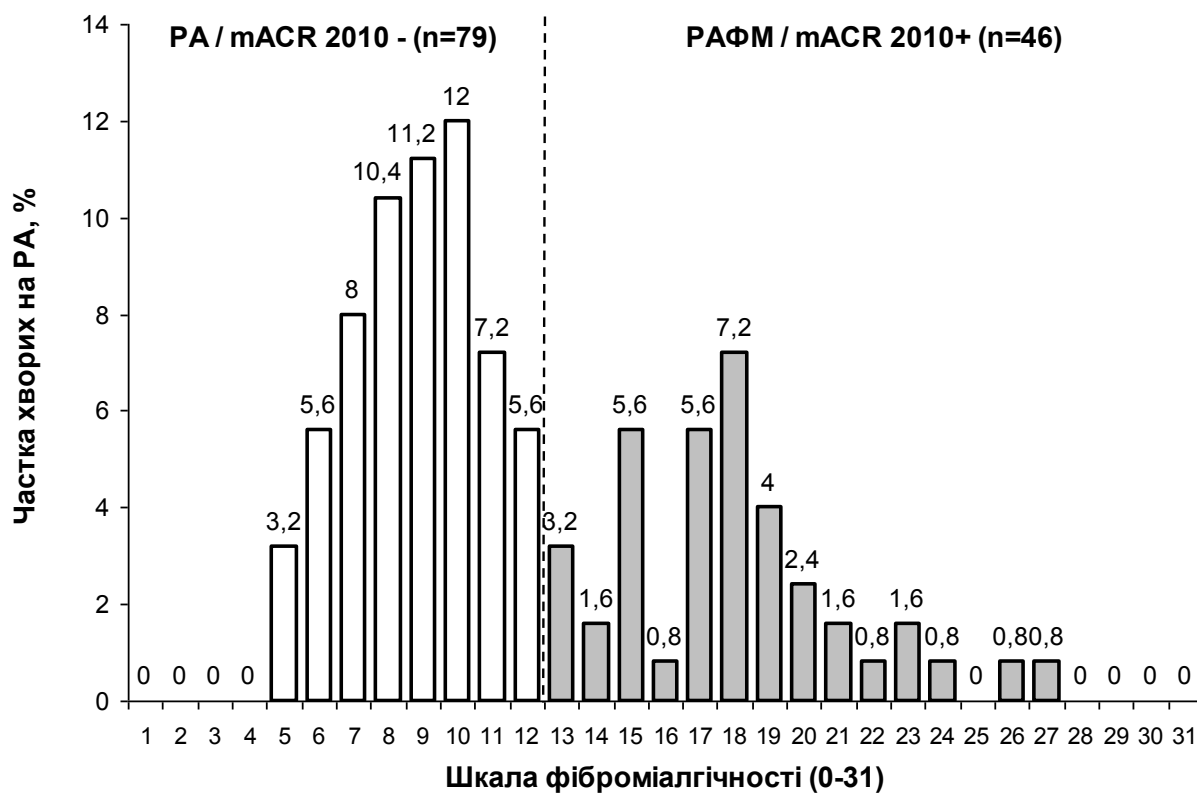


Рис. 3.4. Розподіл хворих на РА (n=125;100%) залежно від показника шкали фіброміалгії за критеріями mACR2010.

Аналіз окремих компонентів шкали фіброміалгії (табл. 3.3) показав, що у хворих на РА значення ІПБ коливались від 2 до 17, однак в середньому наявність дифузного «несуглобового» болю з тривалістю понад 3 місяці відмічалась в 4-8 специфічних ділянках тіла, як свідчать показники інтерквартильного інтервалу [P_{25} ; P_{75}]. У хворих в групі РА/mACR2010(-) дифузний біль відмічався в середньому в 4-6 ділянках, у той час як у хворих у групі РАФМ/mACR2010(+) в 8-10 ділянках. Отже, ІПБ у пацієнтів РАФМ/mACR2010(+) був достовірно вищим в 1,43 рази, ніж у пацієнтів з РА/mACR2010(-). У групі хворих на РАФМ/mACR2010(+) ІПБ перевищував 7 (порогове значення показника згідно ACR2010) у 89,1% осіб, у той час як у

групі РА/мАСR2010(-) частка таких осіб була достовірно нижчою в 14,1 разів ($p < 0,001$) і становила 6,3%.

Таблиця 3.3

Показники шкали фіброміалгії та її окремих складових у хворих на РА

Показники		Всі хворі на РА, n=125	Групи хворих	
			РА / мАСR2010(-), n=79	РАФМ / мАСR2010(+), n=46
1. ІПБ (0-19)	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	9,0 [8,0; 10,0]*
	M±σ	6,50±2,93	4,89±1,35	9,28±2,83*
2. ШВС (0-12)	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	5,0 [4,0; 8,0]	4,0 [3,0; 5,0]	9,0 [8,0; 9,75]*
	M±σ	5,72±2,73	3,91±1,32	8,83 ±1,35*
2.1. ВС (0-9)	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 [2,0; 3,0]	6,0 [6,0; 7,0]*
	M±σ	4,07±2,04	2,77±1,11	6,30±1,11*
2.2. СС (0-3)	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 3,0]*
	M±σ	1,65±0,99	1,14±0,69	2,52±0,62*
ШФ (0-31)	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	10,0 [8,0; 17]	9,0 [7,0; 10]	18,0 [15,3; 19,8]*
	M±σ	12,2±5,15	8,80±1,93	18,1±3,26*

Примітки: 1. ВС – субшкала «важкість психологічних симптомів за 7 днів»;

2. СС – субшкала «соматичні симптоми за 6 місяців»;

3. * – $p < 0,001$ відносно групи РА/мАСR2010(-).

У загальній когорті обстежених хворих на РА величина шкали важкості симптомів ФМ (ШВС) коливалась від 0 до 11 і в середньому склала 5,0 [4,0; 8,0]. В тому числі у хворих на РА важкість симптомів ФМ за останній тиждень відповідала 4,0 [3,0; 6,0], а кількість соматичних симптомів ФМ за останні 6 місяців склала 2,0 [1,0; 3,0].

У хворих в групі РА/мАСR2010(-) показник важкості симптомів ФМ в середньому становив 3,0 [2,0; 3,0], у той час як у хворих у групі РАФМ/мАСR2010(+) був достовірно вищим в 2,27 рази і становив 6,0 [6,0; 7,0]. Виявилось, що у хворих в групі РА/мАСR2010(-) кількість соматичних симптомів ФМ не перевищувала 2, у той час як переважна більшість хворих у

групі РАФМ/mACR2010(+) відмічала 2 або 3 соматичних симптоми за останні 6 місяців. Загалом, показник ШВС у хворих на РАФМ/mACR2010(+) становив 9,0 [8,0; 9,75] і був достовірно вищим в 2,25 рази, ніж у хворих на РА/mACR2010(-).

Згідно з критеріями mACR2010, найбільш важливе значення при ФМ має наявність за останні 7 днів у хворих таких симптомів, як-от: втома, розбитість вранці та когнітивні порушення, особливо погіршення пам'яті, зниження уваги, емоційні розлади. Поширеність цих симптомів у пацієнтів з РА в групі РАФМ/mACR2010(+) сягала 80-90%, при цьому їх важкість здебільшого оцінювалась як помірно важка чи важка (рис. 3.5) У той же час, у хворих РА/mACR2010(-) вказані симптоми вірогідно відмічались в 1,8-2,4 рази рідше, а їх важкість переважно розцінювалась як легка. Крім того, в цій групі 3 (3,8%) хворих взагалі не відмічали психологічних розладів.

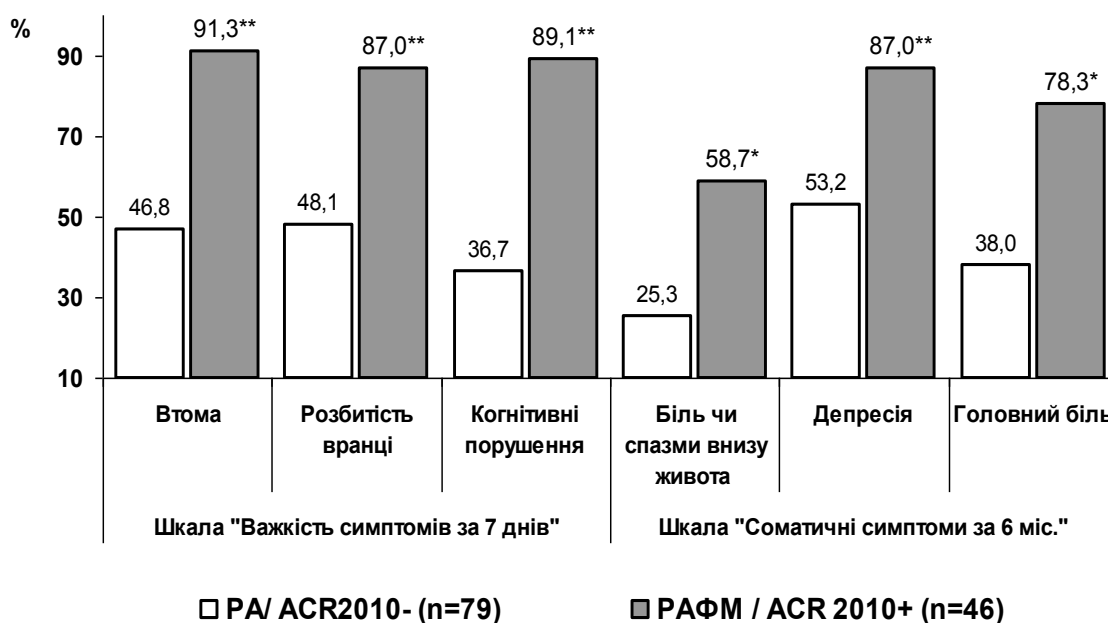


Рис. 3.5. Частота симптомів фіброміалгії, згідно з критеріями mACR2010 у хворих на РА. Примітка. * – $p < 0,01$ та ** – $p < 0,001$ між групами РА/mACR2010(-) та РАФМ/mACR2010(+).

Аналіз другої складової ШВС – кількості соматичних симптомів за останні 6 місяців засвідчив, що в групі РАФМ/mACR2010(+) депресивні розлади відмічають 87% осіб, головний біль – 78,3% осіб, біль чи спазми внизу

живота – 58,7% осіб. В групі РА/mACR2010(-) 53,2% хворих відмічали депресивний настрій, 38 та 25,3% – головний біль та абдомінальні симптоми упродовж 6 місяців, але їх частота була достовірно нижчою в 1,63-2,3 рази, ніж у хворих на РАФМ/mACR2010(+).

Таким чином, на основі аналізу наявності критеріїв ACR1990 та mACR2010 у хворих на РА були ідентифіковані особи із наявністю синдрому ФМ. Привертає увагу той факт, що частка хворих на РАФМ за критеріями mACR2010 виявилась достовірно вищою в 1,53 рази, ніж за критеріями ACR1990 (табл. 3.4). Результати наших досліджень засвідчили, що в обстеженій когорті хворих на РА у 30 (24,0%) осіб одночасно виявляються позитивні критерії ACR1990 (кількість ЧТ ≥ 11) та mACR 2010 (ШФ ≥ 13). У 79 (63,2%) хворих на РА критерії ACR1990 та mACR2010 були негативними (ЧТ < 11 та ШФ < 13). У 16 (12,8%) хворих на РА позитивними були лише критерії mACR2010 (ШФ ≥ 13), а кількість ЧТ була меншою 11.

Ми проаналізували кількість ЧТ та показники ШФ у групах хворих на РА, спочатку розподілених за одним з критеріїв ACR, а потім за обома. Встановлено, що групи РАФМ/ACR1990(+) та РАФМ/mACR2010(+) були дуже близькими за значеннями медіан та інтервалів $[P_{25}; P_{75}]$ щодо кількості ЧТ та величини ШФ. Аналогічні закономірності виявлені і під час аналізу цих показників в групах РА/ACR1990(-) та РА/mACR2010(-). Однак, під час аналізу середніх величин виявилось, що кількість ЧТ в групі хворих РАФМ/ACR1990(+) є достовірно вищою (на 14,0%), ніж у групі хворих РАФМ/ACR2010(+). Натомість, показники ШФ у хворих на РА/ACR1990(-) були достовірно вищими (на 13,6%), ніж у хворих на РА/mACR2010(-).

При розподілі хворих на РА з одночасним урахуванням кількості ЧТ та показника ШФ в усіх трьох сформованих групах середні величини практично повністю узгоджувались із показниками медіан та інтерквартильних інтервалів $[P_{25}; P_{75}]$. Крім того, міжгрупові відмінності між хворими на ізолюваний РА (ACR1990(-)/mACR2010(-)) та хворими на РАФМ (ACR1990(+)/mACR2010(+)) були більш істотними, ніж при урахуванні лише кількості ЧТ чи лише ШФ.

Також була ідентифікована окрема група хворих на РА, негативна за ACR1990 та позитивна за mACR2010. Кількість ЧТ та показник ШФ в цій групі були достовірно вищими (на 35,3 та 86,4%), ніж у хворих на РА, але нижчими (на 34,8 та 13,7%), ніж у хворих на РАФМ. В подальшому ми будемо позначати цю групу як РАФМн — хворі на РА із неповним синдромом ФМ (з субпороговою кількістю ЧТ).

Таблиця 3.4

Частота фіброміалгії, кількість чутливих точок та шкала фіброміалгічності у хворих на РА (n=125, 100%) за критеріями ACR 1990 та mACR 2010

Характеристика групи	Кількість хворих, n (%)	Кількість ЧТ	ШФ
		M±σ; Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	M±σ; Me [P ₂₅ ; P ₇₅]
Розподіл хворих на РА за критеріями ACR 1990			
1. ACR1990(+) (ЧТ≥ 11)	30 (24,0%)	13,8±1,95* 14 [12,3; 15,0]	19,0±3,17* 18,0 [17,0; 20,8]
2. ACR1990(-) (ЧТ< 11)	95 (76,0%)	7,04±1,94 7,0 [6,0; 9,0]	10,1±3,55 9,0 [8,0; 11,0]
Розподіл хворих на РА за критеріями mACR2010			
3. mACR2010(+) (ШФ ≥ 13)	46 (36,8%)#	12,1±2,84*# 12,0 [10,0; 14,0]	18,1±3,26* 18,0 [15,3; 19,8]
4. mACR2010(-) (ШФ < 13)	79 (63,2%)	6,65±1,85 7,0 [5,0; 8,0]	8,80±1,93# 9,0 [7,0; 10,0]
Розподіл хворих на РА за критеріями ACR1990/mACR2010			
5. ACR1990(+)/mACR2010(+)	30 (24,0%)	13,8±1,95§ 14 [12,3; 15,0]	19,0±3,17§ 18,0 [17,0; 20,8]
6. ACR1990(-)/mACR2010(+)	16 (12,8%)	9,00±0,89 § 9,0 [8,8; 10,0]	16,4±2,80 § 16,0 [14,0; 18,3]
7. ACR1990(-)/mACR2010(-)	79 (63,2%)	6,65±1,85 7,0 [5,0; 8,0]	8,80±1,93 9,0 [7,0; 10,0]

Примітка. 1. * – $p < 0,05$ між групами 1 та 2; 3 та 4 (відповідно ACR(+)/(-));

2. # – $p < 0,05$ між групами 1 та 3; 2 та 4 (ACR1990/mACR2010);

3. § – $p < 0,001$ між групами 5 та 7; 6 та 7;

4. | – $p < 0,05$ та || – $p < 0,001$ між групами 5 та 6.

Розподіл хворих на РА залежно від кількості ЧТ та величини шкали фіброміалгії дозволив проілюструвати місце пацієнтів з РАФМн та РАФМ в загальній когорті (рис. 3.6). Так, лівий нижній квадрант (1) включає хворих на РА без ФМ — з низькими значеннями ШФ та кількістю ЧТ менше 11. Верхній правий квадрант (2) — це хворі на РАФМ, у яких кількість ЧТ ≥ 11 та ШФ ≥ 13 . Хворі на РАФМн (ЧТ < 11 , ШФ ≥ 13) займають нижній правий квадрант (3).

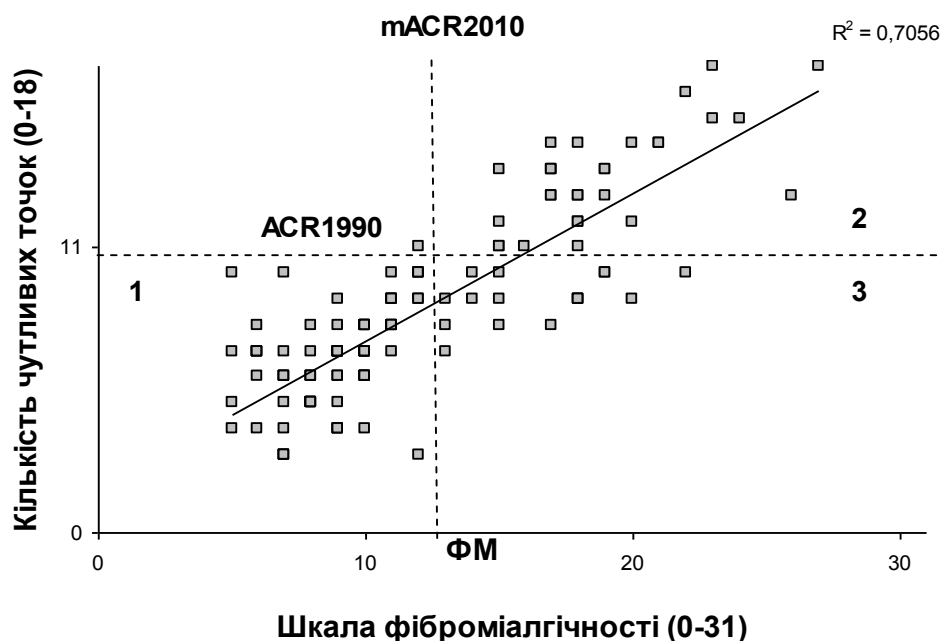


Рис. 3.6. Розподіл хворих на РА за шкалою фіброміалгії залежно від кількості чутливих точок.

Примітка. Ділянка 1 – ACR1990(-)/mACR2010(-);

ділянка 2 – ACR1990(+)/mACR2010(+);

ділянка 3 – ACR1990(-)/mACR2010(+).

Слід відзначити, що у хворих на РАФМ достовірно вищими в 2,0-2,3 рази були показники всіх складових ШФ, зокрема ІПБ, ШВС, ВС та СС, порівняно із хворими на ізолюваний РА (табл. 3.5). Хворі на РАФМн відрізнялись від хворих на РАФМ достовірно меншими ознаками синдрому центральної сенситизації, про що свідчить не лише наявність субпорогової кількості ЧТ, але й достовірно нижчий (на 21,2%) показник ІПБ. При цьому хворі на РАФМн не

поступались хворим на РАФМ за показниками важкості симптомів та наявністю соматичних симптомів.

Таблиця 3.5

Показники шкали фіброміалгії в групах хворих на РА, розподілених за критеріями ACR1990/mACR2010

Характеристика групи		Складові шкали фіброміалгії			
		ІПБ	ШВС	ВС	СС
1	РА, n=79	4,89±1,35	3,91±1,32	2,77±1,11	1,14±0,69
2	РАФМ, n=30	10,0±2,71	8,97±1,38	6,43±1,22	2,53±0,73
	p _{2,1}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3	РАФМн, n=16	7,88±2,55	8,56±1,31	6,06±0,85	2,50±0,89
	p _{3,1}	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	p _{3,2}	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Кореляційний аналіз засвідчив, що у хворих на РА між кількістю ЧТ та критеріями mACR2010, а саме шкалою фіброміалгії та її складовими, виявлялись достовірні прямі сильні та середньої сили кореляційні зв'язки (табл. 3.6). При цьому найбільш сильно кількість ЧТ корелювала із загальною ШФ та ІПБ ($r=0,79$; $0,72$), а найменш тісно – зі шкалою СС ($r=0,52$).

Таблиця 3.6

Коефіцієнти кореляції між кількістю чутливих точок та показниками шкали фіброміалгії (критеріями ACR1990 та mACR2010)

Показник		Критерії mACR2010				
		ШФ	ІПБ	ШВС	ВС	СС
ЧТ	r	0,790*	0,724*	0,717*	0,722*	0,526*
	95%CI	0,699 - 0,866	0,616 - 0,817	0,608 - 0,789	0,620 — 0,796	0,374 — 0,644

Примітка. * – достовірність коефіцієнта кореляції відповідає $p<0,01$.

За результатами наших досліджень, показник ШФ ≥ 13 дозволяє ідентифікувати хворих на РАФМ, позитивних за критеріями ACR1990 (з кількістю ЧТ ≥ 11), з чутливістю 93,8% та специфічністю 82,8%. Негативна

прогностична цінність критеріїв mACR 2010 у хворих на РА (вірогідність негативних критеріїв ACR 1990 – $ЧТ < 11$) становить 97,5%, а позитивна прогностична цінність (вірогідність наявності позитивних критеріїв ACR 1990 – $ЧТ \geq 11$) — 65,2% відповідно.

Таким чином, модифіковані критерії mACR2010 є валідним інструментом для виявлення ФМ в українській когорті хворих на РА (подільська популяція).

На наступному етапі ми дослідили показники активності та особливості клінічного перебігу РА залежно від асоціації з синдромом ФМ.

3.3. Показники активності та особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з фіброміалгією

Спочатку ми порівнювали загальні клініко-демографічні показники у хворих на РА, розподілених на групи, на основі критеріїв ACR1990 або критеріїв mACR2010.

Як свідчать дані, наведені в табл. 3.7, групи пацієнтів з ізолюваним РА та РАФМ, розподілені за критеріями ACR1990, були репрезентативними за віком і достовірно не відрізнялись рентгенологічною стадією РА та ступенем порушення функції суглобів. Тривалість захворювання була невірогідно вищою (на 26,3%) у хворих на РАФМ, ніж у хворих на РА. В групі хворих на РА частка осіб із тривалістю захворювання до 2-х років становила 15,5%, а в групі хворих на РАФМ – 13,3%. У той же час, частка осіб із тривалістю захворювання 10 та більше років у групі хворих на РА склала 27,4%, а в групі хворих на РАФМ була майже вдвічі вищою і склала 50% ($p < 0,05$).

Під час аналізу серологічних маркерів РА між вказаними групами хворих виявились достовірні відмінності. Серед пацієнтів з ізолюваним РА превалювали особи, серопозитивні за РФ чи АЦЦП – їх частка становила 72,6 та 75,8%, відповідно. У той же час серед хворих на РАФМ превалювали серонегативні особи (56,7%), а частка серопозитивних осіб за РФ чи АЦЦП була достовірно меншою в 1,68 рази. Також групи хворих з ізолюваним РА та

РАФМ достовірно відрізнялись за активністю захворювання, встановленою на основі DAS28 (ШОЕ). У групі хворих на РАФМ частка осіб із високою активністю хвороби ($DAS28 > 5,1$) становила 86,7% і була в 2,29 рази вищою, ніж серед хворих з ізольованим РА.

Таблиця 3.7

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=125) залежно від наявності фіброміалгії за критеріями ACR1990

Показник		Групи хворих за ACR1990		P
		РА, n=95	РАФМ, n=30	
Вік, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	51 [42; 58]	49 [39; 59]	>0,05
	M±σ	49,9±12,7	48,8±13,1	>0,05
Тривалість РА, міс.	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	60 [36; 120]	114 [60; 129]	>0,05
	M±σ	81,9±56,9	103,4±57,8	>0,05
Серопозитивність за РФ+	n (%)	69 (72,6%)	13 (43,3%)	<0,05
Серопозитивність за АЦЦП+	n (%)	72 (75,8%)	13 (43,3%)	<0,01
Активність РА за DAS28(ШОЕ):				
Помірна (3,2-5,1)	n (%)	59 (62,1%)	4 (13,3%)	<0,001
Висока (> 5,1)	n (%)	36 (37,9%)	26 (86,7%)	<0,001
Рентгенологічна стадія:				
I	n (%)	12 (12,6%)	7 (23,3%)	>0,05
II	n (%)	54 (56,8%)	13 (43,3%)	>0,05
III	n (%)	29 (30,5%)	10 (33,3%)	>0,05
Функціональний клас:				
I	n (%)	11 (11,6%)	3 (10,0%)	>0,05
II	n (%)	84 (88,4%)	27 (90%)	>0,05
Системні прояви +	n (%)	27 (28,4%)	7 (23,3%)	>0,05

Клініко-демографічна характеристика груп хворих з ізольованим РА та РАФМ, розподілених на основі критеріїв mACR2010, засвідчила, що практично

всі вищезазначені міжгрупові відмінності зберігались (табл. 3.8). Зокрема, розподілені за критеріями mACR2010 групи пацієнтів з ізольованим РА та РАФМ були репрезентативні за віком, рентгенологічною стадією РА та ступенем порушення функції суглобів, як і при розподілі за критеріями ACR1990.

Таблиця 3.8

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=125) залежно від наявності фіброміалгії за критеріями mACR2010

Показник		Групи хворих за mACR2010		p
		РА, n=79	РАФМ, n=46	
Вік, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	51,0 [41; 57]	51,5 [43; 61]	>0,05
	M±σ	48,7±12,7	51,3±12,8	>0,05
Тривалість РА, міс.	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	72,0 [36; 120]	72,0 [48; 120]	>0,05
	M±σ	84,1±55,9	92,2±60,8	>0,05
Серопозитивність за РФ+	n (%)	59 (74,7%)	23 (50,0%)	<0,05
Серопозитивність за АЦЦП+	n (%)	60 (75,9%)	25 (54,3%)	<0,05
Активність РА за DAS28 (ШОЕ):				
Помірна (3,2-5,1)	n (%)	55 (69,6%)	8 (17,4%)	<0,001
Висока (> 5,1)	n (%)	24 (30,4%)	38 (82,6%)	<0,001
Рентгенологічна стадія:				
I	n (%)	10 (12,7%)	9 (19,6%)	>0,05
II	n (%)	45 (57,0%)	22 (47,8%)	>0,05
III	n (%)	24 (30,4%)	15 (32,6%)	>0,05
Функціональний клас:				
I	n (%)	10 (12,7%)	4 (8,7%)	>0,05
II	n (%)	69 (87,3%)	42 (91,3%)	>0,05
Системні прояви (+)	n (%)	23 (29,1%)	11 (23,9%)	>0,05

Виявилось, що при розподілі за критеріями mACR2010 групи хворих на РА та РАФМ були репрезентативними і за тривалістю захворювання. У групі

хворих на РА частка осіб із тривалістю захворювання до 2-х років становила 15,2%, як і в групі хворих на РАФМ — 15,2%. Частка осіб із тривалістю захворювання 10 та більше років у групі хворих на РА склала 27,8%, а в групі хворих на РАФМ була недостовірно вищою і склала 41,3%.

Розподілені за критеріями mACR2010 групи хворих достовірно відрізнялись за частотою серологічних варіантів РА та активністю захворювання за DAS28. Серед хворих на РАФМ достовірно переважали особи з високою активністю за DAS28 — 82,6% проти 17,4% в групі хворими на РА, достовірно меншою була частка осіб із серопозитивним варіантом РА — 50,0% проти 74,5%. Ризик ФМ був втричі вищим у серонегативних хворих на РА (OR 2,90; 95% CI 1,36; 6,21). Таким чином, загальні особливості груп хворих на РА та РАФМ зберігались незалежно від критеріїв діагностики ФМ.

Клініко-демографічна характеристика груп хворих на РА, створених з урахуванням наявності критеріїв ACR1990 та mACR2010, дозволила виявити нові особливості (табл. 3.9). Так, якщо групи пацієнтів з ізольованим РА та РАФМ були репрезентативними за віком і включали здебільшого осіб віком 41-57 років, то в групі хворих на РАФМн превалювали особи віком 49-66 років. Середній вік пацієнтів в групі РАФМн був достовірно вищим на 15,2 та 15,0% порівняно з групами РА та РАФМ.

Виявилось, що середня тривалість захворювання у хворих на РАФМ була невірогідно вищою (на 22,9 та 45,0%), ніж у хворих на ізольований РА та РАФМн відповідно. У групі хворих на ізольований РА виявлялось 15,2% осіб з тривалістю захворювання до 2-х років, у групі хворих на РАФМ та РАФМн — 13,3 та 18,8% відповідно. Частка осіб із тривалістю захворювання 10 та більше років в групі хворих на РА склала 27,8%, в групі хворих на РАФМ — 50% і була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж у хворих на РА. У той же час у групі хворих на РАФМн частка осіб з тривалістю захворювання більше 10 років склала лише 25,0%. У групі хворих з ізольованим РА достовірно превалювали особи з серопозитивним варіантом захворювання, у той час як в групі хворих на РАФМ — з серонегативним варіантом.

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=125) залежно від наявності фіброміалгії за критеріями ACR1990/mACR2010

Показник		Групи хворих за ACR1990/mACR2010		
		РА, n=79	РАФМ, n=30	РАФМн, n=16
Вік, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	51 [41; 57]	49 [39; 59]	53 [49; 66]
	M±σ	48,7±12,7	48,8±13,1	56,1±10,8*#
Тривалість РА, міс.	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	72 [36; 120]	114 [60; 129]	48 [36; 84]
	M±σ	84,1±55,9	103,4±57,8	71,3±62,4
Серопозитивність за РФ+	n (%)	59 (74,7%)	13 (43,3%)*	10 (62,5%)
Серопозитивність за АЦЦП+	n (%)	60 (75,9%)	13 (43,3%)*	12 (75,0%)
Активність РА за DAS28 (ШОЕ):				
Помірна (3,2-5,1)	n (%)	55 (69,6%)	4 (13,3%)**	4 (25,0%)*
Висока (> 5,1)	n (%)	24 (30,4%)	26 (86,7%)**	12 (75,0%)*
Рентгенологічна стадія:				
I	n (%)	10 (12,7%)	7 (23,3%)	2 (12,5%)
II	n (%)	45 (57,0%)	13 (43,3%)	9 (56,3%)
III	n (%)	24 (30,4%)	10 (33,3%)	5 (31,3%)
Функціональний клас:				
I	n (%)	10 (12,7%)	3 (10,0%)	1 (6,2%)
II	n (%)	69 (87,3%)	27 (90%)	15 (93,8%)
Системні прояви(+)	n (%)	23 (29,1%)	7 (23,3%)	4 (25,0%)
РА до менопаузи	n(%)	34 (43,0%)	14 (46,7%)	2 (12,5%)
РА після менопаузи	n(%)	45 (57,0%)	16 (53,3%)	14 (87,5%)

Примітка. 1. * - p<0,05 та ** - p<0,001 відносно групи РА;

- p<0,05 між групами РАФМ та РАФМн.

Виявилось, що в групі хворих на РАФМн також переважали серопозитивні особи – їх частка за РФ та АЦЦП становила 62,5 та 75,0% відповідно. Також групи хворих з ізольованим РА, РАФМ та РАФМн достовірно відрізнялись за активністю захворювання. Висока активність РА

(DAS28 >5,1) виявлялась у 30,4% хворих з ізольованим РА, 86,7% хворих на РАФМ та 75% хворих на РАФМн.

У той же час всі зазначені групи були репрезентативними за частотою виявлення рентгенологічної стадії РА, функціональним класом та частотою системних проявів РА. Таким чином, у когорті обстежених нами жінок, хворих на РА, вирізнялась окрема група, до якої входили пацієнти переважно віком більше 50 років, з тривалістю захворювання до 10 років, серопозитивних за РФ та АЦПП, з високою активністю захворювання за DAS28 та неповним синдромом ФМ (кількість ЧТ<11, ШФ≥13). З огляду на вищевказане, подальший більш детальний аналіз клінічних особливостей хворих на РА, асоційований з ФМ, був проведений у групах, створених з урахуванням критеріїв ACR1990 та mACR2010.

Як було зазначено, у групах хворих на РАФМ та РАФМн частка осіб з високою активністю захворювання за DAS28 була достовірно вищою, ніж у групі хворих на ізольований РА. Далі ми проаналізували клінічні та лабораторні маркери активності РА, які входять у цей інтегральний індекс активності хвороби, у хворих на РА залежно від асоціації з ФМ.

Аналіз КБС та КНС виявив достовірні відмінності між групами хворих з ізольованим РА та хворими на РАФМ та РАФМн. Процентильний аналіз показав, що у більшості обстежених хворих на ізольований РА виявлялось від 4 до 12 (95% CI) болючих суглобів, з медіаною 8,0 та інтерквартильним інтервалом $P_{25}-P_{75}$ [6,0; 8,0]. У хворих на РАФМ кількість болючих суглобів (КБС) коливалась від 10 до 17 (95% CI), з медіаною 12,0 [10,0; 14,8], що було достовірно вищим ($p<0,01$), ніж у хворих на РА. У хворих на РАФМн (з неповним синдромом ФМ) КБС також була вірогідно вищою, ніж у хворих на РА, і становила 11,0 [8,8; 14,3].

Виявлені закономірності були підтверджені і під час аналізу середніх величин: КБС у хворих на РАФМ та РАФМн була значно вищою (на 72,3 та 53,3%), ніж у хворих на ізольований РА (табл. 3.10).

Кількість болючих та набряклих суглобів у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Характеристика групи		Кількість уражених суглобів		
		КБС	КНС	КБС – КНС
1	РА, n=79	7,37 $\pm$ 2,56	5,03 $\pm$ 2,03	2,34 $\pm$ 1,80
2	РАФМ, n=30	12,7 $\pm$ 2,56	5,33 $\pm$ 2,62	7,40 $\pm$ 2,43
	$p_{2,1}$	<0,001	>0,05	<0,001
3	РАФМн, n=16	11,3 $\pm$ 3,32	5,44 $\pm$ 2,87	5,81 $\pm$ 2,37
	$p_{3,1}$	<0,01	>0,05	<0,001
	$p_{3,2}$	>0,05	>0,05	<0,05

У той же час, за кількістю набряклих суглобів (КНС) групи хворих на ізольований РА та РА, асоційований з ФМ та «неповним» синдромом ФМ, були репрезентативними. Так, у хворих на ізольований РА виявлялось від 4 до 9 (95% CI) набряклих суглобів з медіаною та інтервалом $P_{25}-P_{75}$ – 4,0 [4,0; 6,0]. КНС у хворих на РАФМ та РАФМн коливалась від 3 до 10 і в середньому становила 4,5 [3,0; 6,8] та 4,5 [3,8; 6,3] відповідно. Аналіз середніх величин підтвердив відсутність міжгрупових відмінностей за КНС.

В одному з досліджень було показано, що у хворих на РА різниця між кількістю болючих та набряклих суглобів ≥ 7 з чутливістю 83% та специфічністю 80% є предиктором наявності 11 та більше ЧТ [83]. Виникає питання, як змінюється цей показник при повному та «неповному» синдромі ФМ, адже при останньому кількість позитивних ЧТ знаходиться на субпороговому рівні (9-10). Результати наших досліджень показали, що за середніми величинами показник «КБС-КНС» був вищим більш ніж утричі у хворих на РАФМ, ніж у хворих на РА. У хворих на РАФМн цей показник був більшим у 2,5 рази, ніж у хворих на РА, але достовірно меншим (на 21,5%), ніж у хворих та РАФМ.

Результати процентильного розподілу підтвердили виявлені закономірності (рис. 3.7). Так, у хворих з ізольованим РА різниця між КБС та

КНС була найменшою і становила 2,0 [1,0; 4,0], а у хворих з РАФМ цей показник був найбільшим – 7,0 [6,0; 8,0]. У хворих з РАФМн різниця між кількістю болючих та набряклих суглобів була меншою, ніж у хворих з РАФМ, і склала 5,0 [4,0; 7,3], але істотно перевищувала цей показник у хворих на РА.

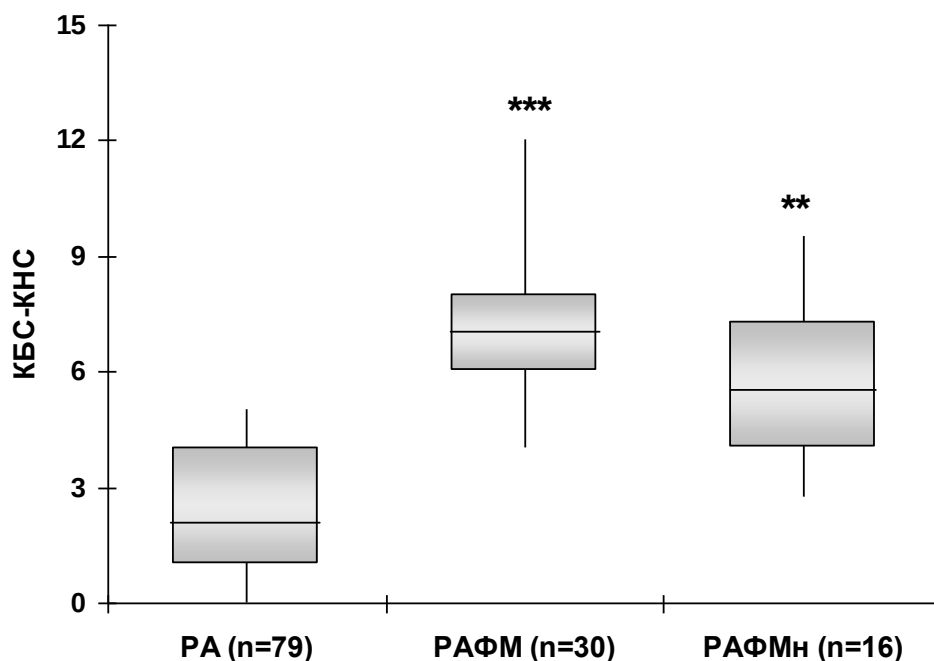


Рис. 3.7. Процентильний розподіл «КБС-КНС» у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. *** – $p < 0,001$ та ** – $p < 0,01$ відносно групи РА.

Показник «КБС-КНС» ≥ 7 реєструвався у 2 (2,5%) хворих на РА, 18 (60%) хворих на РАФМ та 7 (43,8%) хворих на РАФМн (рис. 3.8А). Отже, серед хворих на РАФМ частка осіб з «КБС-КНС» ≥ 7 була вищою в 1,37 рази, ніж серед хворих на РАФМн, хоча відмінності не сягали межі вірогідності.

Результати ROC-аналізу підтвердили (рис. 3.8Б), що показник «КБС-КНС» ≥ 7 дозволяє ідентифікувати хворих на РАФМ, позитивних за критеріями mACR 2010 (ШФ ≥ 13), з чутливістю 60,0% та специфічністю 89,5% (рис. 3.8Б). Площа під кривою (AUC) становить 0,916 (95% СІ 0,867; 0,965), що підтверджує добру якість моделі «КБС-КНС» ≥ 7 . Відмінності за кількістю

болючих та набряклих суглобів у хворих на РА та РА, асоційований з ФМ, можуть свідчити про різний внесок больового та запального компонентів в індекс активності захворювання DAS28.

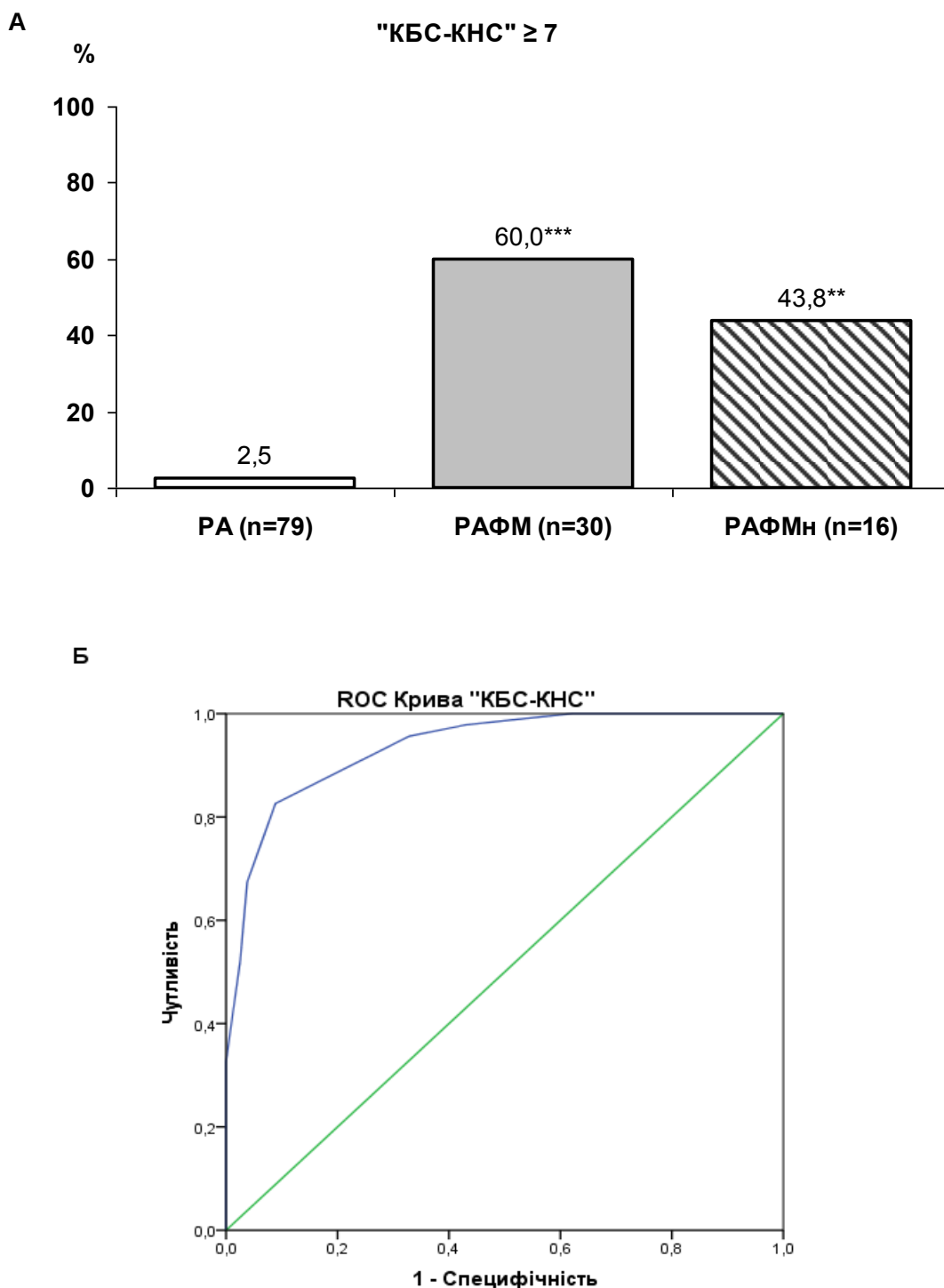


Рис. 3.8. Частота «КБС-КНС» ≥ 7 (А) та ROC-крива (Б) у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією.

Примітка. *** – $p < 0,001$ та ** – $p < 0,01$ відносно групи РА.

Аналіз вмісту С-реактивного білку в сироватці крові та ШОЕ засвідчив відсутність достовірних відмінностей між хворими на ізолюваний РА та хворими на РА, коморбідний з синдромом ФМ, за лабораторними критеріями активності запального процесу (табл. 3.11). Процентильний аналіз підтвердив, що групи суттєво не відрізняються за вказаними показниками: у хворих на РА, РАФМ та РАФМн показник ШОЕ становив 32,0 [24,5; 39,0], 29,0 [19,8; 33,8] та 35,0 [24,3; 42,0]; вміст СРБ – 16,0 [6,0; 18,0], 14,2 [6,0; 18,0] та 18,0 [5,3; 18,0] мг/л відповідно. Таким чином, клінічні та лабораторні дані свідчать, що запальна складова DAS28 у хворих на РА, асоційований з ФМ, не перевищує таку у хворих на ізолюваний РА.

Таблиця 3.11

Показники активності запального процесу у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Характеристика групи		Показники активності запального процесу	
		ШОЕ, мм/год	СРБ, мг/л
1	РА, n=79	31,3±11,8	16,8±14,1
2	РАФМ, n=30	29,2±11,0	14,2±13,9
	p _{2,1}	>0,05	>0,05
3	РАФМн, n=16	32,4±12,7	13,9±8,31
	p _{3,1}	>0,05	>0,05
	p _{3,2}	>0,05	>0,05

На наступному етапі ми порівняли загальну оцінку активності захворювання пацієнтом із загальною оцінкою активності хвороби лікарем за ВАШ. Встановлено, що ЗОАЗП у хворих на ізолюваний РА є достовірно нижчою в 1,75 та 1,47 рази, ніж у хворих на РАФМ та РАФМн (табл. 3.12). Також за середніми величинами ЗОАЗП у хворих на РАФМн була достовірно меншою (на 15,7%), ніж у хворих на РАФМ. За відсутності симптомів ФМ хворі на РА здебільшого оцінювали свій стан як легкий та помірно важкий — 35,0 [28,0; 42,5] мм ВАШ і лише 10% - як важкий > 53 мм ВАШ (рис. 3.9). У той же час хворі на РАФМ визначали свій стан від помірно важкого до важкого — 64,0 [55,3; 66,8] мм ВАШ, а 10% — як дуже важкий ($P_{90} > 78$ мм ВАШ). Хворі

на РАФМн переважно оцінювали свій стан як середньої важкості та важкий – 53,5 [46,3; 60,3] мм ВАШ. У той же час не було виявлено достовірних відмінностей між групами пацієнтів з ізольованим РА та РА, асоційованим з ФМ, за ЗОАЗЛ, яка в цілому відповідала діапазону середньої важкості — біля 40-50 мм за ВАШ.

Таблиця 3.12

Загальна оцінка активності захворювання пацієнтом та лікарем за ВАШ у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Характеристика групи		Загальна оцінка за ВАШ (0-100 мм)	
		ЗОАЗП, мм	ЗОАЗЛ, мм
1	РА, n=79	36,1±11,2	45,1±10,2
2	РАФМ, n=30	63,0±12,5	46,4±11,0
	$p_{2,1}$	<0,001	>0,05
3	РАФМн, n=16	53,1±10,9	47,4±1,24
	$p_{3,1}$	<0,001	>0,05
	$p_{3,2}$	<0,05	>0,05

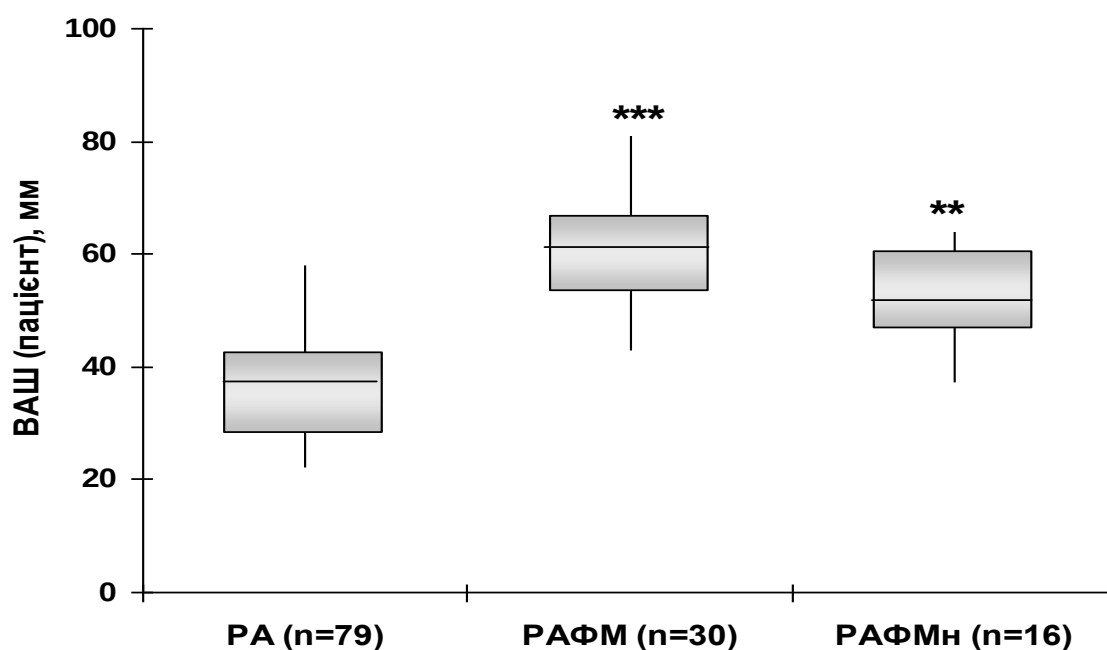


Рис. 3.9. Процентильний розподіл ЗОАЗП (за ВАШ, мм) у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. *** – $p < 0,001$ та ** – $p < 0,01$ відносно групи РА.

Процентильний аналіз найбільш валідного інтегрального показника активності РА (ACR/EULAR2010) – DAS28 (ШОЕ), до якого входить оцінка КБС, КНС, ШОЕ та ЗОАЗП, засвідчив достовірні відмінності між групами хворих на РА та РАФМ, РАФМн. Як показано на рис. 3.10, у хворих на ізольований РА медіана та інтервал $[P_{25}; P_{75}]$ для DAS28 (ШОЕ) відповідали діапазону 4,94 [4,61; 5,42], а у хворих на РАФМ — 5,74 [5,46; 6,10] та РАФМн — 5,73 [5,13; 6,18].

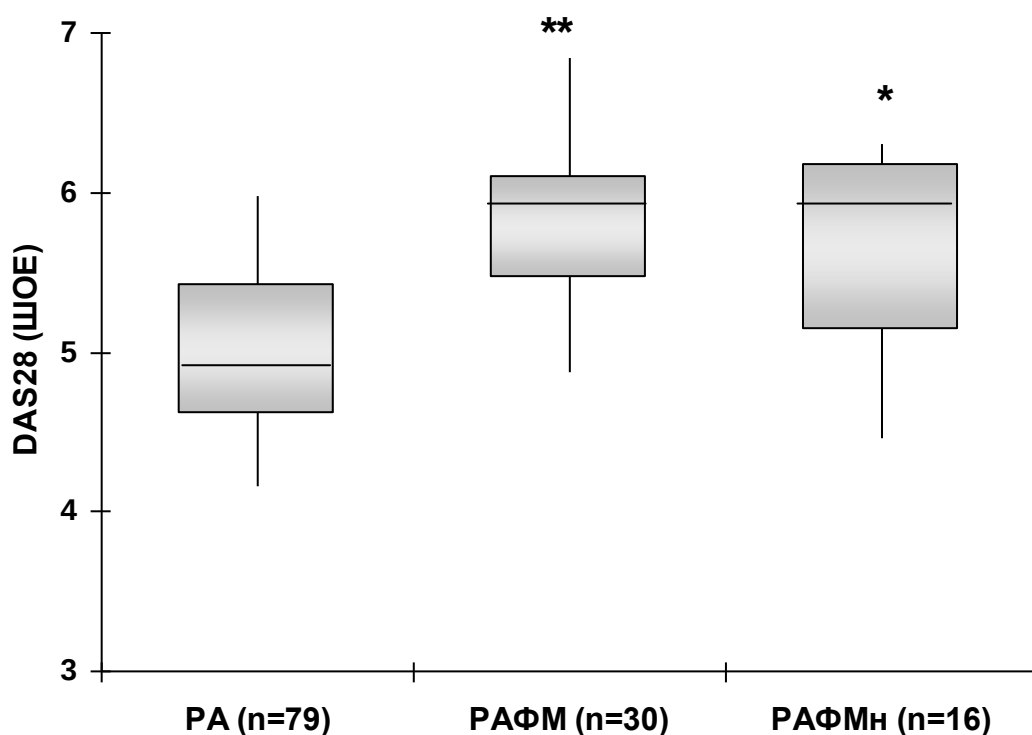


Рис. 3.10. Процентильний розподіл DAS28 (ШОЕ) у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. ** – $p < 0,01$ та * – $p < 0,05$ відносно групи РА.

За середніми величинами DAS28 (ШОЕ) у хворих на РАФМ та РАФМн був достовірно вищим на 16,9 та 12,7%, ніж у хворих на ізольований РА (табл. 3.13). Аналіз інших інтегральних показників активності РА, які включають в якості лабораторного маркера запального процесу СРБ,

підтвердив виявлені за DAS28 (ШОЕ) клінічні особливості хворих на РА, асоційований з ФМ.

У хворих на ізольований РА індекс DAS28 (СРБ) був достовірно нижчим на 15,1 та 11,2%, ніж у хворих на РАФМ та РАФМн. Індекс CDAI, до якого, на відміну від DAS28, внесено оцінку ЗОАЗЛ, у хворих на РАФМ та РАФМн також був достовірно вищим (на 41,5 та 28,8%), ніж у хворих на РА. Між хворими на РАФМ та РАФМн достовірних відмінностей за величиною DAS28 (СРБ) та CDAI не виявлялось.

Таблиця 3.13

Активність захворювання за DAS28 (ШОЕ 4, СРБ 4) та CDAI у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Характеристика групи		Активність захворювання		
		DAS28 (ШОЕ)	DAS28 (СРБ)	CDAI
1	РА, n=79	4,97±0,56	4,51±0,55	20,5±5,16
2	РАФМ, n=30	5,81±0,57	5,31±0,11	29,0±5,64
	p _{2,1}	<0,001	<0,001	<0,001
3	РАФМн, n=16	5,60±0,68	5,08±0,59	26,4±6,17
	p _{3,1}	<0,01	<0,01	<0,01
	p _{3,2}	>0,05	>0,05	>0,05

Однак, аналізуючи частоту виявлення пацієнтів з високою активністю захворювання в групах хворих на РА залежно від коморбідності з ФМ та РА за DAS28 (ШОЕ), DAS28 (СРБ) та CDAI, виявились певні відмінності.

Як показано на рис. 3.11, в групах хворих на РА, РАФМ та РАФМн за індексом DAS28 (ШОЕ) виявлялось 30,4; 86,7 та 75,0% пацієнтів з високою активністю захворювання (OR = 13,3; 95% CI 4,41; 40,3). У той час як за DAS28 (СРБ) кількість таких хворих була меншою і становила – 17,7; 63,3 та 43,8%, відповідно (OR = 7,66; 95% CI 3,04; 19,3). За індексом CDAI кількість хворих на РАФМ з високою активністю захворювання була вищою, ніж за DAS28, і становила 96,7% (OR = 42,0; 95% CI 7,63; 231). Отже, розподіл хворих за збільшенням активності захворювання, незалежно від обраного для її оцінювання індексу, був таким: РА < РАФМн ≤ РАФМ.

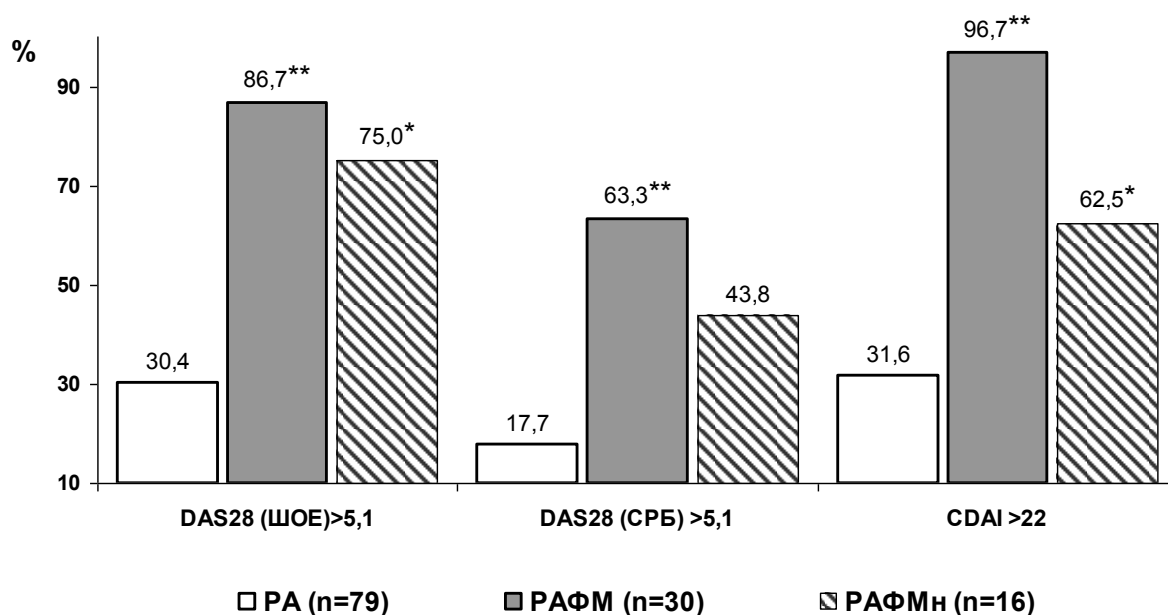


Рис. 3.11. Частота високої активності захворювання за DAS28 (ШОЕ), DAS28 (СРБ) та CDAI у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. ** – $p < 0,01$ та * – $p < 0,05$ відносно групи РА.

Кореляційний аналіз засвідчив (табл. 3.14), що в загальній когорті хворих на РА не виявлено достовірних зв'язків між віком, тривалістю захворювання та кількістю ЧТ, ШФ та її складовими. Виявлені слабкі достовірні обернені зв'язки між кількістю ЧТ і наявністю АЦЦП ($r = -0,236$, $p < 0,01$) та РФ ($r = -0,237$, $p < 0,01$). Із складових ШФ лише ІПБ достовірно обернено корелював з наявністю АЦЦП ($r = -0,261$, $p < 0,01$) та РФ ($r = -0,265$, $p < 0,01$). Отже, маркери центральної сенситизації за критеріями ACR1990/mACR2010 достовірно асоціювались із серонегативним варіантом РА, на відміну від психосоматичних симптомів ФМ.

У хворих на РА між показниками активності захворювання та критеріями ACR1990/mACR2010 виявлялись достовірні кореляційні зв'язки помірної сили. З інтегральних індексів активності РА з кількістю ЧТ більш сильно корелювали DAS28 (ШОЕ) та CDAI ($r = 0,497$; $0,531$), у той час як зв'язок з DAS28 (СРБ) був менш тісним ($r = 0,430$). Більш тісні зв'язки реєструвались між маркерами ФМ та тими клінічними показниками, які характеризують больовий синдром

при РА. Зокрема, між кількістю ЧТ і КБС, «КБС-КНС» та ЗОАЗП виявлені достовірні прямі зв'язки ($r = 0,599; 0,552; 0,556$), у той же час з такими показниками як ШОЕ, СРБ та ЗОАЗЛ кореляції не встановлено. Зв'язки ШФ з клінічними показниками активності РА були більш сильними, ніж у кількості ЧТ. ШФ достовірно прямо корелювала з DAS28 (ШОЕ), DAS28 (СРБ) та CDAI ($r = 0,603; 0,510; 0,581$), сильний зв'язок виявлявся і з «КБС-КНС», КБС та ЗОАЗП ($r = 0,668; 0,655; 0,623$). Із окремих складових ШФ з DAS28, CDAI, «КБС-КНС» більш тісно корелювали ІПБ та ШВС. У той же час ШФ та її складові не корелювали з ШОЕ, СРБ та ЗОАЗЛ.

Таблиця 3.14

Коефіцієнти кореляції між клініко-демографічними показниками та критеріями фіброміалгії ACR1990 та mACR2010 у хворих на РА (n=125)

Показники	ЧТ	ШФ	Складові шкали фіброміалгічності			
			ІПБ	ШВС	ВС	СС
Вік	0,032	0,078	0,059	0,073	0,092	-0,025
Тривалість РА	0,077	0,085	0,162	0,126	0,024	0,063
АЦЦП	-0,236**	-0,172	-0,261**	-0,120	-0,146	-0,035
РФ	-0,237**	-0,186*	-0,265**	-0,131	-0,156	-0,053
КБС	0,599**	0,655**	0,583**	0,617**	0,608**	0,477**
КНС	0,087	0,118	0,088	0,129	0,121	0,107
«КБС-КНС»	0,552**	0,668**	0,636**	0,624**	0,622**	0,484**
ШОЕ	-0,066	0,065	0,018	0,080	0,083	0,036
СРБ	-0,135	-0,035	-0,099	-0,048	0,016	-0,076
ЗОАЗП	0,556**	0,623**	0,526**	0,618**	0,652**	0,465**
ЗОАЗЛ	0,027	0,136	0,177	0,080	0,122	0,034
DAS28 (ШОЕ)	0,497**	0,603**	0,530**	0,566**	0,409**	0,571**
DAS28 (СРБ)	0,430**	0,510**	0,486**	0,487**	0,369**	0,505**
CDAI	0,531**	0,581**	0,505**	0,543**	0,401**	0,401**

Примітка. Достовірність коефіцієнта кореляції (r) ** - $p < 0,01$ та * - $p < 0,05$.

Таким чином, нами вперше показано, що в подільській популяції хворих на РА (125 жінок віком $49,6 \pm 12,8$ років), поширеність ФМ становила 24,0% за критеріями ACR1990 та 36,8% за модифікованими критеріями mACR2010. Позитивні критерії ACR1990 (кількість ЧТ ≥ 11) та mACR2010 (ШФ ≥ 13) одночасно виявлялись у 24,0% хворих на РА, що свідчить про верифіковану коморбідність з ФМ. У 12,8% хворих на РА виявлялась субпорогова кількість ЧТ – 9,0 [7,0; 10,0] та позитивні критерії mACR2010 (ШФ ≥ 13), що свідчить про наявність «неповного» синдрому ФМ (ACR1990(-)/mACR2010(+)). Зауважимо, що неповний синдром ФМ (*incomplete fibromyalgia syndrome*) був описаний в загальній популяції [189], в той час як нами вперше встановлена його поширеність у хворих на РА.

Критерії mACR2010 (ШФ ≥ 13) дозволяють ідентифікувати хворих на РАФМ з кількістю ЧТ ≥ 11 (ACR1990(+)) з чутливістю 93,8% та специфічністю 82,8%. Негативна та позитивна прогностична цінність критеріїв mACR2010 у хворих на РА становить 97,5 та 65,2% відповідно. Між кількістю ЧТ та ШФ виявляється достовірний прямий кореляційний зв'язок з $r=0,79$ (95% CI: 0,70-0,87), $p<0,01$.

У хворих на РАФМ (ACR1990(+)/mACR2010(+)) відмічаються наступні клінічні особливості: 1) більш висока активність захворювання за DAS28 (ШОЕ), ніж у хворих з ізольованим РА (OR 13,3; 95% CI 4,41; 40,3), яка підтверджується і за індексами DAS28 (СРБ) та CDAI; 2) підвищення індексів активності захворювання відбувається за рахунок «больової» складової – КБС, ЗОАЗП, у той час як «запальна» складова – КНС, ШОЕ або СРБ не відрізняється від такої у хворих з ізольованим РА; 3) «КБС-КНС» є вищою (в 3,16 рази), ніж у хворих на ізольований РА, і достовірно корелює з маркерами центральної сенситизації – кількістю ЧТ, ШФ, ІПБ ($r=0,55$; 0,66; 0,58, $p<0,01$); 4) ризик ФМ є вищим у серонегативних хворих на РА (OR 2,90; 95% CI 1,36; 6,21), а маркери центральної сенситизації (ЧТ, ІПБ) обернено корелюють з наявністю АЦЦП та РФ ($r = -0,24$; -0,26, $p<0,01$); 5) незважаючи на більш високі показники DAS28 та CDAI, група пацієнтів з РАФМ не відрізняється за

рентгенологічною стадією, функціональним класом та частотою системних проявів від пацієнтів з РА без ФМ; 6) у хворих на РАФМ в 100% випадків позитивними є потиличні точки, точки трапецієподібного м'язу та другого ребра, у 80-90% – позитивні колінні та нижньощийні точки, у 50-60% – латеральні епіконділярні, трохантерні та сідничні точки, які в 80-90% випадків виявляються білатерально. У той час як у хворих на РА позитивні ЧТ переважно виявляються асиметрично.

Хворі на РАФМн (ACR1990(-)/mACR2010(+)) відрізняються від хворих на РАФМ старшим віком та вищим відсотком серопозитивності (за АЦЦП та РФ), достовірно меншими ознаками синдрому центральної сенситизації, про що свідчать нижчі показники ШФ, ІПБ, менша різниця «КБС-КНС», але не поступаються за вираженістю психосоматичної складової шкали фіброміалгії.

З огляду на встановлені відмінності у хворих на РА на наступному етапі нашої роботи ми більш детально вивчили показники якості життя та психологічного стану пацієнтів з повним та неповним синдромом ФМ.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

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

2. Перебетюк Л.С. Чутливість та специфічність модифікованих діагностичних критеріїв 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*).

3. 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).*

4. Perebetyuk L. Fibromialgia 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).*

РОЗДІЛ 4

ЗАГАЛЬНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ

Характерними складовими ФМ є синдром центральної сенситизації, психологічні розлади та гетерогенні соматичні порушення, які можуть суттєвим чином модифікувати клінічний стан хворих на РА. Результати попереднього розділу засвідчили, що практично у кожного четвертого хворого на РА з DAS28 > 3,2, згідно з критеріями ACR1990/mACR2010, виявляється синдром ФМ, який характеризується наявністю всіх ключових складових і, в першу чергу, поширеного «несуглобового» болю. Однак у 12,8% хворих на РА превалюючим був не алгічний компонент ФМ, а психологічні та соматичні симптоми. Хворі на РА з неповним синдромом ФМ (ACR1990 (-) /mACR2010(+)) відрізнялись від хворих на РАФМ старшим віком, високою частотою серологічних маркерів, нижчими показниками ШФ, ІПБ, «субпороговою» кількістю ЧТ. Виникає питання щодо можливих відмінностей за якістю життя та функціональним станом у хворих на ізольований РА та РА, асоційований з повним та неповним синдромом ФМ.

Тому завданням цього розділу роботи було оцінити функціональну активність, показники загального стану здоров'я та якості життя за шкалами HAQ, SIQR, SF-36, MMSE, PSQI, QIDS-SR16 у хворих на РА залежно від наявності та вираженості синдрому ФМ.

4.1. Показники стану здоров'я та якості життя у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності фіброміалгії

Спочатку ми оцінили функціональний стан здоров'я пацієнтів за допомогою індексу HAQ (Health Assessment Questionnaire), який рекомендований Американським коледжем ревматологів для оцінки фізичних

функції при РА, але широко використовується і при інших ревматологічних захворюваннях.

Результати наших досліджень показали, що в загальній когорті хворих на РА (n=125) індекс HAQ становив $1,62 \pm 0,50$ (95% CI: 0,63; 2,35). За процентильним розподілом індексу HAQ група хворих на РА достовірно відрізнялась від груп хворих на РАФМ та РАФМн, у той час як між останніми суттєвих відмінностей не виявлялось (табл. 4.1, рис. 4.1). У пацієнтів з ізольованим РА індекс HAQ коливався від 0,63 до 2,13 (95% CI), з медіаною та інтерквартильним інтервалом 1,50 [1,13; 1,88]. Серед хворих на РАФМ частіше виявлялись пацієнти з помірно високими та високими значеннями індексу HAQ – від 1,25 до 2,32 (95% CI) із медіаною 1,81. У хворих на РАФМн також реєструвались більш високі значення HAQ (від 1,22 до 2,23 із медіаною 1,94) порівняно із хворими на ізольований РА. Загалом частка осіб з індексом $HAQ \geq 2,0$ серед хворих на РАФМ та РАФМн становила 40,0% та 43,8% відповідно, і була вдвічі вищою порівняно з такою (19,0%) у хворих на ізольований РА (рис. 4.2). За середніми величинами індекс HAQ у хворих на РАФМ та РАФМн був достовірно вищим на 21,5 та 26,2%, ніж у хворих на ізольований РА (див. табл. 4.1).

Таким чином, коморбідність з ФМ (навіть з її неповним варіантом) негативно відображається на фізичних функціях пацієнтів з РА і достовірно збільшує ризик підвищення $HAQ \geq 2,0$ (OR = 2,95; 95% CI 1,32; 6,58).

Таблиця 4.1

Показники індексу HAQ у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією

Характеристика групи		Індекс HAQ	
		$M \pm \sigma$	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]
1	РА, n=79	$1,49 \pm 0,52$	1,50 [1,13; 1,88]
2	РАФМ, n=30	$1,81 \pm 0,34$	1,81 [1,53; 2,13]
	p _{2,1}	<0,01	<0,01
3	РАФМн, n=16	$1,88 \pm 0,46$	1,94 [1,50; 2,25]
	p _{3,1}	<0,01	<0,01
	p _{3,2}	>0,05	>0,05

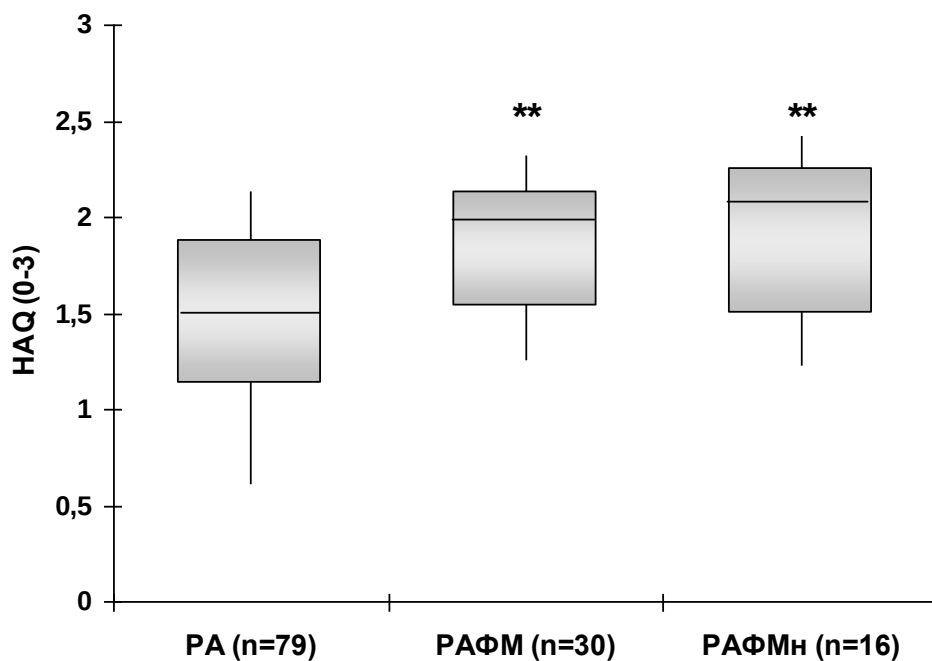


Рис. 4.1. Процентильний розподіл індексу HAQ у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. ** – $p < 0,01$ відносно групи РА.

Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана (тут і далі).

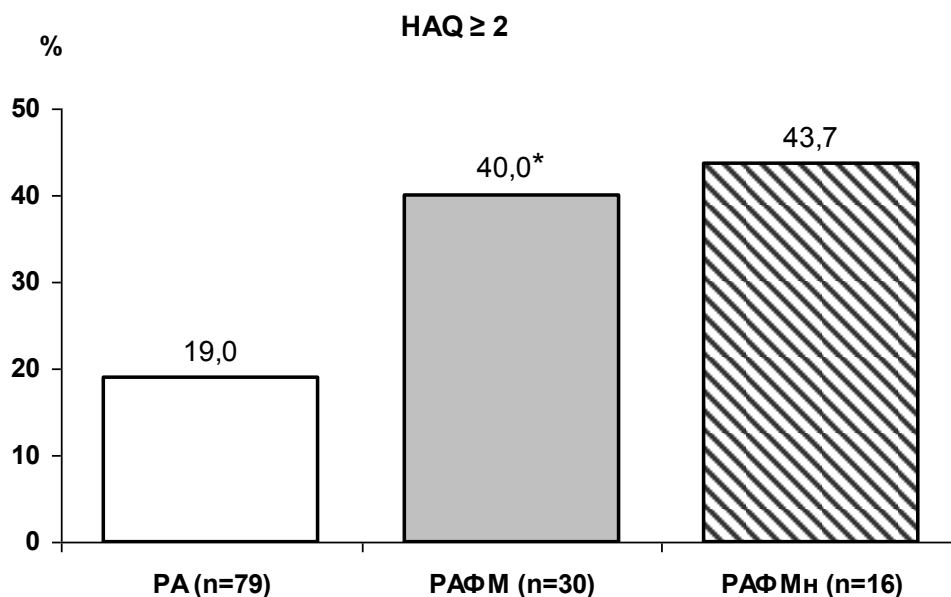


Рис. 4.2. Частота виявлення $HAQ \geq 2,0$ у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи РА.

Оцінка стану пацієнтів з ФМ, асоційованою з РА, є особливо складною і потребує персоніфікованого підходу, з огляду на можливість превалювання больового чи психосоматичного синдромів. З метою діагностики ФМ та контролю за її симптомами хворим з ревматологічною патологією був запропонований опитувальник SIQR – Symptom Impact Questionnaire Revised [83].

Досвіду використання SIQR в українській когорті хворих на РА досі не було. Крім того, не відома інформативність SIQR для виявлення повного та неповного синдрому ФМ у хворих на РА.

Як свідчать результати наших досліджень, загальна оцінка SIQR у хворих на РАФМ та РАФМн була достовірно вищою на 44,3 та 42,5%, ніж у хворих на ізольований РА (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники шкали SIQR у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Характеристика групи		Опитувальник SIQR ($M \pm \sigma$)			
		Функції (0-30)	Загальні проблеми (0-20)	Симптоми (0-50)	Загальна оцінка (0-100)
1	РА, n=79	12,0 $\pm$ 3,45	6,27 $\pm$ 2,68	16,6 $\pm$ 4,07	34,8 $\pm$ 7,82
2	РАФМ, n=30	14,1 $\pm$ 4,80	9,87 $\pm$ 10,0	26,2 $\pm$ 4,51	50,2 $\pm$ 8,51
	p _{2,1}	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
3	РАФМн, n=16	15,5 $\pm$ 4,48	9,94 $\pm$ 3,57	24,2 $\pm$ 3,90	49,6 $\pm$ 9,96
	p _{3,1}	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
	p _{3,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Аналіз окремих субшкал SIQR дозволив виявити клінічні особливості хворих на РА, асоційований з ФМ. Найменш суттєві міжгрупові відмінності виявлялись за шкалою «Функції», яка у хворих на РАФМ та РАФМн була достовірно вищою на 17,5 та 29,2% порівняно із хворими на ізольований РА. У той же час шкала «Загальні проблеми» у хворих на РАФМ та РАФМн була вищою на 57,4 та 58,5%, а шкала «Симптоми» – на 57,8 та 45,7%, порівняно із

хворими на ізольований РА. Зауважимо, що між хворими на РАФМ та РАФМн як за загальною оцінкою SIQR, так і за її окремими шкалами достовірних відмінностей не спостерігалось.

Виявлені закономірності повністю підтвердились і під час аналізу процентильного розподілу показників SIQR (рис. 4.3, 4.4).

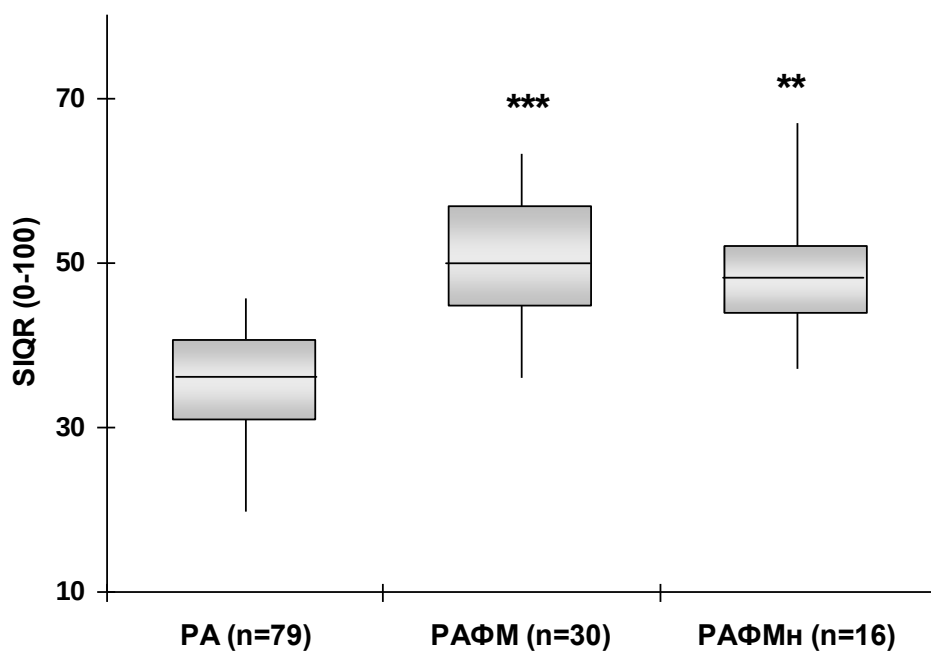


Рис. 4.3. Процентильний розподіл загальної шкали SIQR у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. *** – $p < 0,001$ та ** – $p < 0,01$ відносно групи РА.

У хворих на ізольований РА загальна оцінка SIQR коливалась від 19,7 до 45,6 (95% CI), із медіаною та інтервалом $[P_{25}; P_{75}]$ – 36,0 [30,7; 40,4]. У той же час у хворих на РАФМ загальна оцінка SIQR становила – 52,0 [44,4; 56,8], а у хворих на РАФМн – 49,8 [43,5; 52,0].

Процентильний розподіл показників шкали «Симптоми» відрізнявся ще більш суттєво. Так, якщо у хворих на РА медіана та інтерквартильний інтервал становили 17,5 [14,5; 19,5], то у хворих на РАФМ – 25,3 [23,1; 30], а у хворих на РАФМн – 23,7 [22,0; 26,0]. Такі відмінності за шкалою «Симптоми» свідчать про те, що упродовж щонайменш останніх 7 діб хворих істотно турбував больовий синдром, підвищена втомлюваність, порушення сну, погіршення

пам'яті, зниження настрою, депресія та тривога. Зауважимо, що оцінка саме цих пунктів була у хворих з ФМ найгіршою (більше 8-9 балів із 10 можливих), у той час як оцінка такого пункту як проблеми з рівновагою здебільшого була найменшою (0-6 балів).

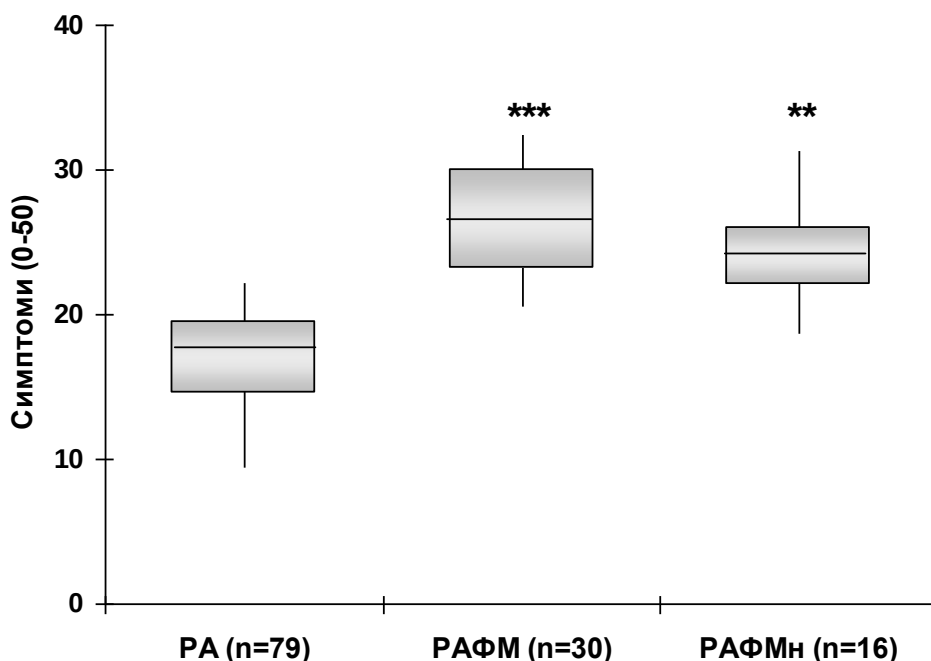


Рис. 4.4. Процентильний розподіл шкали «Симптоми» у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. *** – $p < 0,001$ та ** – $p < 0,01$ відносно групи РА.

Також при коморбідності з ФМ істотно погіршувалась оцінка хворими на РА загального рівня проблем: показники цієї шкали у пацієнтів з ізольованим РА, РАФМ і РАФМн становили 6,0 [4,0; 8,0]; 9,87 [7,3; 12,0] та 9,0 [8,0; 12,0] відповідно. Наявність ФМ негативно впливала на виконання хворими конкретних фізичних функцій: показники цієї шкали у пацієнтів з РА, РАФМ і РАФМн становили 12,0 [9,8; 14,3]; 14,0 [11,4; 16,5] та 15,2 [13,3; 17,4] відповідно.

Як відомо, у хворих на РА ознаки центральної сенситизації можуть відмічатись і без коморбідності ФМ. Зокрема, серед обстежених нами пацієнтів з ізольованим РА у 87,3% осіб ІПБ коливався від 4 до 9 балів, що свідчить про наявність помірного дифузного болю в окремих ділянках тіла, і лише 12,7%

осіб ІПБ становив 3 бали та менше. Аналогічні значення ІПБ можуть виявлятися і у хворих на ФМ: згідно з новими діагностичними критеріями при превалюванні психосоматичних ознак фіброміалгії (ШВС $\geq$ 9, відповідно) допустимими є значення ІПБ 3-6 балів [163]. Виникає питання, в якій мірі шкала SIQR дозволяє ідентифікувати осіб з ФМ серед хворих на РА за наявності центральної сенситизації. Тому на наступному етапі ми оцінили діагностичну цінність шкали SIQR та її окремих субшкал у хворих на РА за допомогою ROC-аналізу. Оскільки серед обстежених нами хворих на РАФМ та РАФМн не було осіб з ІПБ < 4, то серед 79 хворих на ізольованих РА для аналізу було відібрано лише 69 осіб з ІПБ $\geq$ 4.

За результатами ROC-аналізу (рис. 4.5, табл. 4.3), загальна шкала SIQR виявила високу діагностичну цінність щодо ідентифікації ФМ серед хворих на РА з центральним больовим синдромом (ІПБ $\geq$ 4): площа під кривою (AUC) становила 0,894 (95% CI 0,834; 0,954), що свідчить про дуже добру якість моделі. За загальною шкалою SIQR оптимальна точка відсікання (optimal cut-off value), обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, становила > 41,0 із чутливістю 0,826 (або 82,6%) та специфічністю 0,739 (або 73,9%).

Під час аналізу ROC-кривих окремих субшкал SIQR виявилось, що найбільшу діагностичну значимість має шкала «Симптоми» із AUC = 0,947 (95% CI 0,909; 0,985), що свідчить про дуже високу якість моделі. Оптимальна точка відсікання для виявлення ФМ у хворих на РА за шкалою «Симптоми» становила > 21,0 із чутливістю 87,0% та специфічністю 89,9%. У той же час діагностична цінність шкали «Загальні проблеми» була на рівні доброї – площа під кривою становила AUC = 0,814 (95% CI 0,737; 0,890), а шкали «Функції» – лише задовільною із AUC = 0,650 (95% CI 0,545; 0,756).

Таким чином, шкала «Симптоми» виявилась валідним додатковим інструментом для діагностики ФМ у хворих на РА з ознаками центральної сенситизації, на відміну від інших складових SIQR.

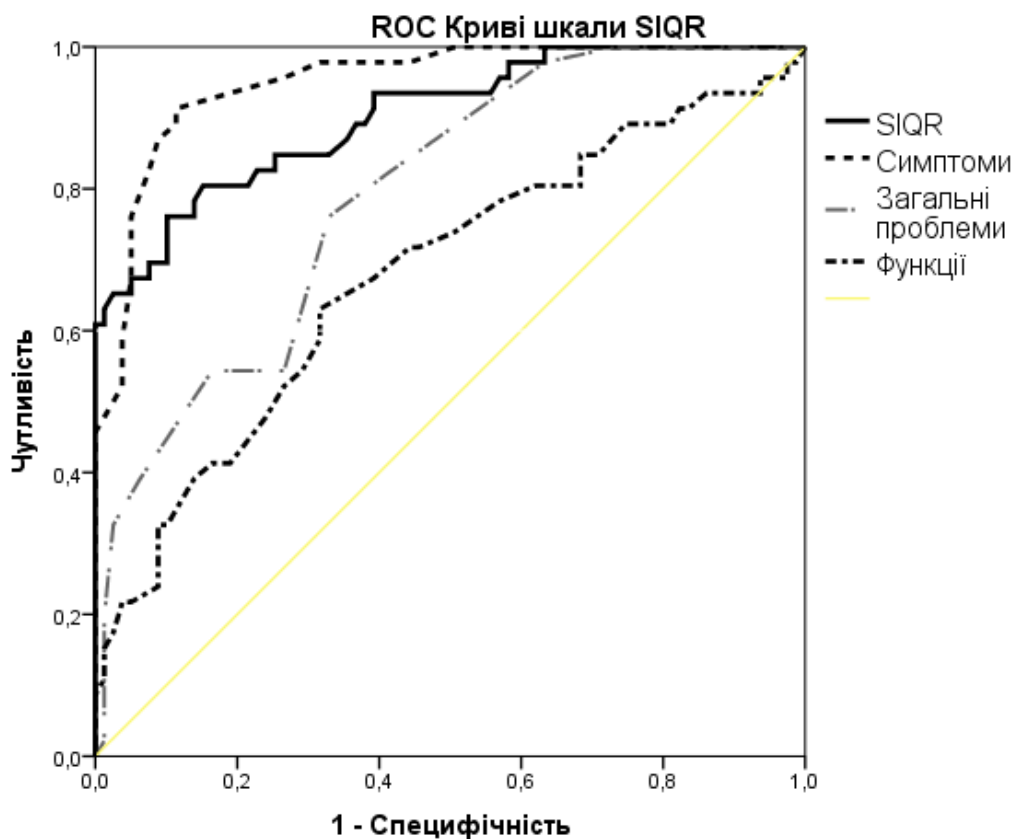


Рис. 4.5. ROC-криві виявлення ФМ за шкалою SIQR та її субшкалами в загальній когорті хворих на РА.

Таблиця 4.3

Результати ROC-аналізу шкал SIQR та «Симптоми» у хворих на РА залежно від коморбідності з ФМ за mACR 2010 ($M \pm \sigma$)

Показники	SIQR	«Симптоми»
Точка відсікання (cut-off value)	>41,0	>21,0
Чутливість (Se)	0,826	0,870
Специфічність (Sp)	0,739	0,899
Площа під кривою (AUC)	0,894	0,947
Стандартна похибка	0,031	0,019
95% CI	0,834;0,954	0,909; 0,985
P	<0,001	<0,001

На наступному етапі ми порівняли діагностичну цінність шкал SIQR та «Симптоми» стосовно встановлення повного (ACR1990(+)/mACR2010(+)) та неповного (ACR1990(-)/mACR2010(+)) синдрому ФМ у хворих на РА з ІПБ ≥ 4 .

Встановлено, що шкала SIQR мала добру діагностичну цінність щодо виявлення РАФМ (ACR1990(+)/mACR2010(+)): площа під кривою (AUC) становила 0,834 (95% CI 0,750; 0,917), що свідчить про добру якість моделі (табл. 4.4, рис. 4.6). За шкалою SIQR оптимальна точка відсікання, як і у загальній когорті, становила $> 41,0$ із чутливістю 83,3% та специфічністю 63,5%. Точка відсікання для шкали SIQR для виявлення РАФМн (ACR1990(-)/mACR2010(+)) також становила $> 41,0$ із майже аналогічною чутливістю – 81,3%, специфічністю – 63,6% та AUC – 0,752 (95% CI 0,638; 0,866). Отже, за загальною шкалою SIQR у хворих на РА з ІПБ ≥ 4 виявляються особи як з повним, так із неповним синдромом ФМ.

Для встановлення діагнозу РАФМ за шкалою «Симптоми» оптимальна точка відсікання становила $> 21,0$ із чутливістю 90,0% та специфічністю 76,5% (табл. 4.4, рис. 4.7). Площа під кривою дорівнювала 0,897 (95% CI 0,842; 0,952), що свідчить про високу якість моделі.

Таблиця 4.4

Результати ROC-аналізу шкал SIQR та «Симптоми» у хворих на РА залежно від коморбідності з повним та неповним синдромом ФМ ($M \pm \sigma$)

Показники	SIQR		«Симптоми»	
	РАФМ +	РАФМн+	РАФМ+	РАФМн+
Точка відсікання (cut-off value)	$>41,0$	$>41,0$	$>21,0$	$>21,0$
Чутливість (Se)	0,833	0,813	0,900	0,813
Специфічність (Sp)	0,635	0,636	0,765	0,687
Площа під кривою (AUC)	0,834	0,752	0,897	0,756
Стандартна похибка	0,043	0,058	0,028	0,051
95% CI	0,750; 0,917	0,638; 0,866	0,842; 0,952	0,656; 0,856
P	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

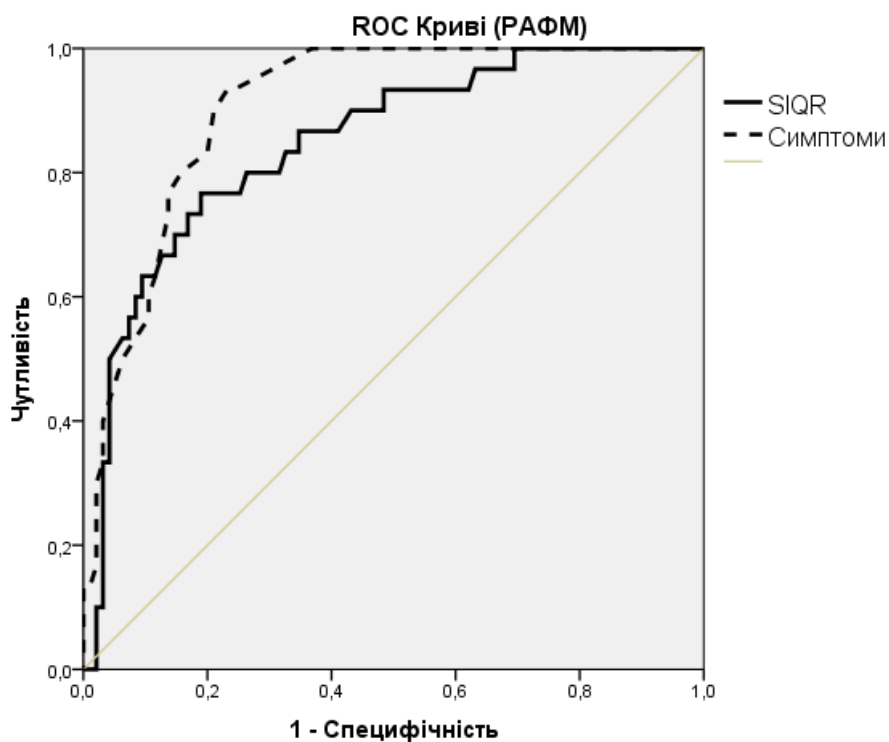


Рис. 4.6. ROC-крива виявлення РАФМ (ACR1990(+)/mACR2010(+)) за SIQR та шкалою «Симптоми».

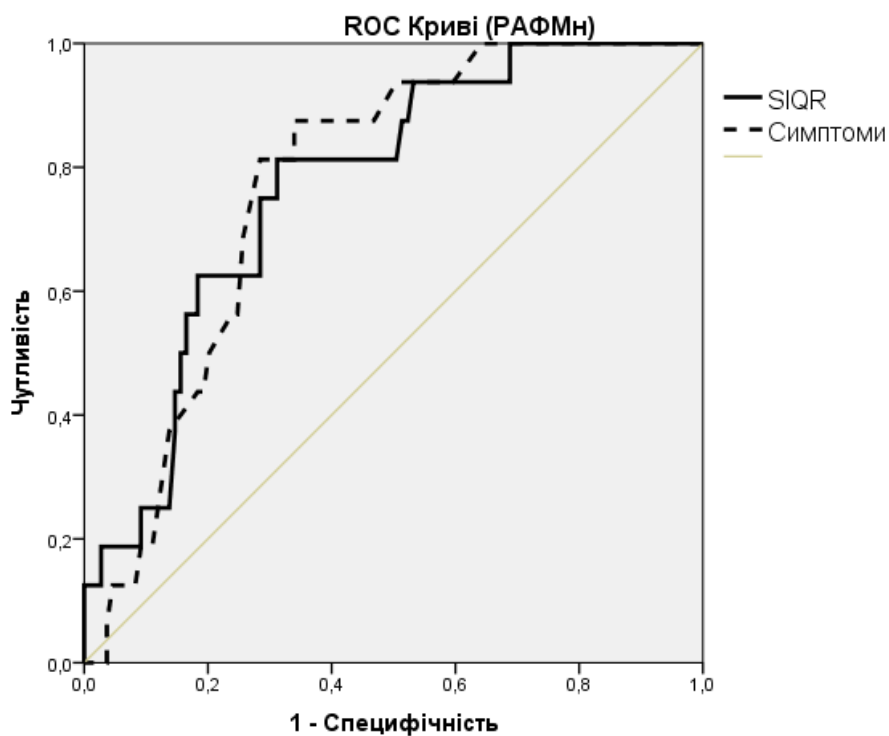


Рис. 4.7. ROC-крива виявлення РАФМн (ACR1990(-)/mACR2010(+)) за SIQR та шкалою «Симптоми».

Точка відсікання для виявлення неповного синдрому ФМ за шкалою «Симптоми» також була $> 21,0$ із чутливістю (81,3%), специфічністю (68,7%) та $AUC = 0,756$ (95% CI 0,656; 0,856). Отже, шкала «Симптоми» є надійним інструментом для ідентифікації осіб з ФМ серед хворих на РА з дифузним больовим синдромом.

Таким чином, у клінічній практиці для підвищення ефективності діагностики ФМ у хворих на РА з дифузним больовим синдромом доцільно застосовувати шкалу «Симптоми-SIQR», яка є дуже чутливою і простою для виконання. При показниках шкали $> 21,0$ у хворих на РА доцільно оцінити кількість ЧТ та значення ШФ.

На наступному етапі ми оцінили, як коморбідність з повним та неповним синдромом ФМ впливає на якість життя хворих на РА. З цією метою був застосований загальний опитувальник SF-36, який складається з 8 шкал (див. розділ 2).

Результати наших досліджень показали, що у хворих на РА всі показники якості життя за шкалою SF-36 є нижчими, ніж задекларовані в літературі середні популяційні показники [91; 94]. Так, якщо у практично здорових осіб без больового синдрому показники всіх шкал SF-36, як правило, перевищували 70-80 [94], то в загальній когорті із 125 обстежених нами хворих на РА практично всі складові шкали SF-36 були меншими 60. У загальній когорті хворих на РА показник сумарної фізичної складової здоров'я (PCS) становив $31,3 \pm 5,53$ (95% CI 23,4; 42,1), а показник сумарної психологічної складової здоров'я (MCS) – $45,0 \pm 8,30$ (95% CI 31,8; 58,2) відповідно.

Встановлено, що коморбідність з повним та неповним синдромом ФМ достовірно погіршувала як фізичний, так і психологічний компоненти здоров'я за SF-36 у хворих на РА (табл. 4.5). Так, у хворих на ізольований РА складові фізичного здоров'я – PF, RP, BP, GH були достовірно вищими на 32,1; 57,6; 25,5 та 20,1%, ніж у хворих на РАФМ, та на 65,6; 46,1; 19,9 та 35,1% вищими, ніж у хворих на РАФМн.

Показники якості життя за шкалою SF-36 у хворих на РА залежно від
коморбідності з повним та неповним синдромом ФМ ($M \pm \sigma$)

Групи хворих		Фізична складова SF-36				Психічна складова SF-36				PCS	MCS
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH		
1	РА, n=79	41,9 $\pm 16,6$	34,2 $\pm 32,8$	43,3 $\pm 14,0$	46,1 $\pm 9,73$	52,0 $\pm 15,2$	58,4 $\pm 16,0$	53,2 $\pm 31,8$	65,3 $\pm 12,6$	32,6 $\pm 5,56$	47,1 $\pm 7,48$
2	РАФМ, n=30 p _{2,1}	31,7 $\pm 14,6$ <0,05	21,7 $\pm 22,5$ <0,05	34,5 $\pm 10,9$ <0,01	38,4 $\pm 12,2$ <0,01	43,7 $\pm 15,3$ <0,05	49,6 $\pm 19,0$ <0,05	33,3 $\pm 35,0$ <0,05	52,9 $\pm 2,84$ <0,01	29,7 $\pm 5,04$ <0,01	41,2 $\pm 8,47$ <0,01
3	РАФМн, n=16 p _{3,1} p _{3,2}	25,3 $\pm 2,89$ <0,01 >0,05	23,4 $\pm 26,6$ <0,01 >0,05	36,1 $\pm 11,6$ <0,05 >0,05	34,1 $\pm 10,7$ <0,01 >0,05	41,3 $\pm 4,73$ <0,05 >0,05	47,7 $\pm 17,2$ <0,05 >0,05	35,4 $\pm 28,5$ <0,05 >0,05	55,0 $\pm 16,8$ <0,05 >0,05	28,0 $\pm 4,07$ <0,01 >0,05	42,0 $\pm 8,95$ <0,05 >0,05

Складові психічного здоров'я – VT, SF, RE та MH у хворих на ізолюваний РА були достовірно вищими на 19,0; 17,7; 59,9 та 23,4%, ніж у хворих на РАФМ, та на 25,9; 22,4; 50,2 та 18,7% вищими, ніж у хворих на РАФМн. Нами не було виявлено вірогідних відмінностей за показниками SF-36 між хворими на РАФМ та РАФМн, хоча в останніх окремі показники фізичного здоров'я (PF, GH) були знижені більш виражено. Загалом у хворих на РА сумарні показники PCS та MCS за наявності повного синдрому ФМ були достовірно нижчими на 9,0 та 12,5%, а неповного синдрому ФМ – на 9,1 та 10,8%, ніж за його відсутності.

На рис. 4.8 складові якості життя пацієнтів з РА відображені як стандартизовані Z-шкали SF-36 – показники, які демонструють відмінності в числі стандартних відхилень від середніх популяційних показників. У хворих на ізолюваний РА найбільш суттєво від середніх популяційних відрізнялись показники, які характеризують фізичні функції – PF-Z (-1,86), RP-Z (-1,33), BP-Z (-1,37); загальний стан здоров'я та соціальні функції – GH-Z (-1,30) та SF-Z (-1,13), а в меншій мірі – показники життєздатності та психологічних функцій

VT-Z (-0,44), RE-Z (-0,85) та MH-Z (-0,53) (рис. 4.8А).

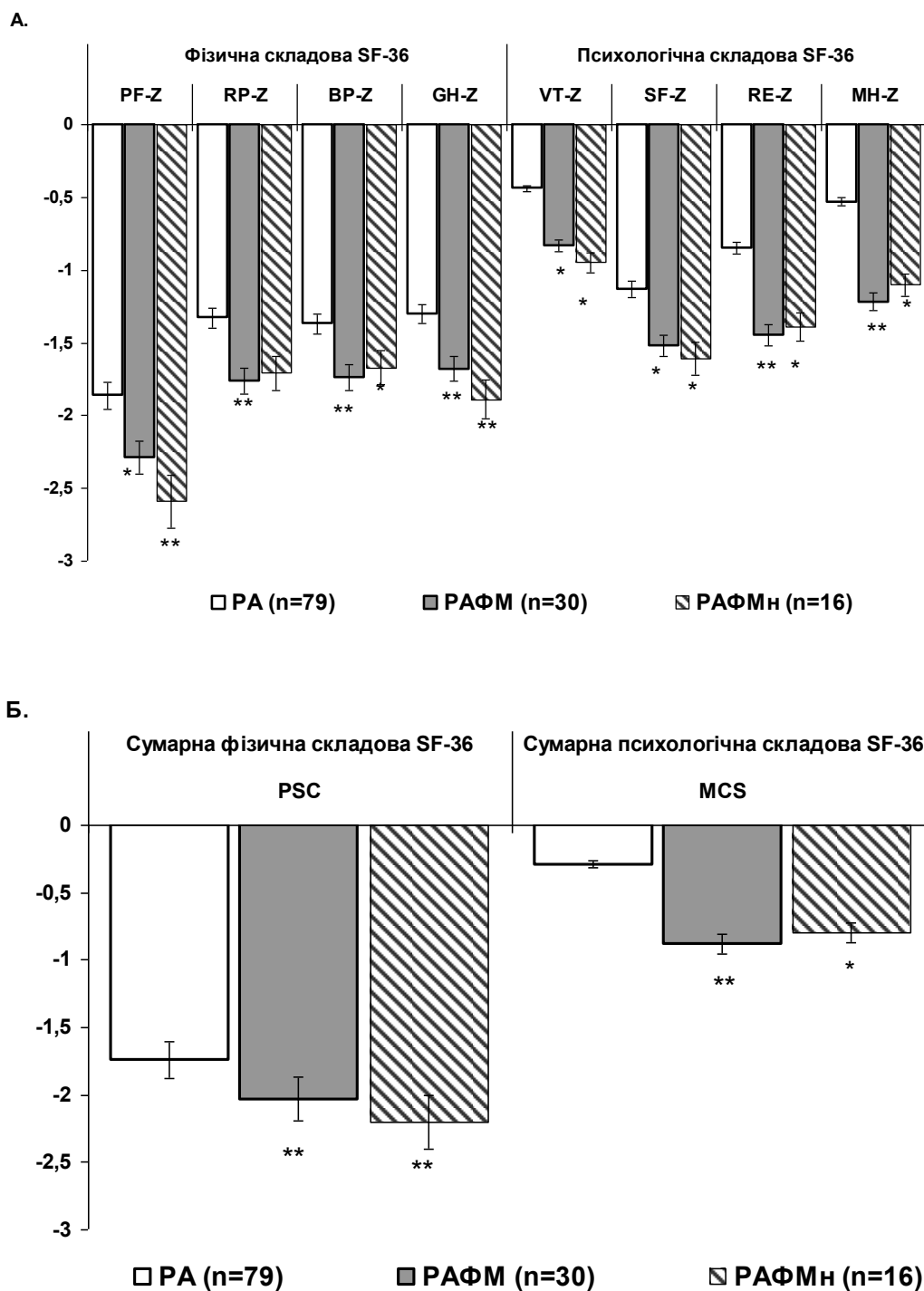


Рис. 4.8. Z-шкали (А) та сумарні Z-шкали (Б) SF-36 у хворих на РА, РАФМ та РАФМн. Достовірність відмінностей оцінена за Cohen's effect size index, де * – середні відмінності (Cohen's $d = 0,5-0,8$); ** – дуже значні відмінності (Cohen's $d > 0,8$).

Наявність ФМ у хворих на РА істотно погіршувала показники всіх Z-шкал SF-36 і особливо тих, які відображають больовий синдром, психічне здоров'я, життєві сили та соціальні функції. Так, у хворих на РАФМ шкали BP-Z, MH-Z та VT-Z становили -1,74; -1,22 та -0,83 і були вірогідно гіршими (Cohen's effect size index > 0,8), ніж у хворих на РА. Достовірних відмінностей між хворими з повними та неповним синдромом за Z-шкалами SF-36 не виявлялось, хоча окремі показники (PF-Z, GH-Z) у хворих на РАФМн були гіршими, ніж у хворих на РАФМ.

Сумарні показники PCS-Z та MCS-Z (рис. 4.8Б) у хворих на РА становили -1,74 (95% CI: -2,52; -0,75) та -0,29 (95% CI: -1,59; 0,84) і були значимо меншими, ніж у хворих на РАФМ – PCS-Z -2,03 (95% CI: -2,69; -1,06) та MCS-Z -0,88 (95% CI: -2,21; 0,16) та у хворих та РАФМн із PCS-Z -2,20 (95% CI: -2,73; -1,61) та MCS-Z -0,80 (95% CI: -2,03; 0,41).

Таким чином, коморбідність РА з ФМ істотно погіршує всі аспекти життя пацієнтів: ще більше обмежує їх фізичну активність, ускладнює виконання повсякденної роботи, потенціює больовий синдром, сприяє соціальній дизадаптації, посилює тривожність та депресивний настрій, негативно відображається на оцінці пацієнтом перспектив свого лікування.

Виявлення наявності та оцінка вираженості психологічної складової коморбідної ФМ у хворих на РА є складним завданням, адже більшість її симптомів характерні і для основного захворювання. Тому на наступному етапі ми більш детально оцінили показники якості сну, депресії та когнітивних функцій у хворих на РА залежно від наявності ФМ.

4.2. Показники якості сну, депресії та когнітивних функцій у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності фіброміалгії

Наявність та вираженість порушень сну у хворих на РА визначали за допомогою Пітсбурзького індексу якості сну.

У когорті обстежених нами пацієнтів з РА (n=125) загальний індекс PSQI

становив $8,17 \pm 2,91$ (95% CI: 4,0; 13,0), що вказує на наявність переважно помірних розладів сну в більшості хворих. Частка осіб із наявністю вірогідних проблем зі сном (з індексом PSQI > 5) була превалюючою і сягала 80,0%.

Під час аналізу індексу PSQI та його окремих субшкал у хворих на РА залежно від наявності ФМ були встановлені вірогідні міжгрупові відмінності (табл. 4.6). Загальний індекс PSQI у хворих на РАФМ та РАФМн був достовірно вищим на 33,3 та 30,1%, ніж у хворих на ізольований РА. При наявності ФМ або її неповного синдрому (без суттєвих відмінностей між ними) у хворих на РА достовірно збільшувалась (на 30,4 та 42,9%) вираженість розладів сну, посилювались (на 35,1 та 22,3%) проблеми із засинанням, погіршувалась (на 21,2 та 18,2%) якість сну, підвищувалась потреба (в 2,4 та 3,0 рази) у снодійних, через безсоння знижувалась (на 36,2 та 13,4%) денна активність, у той же час показники тривалості та ефективності сну змінювались менш суттєво.

Таблиця 4.6

Показники індексу PSQI у хворих на РА залежно від коморбідності з
фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Група хворих		Шкали індексу PSQI							Total PSQI (сума)
		1	2	3	4	5	6	7	
1	РА, n=79	0,70 $\pm 0,77$	1,05 $\pm 0,35$	1,48 $\pm 0,66$	1,27 $\pm 0,59$	1,20 $\pm 0,67$	1,32 $\pm 0,57$	0,29 $\pm 0,48$	7,30 $\pm 2,42$
2	РАФМ, n=30	1,00 $\pm 0,79$	1,37 $\pm 0,49$	2,00 $\pm 0,69$	1,73 $\pm 0,74$	1,33 $\pm 0,76$	1,60 $\pm 0,56$	0,70 $\pm 0,88$	9,73 $\pm 3,27$
	$p_{2,1}$	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01
3	РАФМн, n=16	1,00 $\pm 0,82$	1,50 $\pm 0,52$	1,81 $\pm 0,75$	1,44 $\pm 0,51$	1,31 $\pm 0,48$	1,56 $\pm 0,51$	0,88 $\pm 0,72$	9,50 $\pm 2,88$
	$p_{3,1}$	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05
	$p_{3,2}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Шкали PSQI: 1 – тривалість сну; 2 – розлади сну; 3 – проблеми із засинанням; 4 – вплив безсоння на денну активність; 5 – ефективність сну; 6 – загальна якість сну; 7 – потреба у снодійних.

Частка осіб з індексом PSQI > 5,0 серед хворих на РАФМ та РАФМн сягала 90,0% та 93,8%, відповідно, і була достовірно вищою (в 1,23-1,28 рази) порівняно з такою серед хворих на ізолюваний РА (рис. 4.9). Серед хворих на РАФМ та РАФМн переважали особи з більш важкими розладами сну, ніж серед хворих на ізолюваний РА: у цих групах показники Me [P₂₅; P₇₅] загального індексу PSQI становили 9,50 [8,0; 11,0], 9,0 [7,0; 12,0] та 7,0 [5,0; 9,0] відповідно. Загалом у хворих на РА при коморбідності з ФМ ризик розладів сну зростав більш, ніж втричі (OR = 3,47; 95% CI 1,17; 10,3).

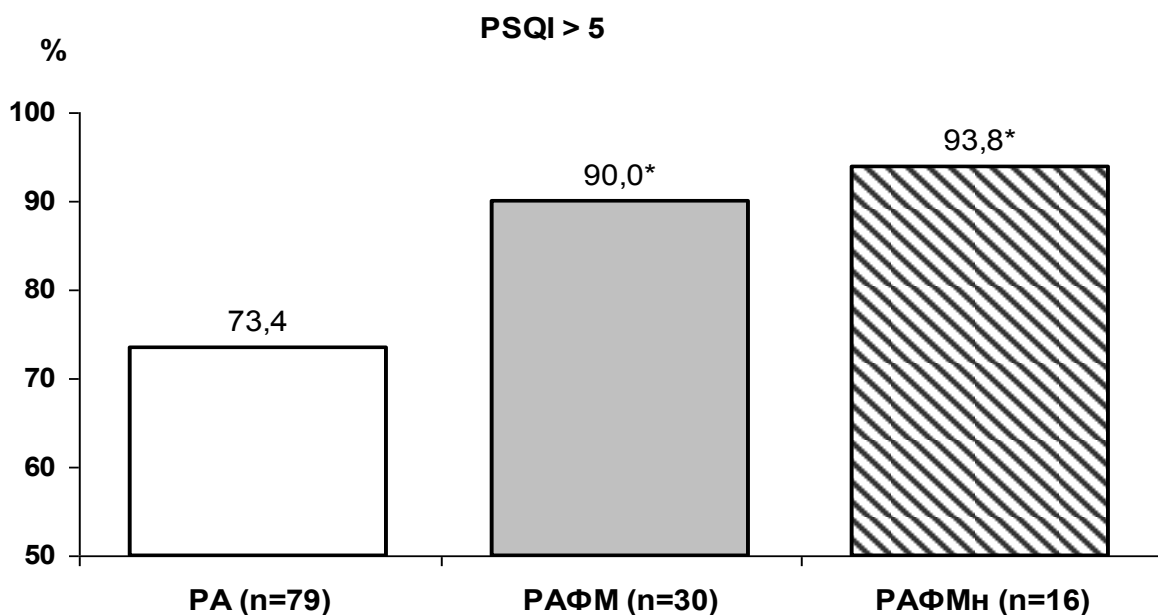


Рис. 4.9. Частота виявлення PSQI > 5,0 у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи РА.

Важливою складовою ФМ є порушення когнітивних функцій, які здебільшого проявляються погіршенням пам'яті, зниженням уваги, порушенням сприйняття, труднощами при виконанні розумової роботи. Для оцінки когнітивних функцій у хворих на РА було використано шкалу MMSE (Mini Mental State Examination).

У загальній когорті пацієнтів з РА (n=125) шкала MMSE становила $26,7 \pm 1,55$ (95% CI 24,0; 29,0), що свідчить про наявність осіб із легкими та помірними когнітивними розладами, осіб з ознаками деменції ($MMSE \leq 23$) не

виявлено. Під час аналізу результатів шкали MMSE у хворих на РА залежно від наявності ФМ були виявлені достовірні відмінності (табл. 4.7).

У хворих на ізолюваний РА показник MMSE був достовірно вищим на 5,22 та 6,0%, ніж у хворих на РАФМ та РАФМн.

Таблиця 4.7

Показники шкали MMSE у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Характеристика групи		Шкала MMSE	
		$M \pm \sigma$	Me [P_{25} ; P_{75}]
1	РА, n=79	27,2 $\pm$ 1,45	27,0 [26,0; 28,0]
2	РАФМ, n=30	25,9 $\pm$ 1,31	26,0 [25,0; 27,0]
	$p_{2,1}$	<0,01	<0,05
3	РАФМн, n=16	25,8 $\pm$ 1,44	25,5 [24,8; 27,0]
	$p_{3,1}$	<0,01	<0,05
	$p_{3,2}$	>0,05	>0,05

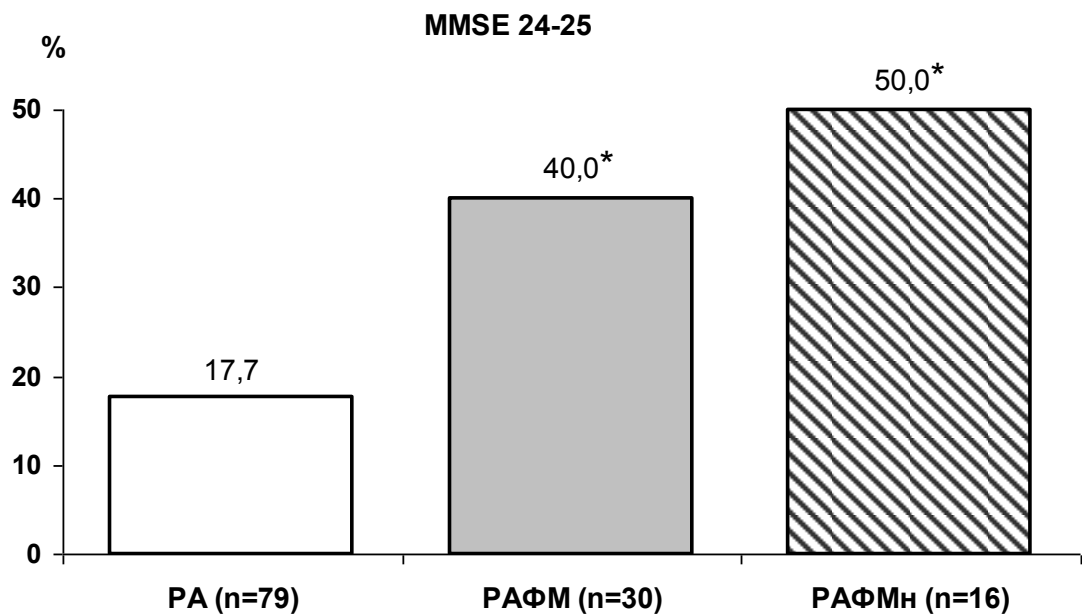


Рис. 4.10. Частота виявлення шкали MMSE 24-25 у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи РА.

Як показано на рис. 4.10, частка осіб із помірними когнітивними розладами (MMSE 24-25) серед хворих на ізолюваний РА становила 17,7%, в

той час як серед хворих на РАФМ та РАФМн була достовірно вищою (в 2,26 та 2,82 рази) і сягала 40,0% та 50,0% відповідно. Таким чином, при поєднанні РА з ФМ ризик когнітивних розладів підвищувався більш, ніж втричі ($OR = 3,49$; 95% CI 1,55; 7,85).

Відомо, для хворих на ФМ характерними є пригнічений настрій, зниження самооцінки, постійна втома, зниження інтересів та інші ознаки депресії. РА також досить часто асоціюється із симптомами депресії, у зв'язку з цим ми оцінили наявність та вираженість депресії у хворих залежно від проявів ФМ. З цією метою був використаний короткий опитувальник для самостійного заповнення – QIDS-SR16

У загальній когорті пацієнтів з РА ($n=125$) індекс QIDS-SR16 становив $6,34 \pm 2,58$ (95% CI 3,0; 10,0), що свідчить про наявність осіб із ознаками депресії. Зауважимо, що осіб із важкою та дуже важкою депресією (QIDS-SR16 вище 16 балів) та суїцидальними думками серед обстежених хворих не виявлено.

Встановлено, що 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 (табл. 4.8). Під час аналізу окремих складових індексу QIDS-SR16 виявилось, що у хворих з РАФМ та РАФМн були достовірно гіршими (на 30,8 та 35,8%) показники шкали «сон», ніж у хворих на ізольований РА. Показники шкали «вага» у хворих на РАФМ були вірогідно вищими (на 102%), а у хворих на РАФМн невірогідно вищими (на 68,3%), ніж у хворих на РА. При поєднанні РА з ФМ невірогідно вищими були показники й інших шкал, що свідчить про зниження концентрації уваги, труднощі при прийнятті рішень, підвищену втомлюваність таких осіб порівняно із іншими хворими. Пригнічений настрій в однаковій мірі реєструвався у хворих на РА та РАФМ. Як показано на рис. 4.11, частка осіб з ознаками депресії ($QIDS-SR16 \geq 6$) серед хворих на ізольований РА становила 53,2%, у той час як серед хворих на РАФМ та РАФМн була достовірно вищою (на 44,2 та 40,9%) і становила 76,7 та 75,0% відповідно.

Показники індексу QIDS-SR16 у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією ($M \pm \sigma$)

Групи хворих		Шкали індексу QIDS-SR16									QIDS
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	РА, n=79	1,20 $\pm 0,65$	0,57 $\pm 0,59$	0,41 $\pm 0,61$	0,73 $\pm 0,50$	0,57 $\pm 0,63$	0,0	0,66 $\pm 0,50$	1,00 $\pm 0,36$	0,66 $\pm 0,62$	5,80 $\pm 2,46$
2	РАФМ, n=30 p _{2,1}	1,57 $\pm 0,68$ <0,05	0,57 $\pm 0,50$ >0,05	0,83 $\pm 0,65$ <0,05	0,83 $\pm 0,38$ >0,05	0,77 $\pm 0,57$ >0,05	0,0 >0,05	0,80 $\pm 0,41$ >0,05	0,93 $\pm 0,37$ >0,05	0,83 $\pm 0,53$ >0,05	7,13 $\pm 2,15$ <0,05
3	РАФМн, n=16 p _{3,1} p _{3,2}	1,63 $\pm 0,62$ <0,05 >0,05	0,69 $\pm 0,48$ >0,05 >0,05	0,69 $\pm 0,87$ >0,05 >0,05	0,94 $\pm 0,44$ >0,05 >0,05	0,81 $\pm 0,54$ >0,05 >0,05	0,0 >0,05 >0,05	0,63 $\pm 0,50$ >0,05 >0,05	1,06 $\pm 0,25$ >0,05 >0,05	0,88 $\pm 0,50$ >0,05 >0,05	7,31 $\pm 2,63$ <0,05 >0,05

Примітка. Шкали QIDS-SR16: 1 – сон; 2 – пригнічений настрій; 3 – вага; 4 – концентрація уваги /прийняття рішень, 5 – самооцінка, 6 – суїцидальні думки, 7 – зниження інтересів, 8 – життєва енергія/ втома; 9 – психомоторні зміни.

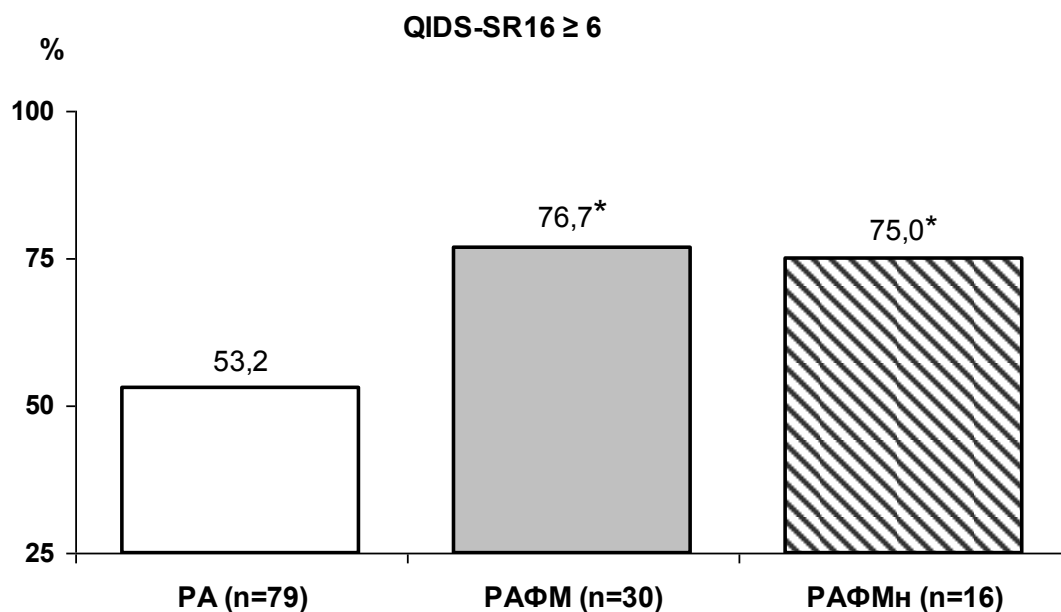


Рис. 4.11. Частота виявлення QIDS-SR16 ≥ 6 у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи РА.

Слід відзначити, що групи хворих на РА, РАФМ та РАФМн не відрізнялись за частками осіб із помірною депресією (індекс QIDS-SR16 – 10-15), які склали 6,3; 10,0 та 6,3%. Загалом при поєднанні РА з ФМ ризик депресії у хворих зростав більш, ніж вдвічі ($OR = 2,72$; 95% CI 1,23; 6,04).

Нами оцінено наявність зав'язків між дослідженими показниками. Було встановлено (табл. 4.9), що у хворих на РА між показниками якості життя та віком, тривалістю захворювання, серологічними маркерами РА, ШОЕ та СРБ виявлялись слабкі зв'язки, а з клінічними показниками активності РА та маркерами ФМ – достовірні зв'язки середньої сили. Зокрема, індекс HAQ достовірно прямо корелював з КБС та КНС ($r = 0,38$; $0,31$, $p < 0,01$), DAS28 (ШОЕ), DAS28 (СРБ), CDAI ($r = 0,38$; $0,32$; $0,38$, $p < 0,01$). З маркерів ФМ індекс HAQ більш тісно корелював з ШФ та ІПБ ($r = 0,33$; $0,3$; $p < 0,01$).

Кореляційний аналіз підтвердив, що у хворих на РА між індексом SIQR та маркерами ФМ виявляється сильний прямий зв'язок ($r > 0,6$, $p < 0,01$) і зв'язок середньої сили – з індексом DAS28 (ШОЕ), CDAI, КБС, «КБС-КНС» ($r > 0,4$, $p < 0,01$).

Фізична складова SF36 – шкала PCS сильніше корелювала з індексом DAS28 (ШОЕ), CDAI ($r = -0,45$; $-0,44$), КБС та КНС ($r = -0,43$, $-0,34$; $p < 0,01$), ніж із кількістю ЧТ, ШФ та з іншими маркерами ФМ ($r < 0,3$). Психологічна складова SF36 – шкала MCS, навпаки, більш тісно корелювала із маркерами ФМ – ЧТ, ШФ, ІПБ, ШВС ($r = -0,32$; $-0,37$; $-0,32$; $-0,34$; $p < 0,01$), і менш тісно – з показниками активності РА ($r < 0,3$). Погіршення сну (за індексом PSQI) у хворих на РА асоціювалось зі збільшенням показників активності захворювання, але більш сильний зв'язок реєструвався із маркерами центральної сенситизації та психосоматичними симптомами ФМ. З клінічних показників активності РА індекс PSQI сильніше корелював з DAS28 (ШОЕ) та CDAI ($r = 0,33$; $-0,31$; $p < 0,01$), а з маркерів ФМ – з ШФ та ІПБ ($r = 0,43$; $0,44$; $p < 0,01$).

Когнітивні розлади у хворих на РА за шкалою MMSE асоціювались із віком ($r = -0,34$; $p < 0,01$) та маркерами ФМ – кількістю ЧТ, ШФ, ШВС, ІПБ ($r =$

-0,34; -0,38; -0,34; -0,37, $p < 0,01$), але слабо корелювали з показниками активності РА ($r < 0,3$). Депресивний синдром за QIDS-SR16 найбільш тісно корелював із маркерами центральної сенситизації – кількістю ЧТ, ШФ, ШВС, ПБ ($r = -0,36; -0,44; -0,36; -0,36$, $p < 0,01$), а із маркерів активності РА – з DAS28 (ШОЕ) та КБС ($r = 0,28; 0,24$, $p < 0,01$). Всі показники якості життя достовірно корелювали із загальною оцінкою стану здоров'я пацієнтом.

Таблиця 4.9

Коефіцієнти кореляції між клініко-демографічними показниками та показниками якості життя у хворих на РА (n=125)

Показники	HAQ	SIQR	SF36		PSQI	MMSE	QIDS-SR16
			PCS	MCS			
Вік	0,19*	0,24**	-0,33**	-0,06	0,21*	-0,34**	0,08
Тривалість РА	0,17	0,13	-0,17	-0,05	0,14	-0,09	0,05
АЦЦП	0,20**	-0,19*	-0,18*	-0,06	-0,18	0,17	-0,05
РФ	0,21**	-0,23**	-0,23*	-0,03	-0,15	0,16	-0,05
КБС	0,38**	0,49**	-0,43**	-0,27**	0,26**	0,17	0,24**
КНС	0,31**	0,12	-0,34**	-0,20*	0,04	0,03	0,09
КБС-КНС	0,26	0,48**	-0,27**	-0,16	0,26**	0,09	0,17
ШОЕ	0,19*	0,05	-0,12	-0,05	0,10	0,06	0,11
СРБ	0,18*	-0,06	-0,04	-0,09	-0,10	0,04	-0,05
ЗОАЗП	0,25**	0,51**	-0,26**	-0,30**	0,49**	0,29**	0,28**
DAS28 (ШОЕ)	0,38**	0,46**	-0,45**	-0,26**	0,33**	-0,22*	0,28**
DAS28 (СРБ)	0,32**	0,41**	-0,38**	-0,20*	0,24**	-0,20*	0,19*
CDAI	0,38**	0,46**	-0,44**	-0,30**	0,31**	-0,22*	0,25**
ЧТ	0,23**	0,62**	-0,24**	-0,32*	0,33**	-0,34**	0,36**
ШФ	0,33**	0,69**	-0,25**	-0,37**	0,43**	-0,38**	0,44**
ПБ	0,30**	0,62**	-0,23**	-0,32**	0,44**	-0,34**	0,36**
ШВС	0,28**	0,64**	-0,25**	-0,34**	0,35**	-0,37**	0,36**

Примітка. Достовірність коефіцієнта кореляції (r) ** – $p < 0,01$ та * – $p < 0,05$.

Отже, маркери центральної сенситизації та інші симптоми ФМ за критеріями ACR1990/mACR2010 асоціювались із зниженням фізичного та психічного здоров'я у хворих на РА.

Таким чином, у більшості хворих на РА виявляються психологічні та функціональні розлади: у 80,0% осіб – порушення сну (PSQI > 5,0); у 61,6% осіб – ознаки легкої чи помірної депресії (QIDS-SR16 $\geq$ 6); у 27,2% осіб – помірне зниження когнітивних функцій (MMSE 24-25), у 27,2% осіб – значне погіршення фізичних функцій (HAQ $\geq$ 2,0). У хворих на РА реєструється значне погіршення загального стану здоров'я та якості життя, про що переконливо свідчать показники сумарної фізичної та психологічної складової здоров'я за SF36: PCS = 31,3 $\pm$ 5,53 (95% CI 23,4; 42,1) та MCS = 45,0 $\pm$ 8,30 (95% CI 31,8; 58,2) відповідно.

Коморбідність РА з ФМ істотно погіршує всі аспекти життя пацієнтів з РА: ще більше обмежує їх фізичну активність, ускладнює виконання повсякденної роботи, потенціює больовий синдром, сприяє соціальній дизадаптації, посилює тривожність та депресивний настрій, негативно відображається на оцінці пацієнтом перспектив свого лікування. Зокрема, у хворих на РА погіршення фізичної та ментальної складової SF36 достовірно асоціюється з підвищенням вираженості ФМ за ШФ ($r = -0,25; -0,37; p < 0,01$). Нами вперше показано, що вираженість психологічних та функціональних порушень у хворих на РА із неповним синдромом ФМ (РАФМн) практично не відрізняється від такої у хворих на РАФМ. Синдром ФМ є вагомим детермінантом підвищення індексу HAQ, розладів сну, зниження когнітивних функцій та розвитку депресії у хворих на РА (OR=2,95; 3,47; 3,49; 2,72 відповідно).

Результати наших досліджень засвідчили, що індекс SIQR має діагностичну цінність щодо виявлення осіб з ФМ серед хворих на РА з дифузним больовим синдромом (подільська популяція) з оптимальною точкою відсікання > 41,0 із чутливістю 82,6% та специфічністю 73,9%. Під час аналізу ROC-кривих окремих субшкал SIQR найбільша діагностична значимість для даної когорти хворих виявлена у шкали «Симптоми» із точкою відсікання >

21,0 (AUC = 0,947; 95% CI 0,909; 0,985) із чутливістю 87,0% та специфічністю 89,9%, що доцільно враховувати в клінічній практиці.

У той же час виникає питання щодо підвищення ефективності діагностики ФМ та підтвердження синдрому центральної сенситизації у хворих на РА з гранично підвищеною кількістю ЧТ (9-10) і виявлення можливих лабораторних предикторів ФМ у хворих на РА. Вирішенню цього завдання присвячений наступний розділ нашої роботи.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. 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).*

2. 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).*

3. 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.

4. 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).*

5. 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).*

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З ФІБРОМІАЛГІЄЮ

Результати попередніх розділів переконливо свідчать, що ФМ є вагомим чинником підвищення клінічної важкості захворювання, погіршення загального рівня фізичного та психічного здоров'я, інсомнії, депресії, когнітивної дисфункції та зниження якості життя у хворих на РА. Провідну роль в патогенезі ФМ відіграє феномен центральної сенситизації, головними ознаками якого є генералізований м'язовий біль, зниження порогу больової чутливості та наявність специфічних позитивних ЧТ. Психонейрохімічні асоціації у хворих із синдромом центральної сенситизації та ФМ, особливо за умов коморбідності, залишаються дискусійними. Цілком очевидно, що наявність у хворих на РА власного алгічного компонента, функціональних та психологічних розладів може модифікувати розвиток фіброміалгічних феноменів і навпаки.

Як було зазначено в розділі 3, в обстеженій когорті хворих на РА (125 жінок) у 24% за критеріями ACR1990 встановлено ФМ. Однак, у 20% хворих на РА виявлялось 9-10 позитивних ЧТ, з них у 9,6% осіб реєструвались позитивні критерії mACR2010 (ШФ ≥ 13). Накопичення серед хворих на РА осіб із так званою «субпороговою» кількістю ЧТ та наявністю поширеного м'язового болю ймовірно пов'язано з поступовою сенситизацією ноціцепторних нейронів та формуванням дисфункції низхідних інгібіторних шляхів в умовах персистуючого запального процесу. Тому актуальним є пошук ранніх предикторів центральної сенситизації та потенційних лабораторних маркерів ФМ у хворих на РА. У зв'язку з цим нашу увагу привернув мозковий нейротрофічний фактор, який синтезується ноціцепторними нейронами [110] та регулює синаптичні функції [114]. Підвищення вмісту BDNF в плазмі крові розглядають як можливий предиктор центральної сенситизації у здорових осіб

та маркер персистуючої ноціцепції в осіб із больовим синдромом [57], але його роль при РА залишається не визначеною. Іншим маркером був обраний інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) – відомий патогенетичний чинник запального процесу при РА, який практично не залучений в механізми центральної сенситизації, на відміну від інших прозапальних цитокінів [71]. Тому завданням цього розділу було вивчення вмісту мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РА залежно від активності захворювання, коморбідності з ФМ та оцінка їх діагностичного та прогностичного значення.

5.1. Вміст мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β в сироватці крові у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з клініко-демографічними показниками

Спочатку ми оцінили вміст BDNF та ІЛ-1 β в загальній когорті хворих та порівнювали його з референтними показниками контрольної групи, яка включала 30 практично здорових жінок, віком 45,0 [38,0; 52,7] років. В групу порівняння включались особи з відсутністю скарг на будь-який хронічний біль упродовж останніх 3 місяців, з негативними критеріями ФМ за ACR1990 та mACR2010, без будь-якого болю упродовж 24 годин перед дослідженням.

Результати наших досліджень показали, що групи хворих на РА та практично здорових осіб достовірно відрізняються за вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові (табл. 5.1). Так, в контрольній групі вміст BDNF в сироватці крові коливався від 2,01 до 26,7 нг/мл (95% CI) із медіаною та інтерквартильним інтервалом – 10,6 [4,72; 15,91] нг/мл. У загальній когорті хворих на РА вміст BDNF коливався від 4,12 до 63,80 (95% CI), з медіаною 23,6 [10,3; 35,5] нг/мл і в середньому був в 2,26 рази вищим, ніж у практично здорових осіб. Вміст ІЛ-1 β в сироватці крові у практично здорових осіб коливався від 0 до 3,94 пг/мл (95% CI) із медіаною 1,53 та інтерквартильним інтервалом [0,87; 2,97] пг/мл. У хворих на РА вміст ІЛ-1 β коливався від 1,18 до 6,18 пг/мл (95%CI) з медіаною та інтерквартильним розподілом 2,96 [2,05; 4,42] пг/мл, що було достовірно вищим в 1,95 рази, ніж в контрольній групі. Таким

чином, у хворих на РА реєструється підвищення лабораторних маркерів центральної сенситизації (BDNF) та запального процесу (ІЛ-1 β).

Таблиця 5.1

Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та інтерлейкіну-1 β в сироватці крові хворих на РА

Групи		M±σ	Me	Процентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
BDNF, нг/мл									
1	Контрольна група, n=30	11,36 ±7,95	10,60	2,01	2,42	4,72	15,91	19,89	26,72
2	Хворі на РА, n=125	25,69 ±17,88*	23,59	4,12	6,18	10,27	35,54	51,53	63,80
Інтерлейкін-1β, пг/мл									
1	Контрольна група, n=30	1,68 ±1,27	1,53	0,00	0,50	0,87	2,04	2,97	3,94
2	Хворі на РА, n=125	3,27 ±1,60*	2,96	1,18	1,44	2,05	4,42	5,45	6,18

Примітка. * – $p < 0,001$ між групами 1 та 2.

На наступному етапі був проведений квартильний аналіз клініко-демографічних показників хворих на РА залежно від вмісту BDNF в сироватці крові. Для цього хворі на РА були розподілені на 4 групи згідно квартильного розподілу сироваткового вмісту BDNF: 1-й квартиль включав 31 хворого (з рівнем показника $< 10,27$ нг/мл), 2-й квартиль – 33 особи (10,27-23,59 нг/мл), 3-й квартиль – 30 осіб (23,60-35,54 нг/мл) та 4-й квартиль – 31 особу ($> 35,54$ нг/мл).

Встановлено, що зміни сироваткового рівня BDNF у хворих на РА не залежали від віку – середній вік хворих 2-ого та 3-ого квартилів майже не відрізнявся від показників 1-го та 4-го квартилів (табл. 5.2). У хворих 3-го та 4-го квартилів тривалість РА була незначно вищою, ніж у хворих 1-го та 2-го квартилів, але відмінності не були вірогідними. З підвищенням вмісту BDNF

спостерігалось зменшення частоти серопозитивного варіанту РА: в 1-ому квартилі частка АЦЦП(+) хворих становила 77,4%, а в 4-ому – 51,6%.

Таблиця 5.2

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=125) залежно від вмісту BDNF в сироватці крові

Показники		Розподіл хворих за вмістом BDNF (нг/мл)			
		< 10,27	10,27-23,59	23,60-35,54	> 35,54
		1 квартиль (n=31)	2 квартиль (n=33)	3 квартиль (n=30)	4 квартиль (n=31)
Вік, роки	M±σ	51,1±14,9	49,3±10,7	48,0±12,1	49,8±13,4
Тривалість РА, міс.	M±σ	78,6±55,7	83,3±58,8	92,6±64,6	94,3±52,6
АЦЦП(+)	n (%)	24 (77,4)	20 (60,6)	25 (83,3)	16 (51,6) ^{*§}
РФ(+)	n (%)	24 (77,4)	19 (57,6)	23 (76,7)	16 (51,6) ^{*§}
Рентгенологічна стадія: I	n (%)	5 (16,1)	5 (15,2)	3 (10,0)	6 (19,4)
II		13 (41,9)	21 (63,6)	16 (53,3)	17 (54,8)
III		13 (41,9)	7 (21,2)	11(36,7)	8 (25,8)
Функціональний клас: I	n (%)	4 (12,9)	2 (6,1)	4 (13,3)	4 (12,9)
II		27 (87,1)	31(93,9)	26 (86,7)	27 (87,1)
КБС	M±σ	8,35±3,03	7,70±3,12	9,03±3,81	11,6±3,09 ^{***§}
КНС	M±σ	5,65±2,30	4,61±1,77	5,47±2,53	4,94±2,43
«КБС-КНС»	M±σ	2,71±2,22	3,09±2,35	3,57±2,70	6,68±3,06 ^{***§}
«КБС-КНС» ≥ 7	n (%)	3 (9,7)	2 (6,1)	5 (16,7)	16 (51,6) ^{***§}
ШОЕ, мм/год	M±σ	29,4±10,9	30,9±11,6	34,0±11,8	29,7±12,4
СРБ, мг/л	M±σ	14,6±9,19	17,3±16,3	19,1±16,2	12,1±9,83
ЗОАЗП, мм ВАШ	M±σ	37,5±12,2	36,6±14,6	47,7±14,9 ^{*#}	57,8±14,2 ^{***§}
DAS28(ШОЕ)	M±σ	5,08±0,63	4,97±0,66	5,38±0,72 [#]	5,62±0,57 ^{***}
DAS28 (СРБ)	M±σ	4,65±0,57	4,52±0,62	4,89±0,77 [#]	5,07±0,56 ^{*#}
CDAI	M±σ	22,1±5,99	20,4±5,78	24,2±7,49 [#]	26,9±5,44 ^{***}
DAS28 > 5,1	n (%)	13 (41,9)	9 (27,3)	16 (53,3) [#]	24 (77,4) ^{***}

Примітки: 1. * – p<0,05 та ** – p<0,001 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 та ### – p<0,001 відносно квартилю 2;

3.§ – p<0,05 відносно квартилю 3.

Під час аналізу розподілу хворих на РА за квантилями BDNF відмінностей за рентгенологічною стадією та функціональним класом не виявлено: в усіх групах найбільшою була частка хворих з II рентгенологічною стадією захворювання та порушеннями функції суглобів II ступеня.

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 наявність достовірних міжгрупових відмінностей за КБС та їх відсутність за КНС, величиною ШОЕ та вмістом СРБ в сироватці крові. Так, у хворих на РА в 4-ому квантилі КБС становила 12,0 [9,5; 14,5], у той час як в 1-ому – 8,0 [6,0; 10,0], 2-ому – 8,0 [6,0; 9,0] та 3-ому – 8,0 [6,3; 11,0] відповідно. В середньому КБС в 4-ому квантилі була достовірно вищою на 38,9; 50,6 та 28,5%, ніж в 1-ому, 2-ому та 3-ому квантилях. Натомість, середня КНС в усіх квантилях була практично еквівалентною (біля 4-5). Виявлені закономірності підтвердив аналіз різниці між КБС та КНС: в 4-ому квантилі показник «КБС-КНС» становив 7,0 [5,0; 8,0], в той час як в 2-ому та 3-ому – 3,0 [1,0; 4,0] та 3,0 [2,0; 4,8] відповідно. Частка хворих на РА з «КБС-КНС» ≥ 7 в 4-ому квантилі була достовірно вищою в 3,1 та 5,3 рази, ніж в 3-ому та 1-ому квантилях відповідно. Посилення больового синдрому у хворих на РА зі збільшенням сироваткового вмісту BDNF підтверджується вірогідно вищими показниками ЗОАЗП в 3-ому (на 57,9 та 54,1%) та 4-ому квантилях (на 30,3 та 27,2%), ніж в 2-ому та 1-ому квантилях відповідно. Цілком очевидно, що в 3-ому та 4-ому квантилях накопичувались хворі з високою активністю РА за DAS28 (за ШОЕ або СРБ) та CDAI, частка яких сягала 50-90% залежно від обраного індексу.

На наступному етапі був проведений квантильний аналіз клініко-демографічних показників хворих на РА залежно від вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові. Згідно з квантильним розподілом сироваткового вмісту ІЛ-1 β хворі на РА були розподілені на 4 групи: 1-й квантиль – 31 особа (з рівнем показника < 2,05 пг/мл), 2-й квантиль – 33 особи (2,05-2,96 пг/мл), 3-й квантиль – 30 осіб (2,97-4,42 пг/мл) та 4-й квантиль – 31 особа (> 4,42 пг/мл).

Встановлено, що зростання сироваткового рівня ІЛ-1 β у хворих на РА не залежало від віку та тривалості захворювання (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=125) залежно від вмісту інтерлейкіну-1 β в сироватці крові

Показники		Розподіл хворих за вмістом ІЛ-1 β (пг/мл)			
		< 2,05	2,05-2,96	2,97-4,42	> 4,42
		1 кuartиль (n=31)	2 кuartиль (n=33)	3 кuartиль (n=30)	4 кuartиль (n=31)
Вік, роки	M $\pm\sigma$	47,4 $\pm$ 12,4	50,2 $\pm$ 14,3	48,8 $\pm$ 12,0	52,1 $\pm$ 12,3
Тривалість РА, міс.	M $\pm\sigma$	80,3 $\pm$ 50,8	88,2 $\pm$ 64,4	90,8 $\pm$ 52,4	89,0 $\pm$ 63,5
АЦЦП(+)	n (%)	15 (48,4)	23 (69,7)	22 (73,3)	25 (80,6) [*]
РФ(+)	n (%)	15 (48,4)	23 (69,7)	21 (70,0)	23 (74,2) [*]
Рентгенологічна стадія: I	n (%)	8 (25,8)	4 (12,1)	4 (13,3)	3 (9,7)
II		17 (54,8)	16 (48,5)	15 (50,0)	19 (61,3)
III		6 (19,4)	13 (39,4)	11 (36,7)	9 (29,0)
Функціональний клас: I	n (%)	2 (6,5)	2 (6,0)	5 (16,6)	5 (16,1)
II		29 (93,5)	31 (94,0)	25 (83,4)	26 (83,9)
КБС	M $\pm\sigma$	8,00 $\pm$ 3,20	8,73 $\pm$ 3,50	8,60 $\pm$ 3,10	11,3 $\pm$ 0,65 ^{##§}
КНС	M $\pm\sigma$	3,81 $\pm$ 1,80	4,36 $\pm$ 1,32	4,87 $\pm$ 1,17 [*]	7,61 $\pm$ 2,49 ^{***§}
«КБС-КНС»	M $\pm\sigma$	4,19 $\pm$ 2,50	4,36 $\pm$ 3,23	3,73 $\pm$ 3,22	3,68 $\pm$ 3,12
«КБС-КНС» >7	n (%)	9 (29,0)	6 (18,2)	5 (16,7)	6 (19,4)
ШОЕ, мм/год	M $\pm\sigma$	25,4 $\pm$ 2,50	27,7 $\pm$ 10,7	31,3 $\pm$ 8,43 [*]	39,7 $\pm$ 11,4 ^{***§}
СРБ, мг/л	M $\pm\sigma$	11,9 $\pm$ 8,59	12,4 $\pm$ 10,6	14,8 $\pm$ 12,0	24,2 $\pm$ 18,4 ^{##§}
ЗОАЗП, мм	M $\pm\sigma$	43,4 $\pm$ 17,6	44,3 $\pm$ 16,9	41,1 $\pm$ 13,5	50,2 $\pm$ 16,4 [§]
DAS28 (ШОЕ)	M $\pm\sigma$	4,90 $\pm$ 0,65	5,09 $\pm$ 0,60	5,19 $\pm$ 0,51	5,86 $\pm$ 0,60 ^{***§}
DAS28 (СРБ)	M $\pm\sigma$	4,47 $\pm$ 0,66	4,61 $\pm$ 0,55	4,68 $\pm$ 0,45	5,35 $\pm$ 0,62 ^{***§}
CDAI	M $\pm\sigma$	20,4 $\pm$ 6,41	21,9 $\pm$ 5,68	22,2 $\pm$ 4,53	28,9 $\pm$ 6,41 ^{***§}
DAS28 > 5,1	n (%)	7 (22,6)	14 (42,4)	14 (46,7) [*]	27 (87,1) ^{##§}

Примітки: 1. * – p<0,05 та ** – p<0,001 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 та ## – p<0,001 відносно квартилю 2;

3. § – p<0,05 відносно квартилю 3.

З підвищенням вмісту ІЛ-1 β спостерігалось підвищення частоти серопозитивного варіанту РА: в 1-ому квартилі частка АЦЦП(+) хворих становила 48,4%, а в 4-ому сягала 80,6%, аналогічні закономірності виявлені і щодо РФ(+) хворих. Під час аналізу хворих на РА за квартилями ІЛ-1 β не виявлено відмінностей у розподілі за рентгенологічною стадією та функціональною здатністю.

Підвищення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РА асоціювалось зі збільшенням клінічної важкості захворювання за рахунок підвищення активності запального процесу. Про це свідчить накопичення в 4-ому квартилі хворих з одночасно великою КБС та КНС, підвищеними ШОЕ та СРБ. Зокрема, в 4-ому квартилі КБС становила 11,0 [8,0; 14,5] – КНС-8,0 [7,0; 9,5], у той час як в 1-ому – 8,0 [6,0; 10,0] та 3,0 [3,0; 4,0] відповідно. У хворих на РА з рівнем ІЛ-1 β > 4,42 пг/мл ключові показники активності захворювання (КБС, КНС, ШОЕ, вміст СРБ) були достовірно вищими в 1,4-2,0 рази, ніж у хворих в інших квартилях. У хворих на РА спостерігалось поступове зменшення різниці «КБС-КНС» від 1-го до 4-го квартилю – з 4,0 [2,5; 7,0] до 3,12 [1,0; 4,5].

Підвищення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові супроводжувалось погіршенням ЗОАЗП, однак відмінності не були настільки вираженими, як під час аналізу цього показника залежно від рівня BDNF, і проявлялись лише в 4-ому квартилі (при рівні ІЛ-1 β > 4,42 пг/мл).

Збільшення вмісту ІЛ-1 β у хворих на РА асоціювалось із поступовим підвищенням інтегральних показників активності захворювання із вірогідно більш високими (на 19,8-40,2%) DAS28 (ШОЕ), DAS28 (СРБ) та CDAI в 4-ому квартилі порівняно із такими в 1-3-ому квартилях. Також в 4-ому квартилі частка хворих на РА з DAS28 > 5,1 була максимальною і становила 87,1%.

Кореляційний аналіз між вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові та клініко-лабораторними показниками активності РА повністю підтвердив закономірності, виявлені під час квартильного аналізу (табл. 5.4). У хворих на РА не спостерігалось достовірних асоціацій між віком, тривалістю захворювання та вмістом BDNF чи ІЛ-1 β в сироватці крові. Між вмістом ІЛ-1 β

та наявністю АЦЦП виявлений достовірний прямий зв'язок ($r = 0,237$, $p < 0,008$), на відміну від серопозитивності за РФ. Вміст BDNF не корелював з наявністю АЦЦП чи РФ у хворих на РА.

Таблиця 5.4

Коефіцієнти кореляції між вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові та клініко-демографічними показниками хворих на РА (n=125)

Показники	BDNF		ІЛ-1 β	
	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p
Вік	-0,047 (-0,234; 0,130)	0,600	0,109 (-0,079; 0,281)	0,225
Тривалість РА	0,134 (-0,033; 0,300)	0,137	0,041 (-0,142; 0,220)	0,649
АЦЦП	0,140 (-0,045; 0,317)	0,120	0,237 (0,050; 0,397)	0,008
РФ	0,146 (-0,035; 0,320)	0,104	0,193 (0,010; 0,360)	0,031
КБС	0,366 (0,201; 0,511)	<0,001	0,282 (0,106; 0,429)	0,001
КНС	-0,089 (-0,264; 0,104)	0,325	0,596 (0,431; 0,723)	0,001
«КБС-КНС»	0,461 (0,296; 0,614)	<0,001	-0,139 (-0,316; 0,047)	0,122
ШОЕ	-0,016 (-0,185; 0,160)	0,862	0,448 (0,292; 0,580)	<0,001
СРБ	-0,028 (-0,191; 0,148)	0,759	0,298 (0,135; 0,446)	0,001
DAS28 _(ШОЕ)	0,388 (0,188; 0,481)	<0,001	0,456 (0,294; 0,593)	<0,001
DAS28 _(СРБ)	0,322 (0,163; 0,467)	<0,001	0,456 (0,278; 0,592)	<0,001
CDAI	0,349 (0,187; 0,495)	<0,001	0,440 (0,263; 0,580)	<0,001
BDNF	1,000		-0,053 (-0,228; 0,116)	0,557

Примітка. Достовірність коефіцієнта кореляції (r) ** – $p < 0,01$ та * – $p < 0,05$.

Між вмістом BDNF та маркерами інтенсивності больового синдрому – КБС та «КБС-КНС» виявлявся достовірний прямий зв'язок середньої сили ($r = 0,366$; 0,461), але не виявлялось зв'язків із маркерами активності запального процесу (КНС, ШОЕ, СРБ). Натомість між вмістом ІЛ-1 β та КНС, ШОЕ та СРБ виявлялись достовірні прямі зв'язки ($r = 0,596$; 0,448, 0,298). Також достовірний прямий зв'язок виявлений між вмістом ІЛ-1 β та КБС ($r = 0,282$), але зв'язку ІЛ-1 β з «КБС-КНС» не спостерігалось.

Зростання вмісту BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові достовірно асоціювалось зі збільшенням інтегральних показників активності захворювання у хворих на РА. Слід відзначити, що DAS28 (ШОЕ), DAS28 (СРБ) та CDAI

більш тісно корелювали з вмістом ІЛ-1 β ($r = 0,456; 0,456; 0,440$), ніж з вмістом BDNF ($r = 0,388; 0,322; 0,349$) відповідно. У хворих на РА між вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові кореляційного зв'язку не спостерігалось ($r = -0,053$).

Таким чином, у хворих на РА реєструються більш високі рівні BDNF чи ІЛ-1 β в сироватці крові, ніж у практично здорових осіб. Підвищення вмісту BDNF у хворих на РА асоціюється зі збільшенням інтенсивності больового синдрому, але не корелює із маркерами активності запального процесу. Натомість підвищення вмісту ІЛ-1 β корелює зі збільшенням активності запального процесу й асоційованого з ним суглобового больового синдрому у хворих на РА. Збільшення інтегральних показників активності РА, особливо DAS28 (як ШОЕ, так і СРБ), більш тісно асоціюється зі збільшенням ІЛ-1 β , ніж зі збільшенням BDNF. Далі ми оцінили можливий зв'язок вказаних показників із маркерами ФМ у хворих на РА.

5.2. Зв'язок сироваткового вмісту мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β з маркерами фіброміалгії у хворих на ревматоїдний артрит

Результати наших досліджень показали, що підвищення вмісту BDNF в сироватці крові у хворих на РА тісно пов'язано з наявністю фіброміалгічних феноменів (табл. 5.5). Так, якщо серед хворих на РА з рівнем BDNF $< 10,27$ нг/мл кількість позитивних ЧТ була ≥ 11 лише у 3,2% осіб, то з рівнем BDNF $> 35,54$ нг/мл – у 67,7% осіб. У хворих на РА підвищення сироваткового рівня BDNF супроводжувалось посиленням центральної сенситизації, про що свідчить стійка тенденція до збільшення кількості ЧТ від 1-го до 4-го квартилю. Серед хворих на РА з рівнем BDNF $< 10,27$ нг/мл превалювали особи з кількістю ЧТ 7,0 [5,0; 8,0], а серед хворих із рівнем BDNF $> 35,54$ нг/мл – особи з кількістю ЧТ 13,0 [10,0; 14,5]. Загалом позитивні критерії ACR1990 у хворих на РА в 3-ому квартилі виявлялись в 3,28 рази частіше, ніж в 2-ому квартилі, а в 4-ому квартилі – в 3,4 рази, частіше ніж в 3-ому квартилі.

У 3-ому і, особливо, 4-ому квартилі накопичувались хворі на РА з високими показниками фіброміалгічності.

Характеристика маркерів фіброміалгії у хворих на РА (n=125) залежно від вмісту BDNF в сироватці крові

Показники		Розподіл хворих за вмістом BDNF (нг/мл)			
		< 10,27	10,27-23,59	23,60-35,54	> 35,54
		1 кuartиль (n=31)	2 кuartиль (n=33)	3 кuartиль (n=30)	4 кuartиль (n=31)
ЧТ	M±σ	6,90±2,07	7,00±2,44	8,53±3,23 ^{*#}	12,3±3,06 ^{***§§}
ЧТ ≥11	n (%)	1 (3,2)	2 (6,1)	6 (20,0) [*]	21 (67,7) ^{***§§}
ШФ	M±σ	8,77±2,54	10,2±3,53	12,3±10,5 [*]	17,7±4,01 ^{***§§}
ШФ ≥13	n (%)	2 (6,5)	6 (18,2)	10 (33,3) ^{*#}	28 (90,3) ^{***§§}
ІПБ	M±σ	4,55±1,63	5,52±1,75 [*]	6,73±2,72 ^{*#}	9,29±3,05 ^{***§§}
ШВС	M±σ	4,23±1,45	4,70±2,14	5,57±3,02 [*]	8,45±1,91 ^{***§§}
ВС	M±σ	2,94±1,15	3,33±1,69	4,07±2,15 [*]	6,00±1,59 ^{***§§}
СС	M±σ	1,29±0,64	1,36±0,93	1,50±1,14	2,45±0,72 ^{***§§}
SIQR	M±σ	35,4±7,95	37,2±10,4	40,8±11,7 [*]	48,4±9,35 ^{***§}
Симптоми	M±σ	17,5±4,02	17,8±5,27	19,0±6,18	25,3±4,96 ^{***§§}
Симптоми > 21	n (%)	3 (9,7)	7 (21,2)	12 (40,0) [*]	25 (80,6) ^{***§}
Проблеми	M±σ	6,45±1,95	6,21±3,05	8,07±3,92 [#]	9,77±3,01 ^{***}
Функції	M±σ	11,5±3,89	13,2±3,86	13,7±3,47 [*]	13,3±4,98

Примітки: 1. * – p<0,05 та ** – p<0,001 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 та ## – p<0,001 відносно квартилю 2;

3. § – p<0,05 та §§ – p<0,01 відносно квартилю 3.

У хворих із рівнем BDNF > 35,54 нг/мл показники ШФ були достовірно вищими в 1,44-2,0 рази, ніж у хворих з рівнем BDNF < 35,54 нг/мл. Зростання вмісту BDNF супроводжувалось підвищенням всіх ключових складових ШФ і, в першу чергу, ІПБ, що свідчить про зростання поширеності та інтенсивності центрального больового синдрому у хворих на РА. Слід відзначити, що, на відміну від інших показників ШФ, достовірні відмінності між хворими на РА за величиною ІПБ реєструвались вже з 2-го квартилю (BDNF 10,27-23,59 нг/мл) і були максимальними при рівні BDNF > 35,54 нг/мл. Зростання рівня BDNF

супроводжувалось підвищенням вираженості психологічних та, меншою мірою, соматичних симптомів ФМ: у хворих в 4-ому квартилі показники ШВС були достовірно вищими (в 1,5-2,0 рази), ніж в інших квартилях. Виявлені закономірності повністю підтвердились і під час аналізу індексу SIQR та його окремих субшкал. Наприклад, серед хворих із рівнем BDNF > 35,54 нг/мл виявлено 80,6% осіб із показниками шкали «Симптоми» вище 21, у той час як серед хворих в 2-ому та 3-му квартилях таких осіб було в 2-4 рази менше. Слід відзначити, що зі шкал SIQR зміни рівня BDNF в сироватці крові в найменшій мірі відображались на шкалі «Функції».

У той же час, під час квартильного аналізу маркерів ФМ у хворих на РА залежно від вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові достовірних відмінностей майже не виявлялось (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Характеристика маркерів фіброміалгії у хворих на РА (n=125) залежно від вмісту інтерлейкіну-1 β в сироватці крові

Показники		Розподіл хворих за вмістом ІЛ-1 β (пг/мл)			
		< 2,05	2,05-2,96	2,97-4,42	> 4,42
		1 квартиль (n=31)	2 квартиль (n=33)	3 квартиль (n=30)	4 квартиль (n=31)
ЧТ	M $\pm\sigma$	8,61 $\pm$ 3,21	8,61 $\pm$ 3,50	7,90 $\pm$ 3,57	9,52 $\pm$ 3,63
ЧТ $\geq$ 11	n (%)	9 (29,0)	7 (21,2)	6 (20,0)	8 (25,8)
ШФ	M $\pm\sigma$	12,5 $\pm$ 5,01	12,1 $\pm$ 10,0	11,1 $\pm$ 4,71	13,3 $\pm$ 5,64
ШФ $\geq$ 13	n (%)	14 (45,2)	11 (33,3)	8 (26,7)	13 (41,9)
ІПБ	M $\pm\sigma$	6,55 $\pm$ 2,61	6,39 $\pm$ 2,71	6,07 $\pm$ 2,99	7,00 $\pm$ 3,42
ШВС	M $\pm\sigma$	5,90 $\pm$ 2,74	5,70 $\pm$ 2,87	5,00 $\pm$ 2,23	6,26 $\pm$ 2,97
ВС	M $\pm\sigma$	4,13 $\pm$ 2,11	4,06 $\pm$ 2,18	3,63 $\pm$ 1,73	4,45 $\pm$ 2,10
СС	M $\pm\sigma$	1,77 $\pm$ 0,96	1,64 $\pm$ 0,93	1,37 $\pm$ 0,93	1,81 $\pm$ 2,00
SIQR	M $\pm\sigma$	41,1 $\pm$ 10,7	39,4 $\pm$ 11,1	36,6 $\pm$ 8,94	44,4 $\pm$ 12,0 [§]
Симптоми	M $\pm\sigma$	20,8 $\pm$ 6,04	19,3 $\pm$ 6,37	17,8 $\pm$ 4,29 [*]	21,4 $\pm$ 6,60 [§]
Симптоми >21	n (%)	13 (41,9)	14 (42,4)	8 (26,7)	12 (38,7)
Проблеми	M $\pm\sigma$	7,97 $\pm$ 3,35	7,30 $\pm$ 3,95	6,97 $\pm$ 3,01	8,16 $\pm$ 2,93
Функції	M $\pm\sigma$	12,3 $\pm$ 3,99	12,7 $\pm$ 3,62	11,8 $\pm$ 3,41	14,9 $\pm$ 4,88 ^{*§}

Примітки: 1. * – p<0,05 та ** – p<0,001 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 та ## – p<0,001 відносно квартилю 2;

3. § – p<0,05 та §§ – p<0,01 відносно квартилю 3.

Хворі з симптомами ФМ практично рівномірно розподілялись між різними квантилями, хоча в 2-ому та 3-ому квантилях маркери ФМ були невірогідно нижчими, ніж в 1-ому та 4-ому квантилях. Зокрема, шкали «Симптоми» та «Функції» була найнижчими у хворих із рівнем ІЛ-1 β 2,97-4,42 пг/мл, а найвищими – у хворих із рівнем ІЛ-1 β > 4,42 пг/мл.

Як свідчать дані на рис. 5.1, частота ФМ (mACR2010+) чітко підвищувалась від 1-ого до 4-го квантилю при розподілі хворих за сироватковим рівнем BDNF. Наприклад, у хворих на РА за рівнем BDNF < 10,27 нг/мл лише у 6,5% осіб виявлена ФМ, а з рівнем BDNF > 35,54 нг/мл – у 90,3% осіб. У той же час при розподілі хворих за сироватковим рівнем ІЛ-1 β таких чітких залежностей не виявлялось, хоча в інтерквантильному діапазоні (P₂₅-P₇₅) спостерігалось незначне зниження частоти фіброміалгічних феноменів серед хворих на РА.

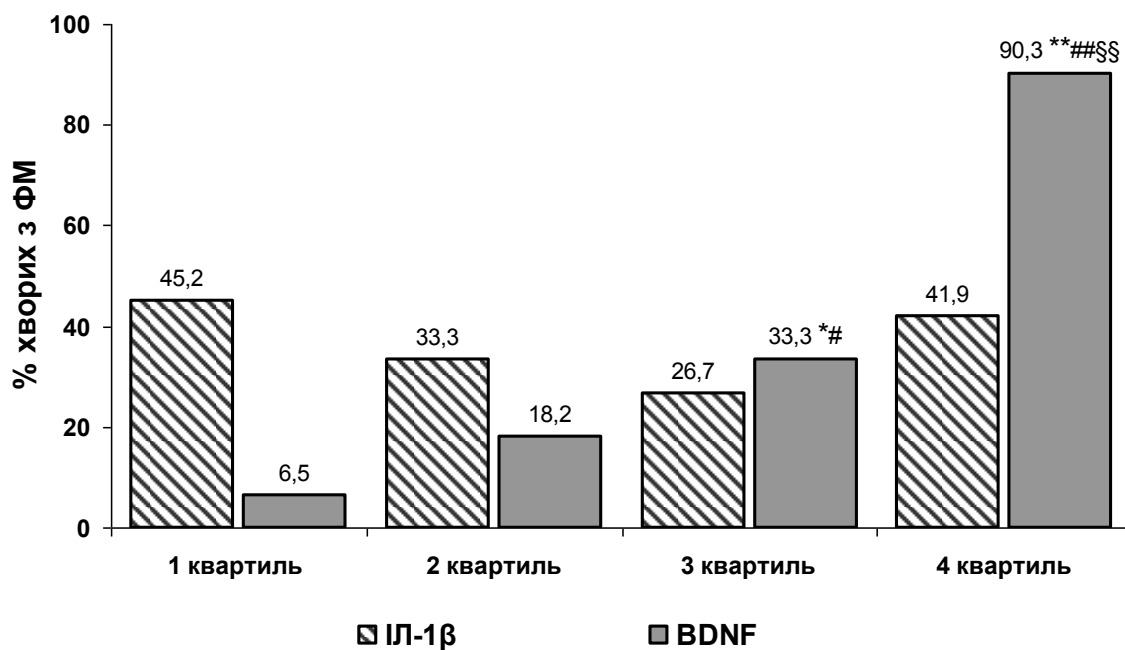


Рис. 5.1. Частота фіброміалгії у хворих на РА залежно від рівня BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові. Примітки: * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,001$ відносно квантилю 1; # – $p < 0,05$ та ## – $p < 0,001$ відносно квантилю 2; § – $p < 0,05$ та §§ – $p < 0,01$ відносно квантилю 3.

Кореляційний аналіз між вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові та маркерами ФМ підтвердив виявлені під час кuartильного аналізу закономірності (табл. 5.7). Між вмістом BDNF в сироватці крові та маркерами центрального больового синдрому – кількістю ЧТ та ПБ виявлявся достовірний сильний прямий зв'язок ($r=0,596$; $0,591$). Достовірні сильні кореляційні зв'язки виявлені між вмістом BDNF та ШВС ($r=0,556$), причому більш тісним був зв'язок із ВС, ніж з СС – $r=0,583$; $0,416$ відповідно. Між рівнем BDNF та індексом SIQR і шкалою «Симптоми» виявлявся прямий зв'язок помірної сили ($r=0,456$; $0,457$), у той час як зі шкалою «Функції» зв'язок був дуже слабким. Слід відзначити, що між маркерами ФМ та вмістом ІЛ-1 β в сироватці крові кореляційних залежностей не виявлено.

Таблиця 5.7

Коефіцієнти кореляції між вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові та маркерами фіброміалгії у хворих на РА (n=125)

Показники	BDNF		ІЛ-1 β	
	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p
ЧТ	0,596 (0,446; 0,686)	<0,001	0,018 (-0,159; 0,203)	0,838
ШФ	0,634 (0,520; 0,728)	<0,001	0,022 (-0,150; 0,188)	0,809
ПБ	0,591 (0,454; 0,706)	<0,001	-0,005 (-0,165; 0,171)	0,952
ШВС	0,556 (0,434; 0,661)	<0,001	-0,002 (-0,150; 0,188)	0,809
ВС	0,583 (0,463; 0,677)	<0,001	0,021 (-0,164; 0,215)	0,818
СС	0,416 (0,280; 0,549)	<0,001	-0,031 (-0,208; 0,147)	0,730
SIQR	0,456 (0,309; 0,588)	<0,001	0,019 (-0,167; 0,194)	0,834
Симптоми	0,457 (0,292; 0,591)	<0,001	-0,053 (-0,234; 0,130)	0,560
Проблеми	0,393 (0,248; 0,514)	<0,001	0,048 (-0,122; 0,229)	0,596
Функції	0,183 (0,001; 0,365)	0,042	0,124 (-0,063; 0,301)	0,168

Примітка. Достовірність коефіцієнта кореляції (r) ** – $p<0,01$ та * – $p<0,05$.

Як показав аналіз показників якості життя та функціонального стану пацієнтів з РА, зростання вмісту BDNF асоціювалось із погіршенням фізичних та психічних функцій (табл. 5.8). Частка хворих на РА з індексом HAQ $\geq 2,0$ в

4-ому квартилі була вдвічі вищою, ніж в 1-ому-3-ому квартилях. Показники загального стану здоров'я за SF36 були достовірно нижчими у хворих із рівнем BDNF $> 35,54$ нг/мл порівняно із хворими з рівнем BDNF $< 10,27$ нг/мл. Так, фізична та психічна складові здоров'я PCS та MCS у хворих 4-го квартилю були на 10,6 та 13,6%, нижчими, ніж у хворих 1-го квартилю. Зростання рівня BDNF в найбільшій мірі відображалось на таких фізичних складових SF36, як роль фізичних функцій, рівень болю і, особливо, на оцінці хворими загального стану здоров'я. Зокрема, показники шкал RP, BP, GH були найнижчими в 4-ому квартилі і найвищими в 1-ому квартилі. Серед осіб із рівнем BDNF $> 35,54$ нг/мл накопичувались пацієнти із гіршим станом психічного здоров'я: показники їхньої життєздатності, емоційного стану, настрою та соціальної ролі (VT, RE, MH, SF) були нижчими на 10-20%, ніж у хворих із рівнем BDNF $< 10,27$ нг/мл.

Підвищення рівня BDNF супроводжувалось збільшенням частоти та важкості симптомів інсомнії, зниженням когнітивних функцій, підвищенням частоти та вираженості тривожних та депресивних розладів. Наприклад, в 4-ому квартилі частки хворих з показниками PSIQ > 5 , MMSE 24-25 та QIDS-SR16 ≥ 6 були на 35,0; 62,4 та 77,8% вищими, ніж в 1-ому квартилі.

Аналіз показників якості життя та функціонального стану пацієнтів з РА засвідчив, що зростання вмісту ІЛ-1 β також супроводжувалось погіршенням загального стану здоров'я та якості життя пацієнтів (табл. 5.9). Зокрема, за середніми величинами індекс HAQ в 4-ому квартилі був достовірно вищим (на 12,4%), ніж в 1-ому квартилі. У той же час хворі з індексом HAQ $\geq 2,0$ рівномірно розподілялись між квартилями ІЛ-1 β . Показники загального стану здоров'я за SF36 були достовірно нижчими у хворих з рівнем ІЛ-1 β $> 4,42$ пг/мл порівняно із хворими з рівнем ІЛ-1 β $< 2,05$ нг/мл. При цьому зростання вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові в найбільшій мірі відображалось на фізичній складовій здоров'я, а не на психологічній. Наприклад, фізична складова здоров'я (PCS) у хворих 4-го квартилю була достовірно нижчою на 10,7%, ніж у хворих 1-го квартилю, у той час як показники MCS у них були співставними. Зростання

рівня ІЛ-1 β > 4,42 нг/мл в найбільшій мірі відображалось на фізичних складових SF36 (PF, RP) і при цьому супроводжувалось погіршенням емоційного стану та ментальних функцій пацієнтів. Підвищення рівня ІЛ-1 β не супроводжувалось вірогідними змінами показників якості сну, когнітивних функцій та депресивних розладів, а частки хворих з показниками PSQI > 5, MMSE 24-25 та QIDS-SR16 $\geq$ 6 були майже рівномірно розподілені між різними квантилями.

Таблиця 5.8

Характеристика показників загального стану здоров'я та якості життя у хворих на РА (n=125) залежно від вмісту BDNF в сироватці крові

Показники		Розподіл хворих за вмістом BDNF (нг/мл)			
		< 10,27	10,27-23,59	23,60-35,54	> 35,54
		1 квантиль (n=31)	2 квантиль (n=33)	3 квантиль (n=30)	4 квантиль (n=31)
HAQ	M $\pm$ σ	1,62 $\pm$ 0,46	1,57 $\pm$ 0,58	1,49 $\pm$ 0,52	1,79 $\pm$ 0,41 [§]
HAQ $\geq$ 2,0	n (%)	7 (22,6)	8 (24,2)	7 (23,3)	13 (41,9)
PCS SF36	M $\pm$ σ	33,0 $\pm$ 6,13	31,6 $\pm$ 5,60	31,0 $\pm$ 4,98	29,8 $\pm$ 5,12 [*]
PF	M $\pm$ σ	43,1 $\pm$ 18,8	37,6 $\pm$ 15,8	35,2 $\pm$ 16,7	33,4 $\pm$ 16,2 [*]
RP	M $\pm$ σ	37,9 $\pm$ 34,7	33,3 $\pm$ 30,4	33,3 $\pm$ 28,9	20,2 $\pm$ 22,8 [*]
BP	M $\pm$ σ	43,1 $\pm$ 12,9	42,8 $\pm$ 14,0	39,3 $\pm$ 15,0	35,7 $\pm$ 11,4 ^{*#}
GH	M $\pm$ σ	45,5 $\pm$ 8,01	45,5 $\pm$ 11,2	43,4 $\pm$ 11,8	36,2 $\pm$ 11,9 ^{***#§}
MCS SF36	M $\pm$ σ	47,0 $\pm$ 5,84	46,8 $\pm$ 8,50	45,7 $\pm$ 8,49	40,6 $\pm$ 8,70 ^{***#§}
VT	M $\pm$ σ	52,1 $\pm$ 15,0	50,9 $\pm$ 18,0	49,0 $\pm$ 15,3	42,3 $\pm$ 15,3 ^{*#}
SF	M $\pm$ σ	58,9 $\pm$ 14,5	55,7 $\pm$ 15,9	56,3 $\pm$ 17,6	48,8 $\pm$ 20,3 [*]
RE	M $\pm$ σ	55,9 $\pm$ 31,5	50,5 $\pm$ 31,3	45,6 $\pm$ 35,5	32,3 $\pm$ 31,6 ^{***#}
MH	M $\pm$ σ	63,7 $\pm$ 11,8	65,1 $\pm$ 15,3	62,1 $\pm$ 13,9	52,8 $\pm$ 15,6 ^{***#§}
PSQI	M $\pm$ σ	6,84 $\pm$ 2,22	7,39 $\pm$ 2,50	8,93 $\pm$ 2,80 ^{*#}	9,58 $\pm$ 3,27 ^{***#}
PSQI >5	n (%)	20 (64,5)	25 (75,8)	28 (93,3) [*]	27 (87,1) [*]
MMSE	M $\pm$ σ	26,9 $\pm$ 1,64	26,9 $\pm$ 1,56	27,0 $\pm$ 1,41	25,9 $\pm$ 1,37 ^{*#§§}
MMSE 24-25	n (%)	8 (25,8)	8 (24,2)	5 (16,7)	13 (41,9)
QIDS-SR16	M $\pm$ σ	5,32 $\pm$ 2,26	5,88 $\pm$ 2,43	7,07 $\pm$ 2,43 [*]	7,03 $\pm$ 2,47 [*]
QIDS-SR16 $\geq$ 6	n (%)	13 (41,9)	19 (57,6)	22 (73,3) [*]	23 (74,2) [*]

Примітки. 1. * – p<0,05 та ** – p<0,01 відносно квантилю 1;

2. # – p<0,05 та ### – p<0,01 відносно квантилю 2;

3. § – p<0,05 та §§ – p<0,01 відносно квантилю 3.

Характеристика показників якості життя, функціонального стану, когнітивних функцій, сну та ознак депресії у хворих на РА (n=125) залежно від вмісту інтерлейкіну-1 β в сироватці крові

Показники		Розподіл хворих за вмістом ІЛ-1 β (пг/мл)			
		< 2,05	2,05-2,96	2,97-4,42	> 4,42
		1 кuartиль (n=31)	2 кuartиль (n=33)	3 кuartиль (n=30)	4 кuartиль (n=31)
SF36 - PCS	M $\pm\sigma$	32,7 $\pm$ 5,33	31,1 $\pm$ 5,10	32,3 $\pm$ 5,37	29,2 $\pm$ 5,89 ^{*§}
PF	M $\pm\sigma$	38,5 $\pm$ 15,7	38,2 $\pm$ 16,3	41,2 $\pm$ 18,3	31,5 $\pm$ 17,5 [§]
RP	M $\pm\sigma$	35,5 $\pm$ 32,1	26,5 $\pm$ 28,6	41,7 $\pm$ 34,3	21,8 $\pm$ 20,2 ^{*§}
BP	M $\pm\sigma$	43,2 $\pm$ 14,8	39,7 $\pm$ 13,9	41,2 $\pm$ 13,2	37,1 $\pm$ 12,0
GH	M $\pm\sigma$	43,9 $\pm$ 12,0	41,5 $\pm$ 12,8	45,3 $\pm$ 8,62	40,3—11,4
SF36 - MCS	M $\pm\sigma$	44,1 $\pm$ 8,49	44,5 $\pm$ 8,09	47,8 $\pm$ 8,71	43,9 $\pm$ 7,67
VT	M $\pm\sigma$	45,8 $\pm$ 15,2	51,1 $\pm$ 15,8	53,8 $\pm$ 16,0	43,7 $\pm$ 16,6
SF	M $\pm\sigma$	57,3 $\pm$ 17,6	52,7 $\pm$ 20,0	55,8 $\pm$ 13,4	54,0 $\pm$ 18,1
RE	M $\pm\sigma$	43,0 $\pm$ 33,6	40,4 $\pm$ 33,1	60,0 $\pm$ 37,6	41,9 $\pm$ 25,8 [§]
MH	M $\pm\sigma$	60,5 $\pm$ 17,4	61,5 $\pm$ 13,6	65,1 $\pm$ 13,1	57,0 $\pm$ 14,8 [§]
HAQ	M $\pm\sigma$	1,61 $\pm$ 0,45	1,55 $\pm$ 0,62	1,49 $\pm$ 0,48	1,81 $\pm$ 0,40 ^{#§}
HAQ $\geq$ 2,0	n (%)	8 (25,8)	10 (30,3)	5 (16,7)	12 (38,7)
PSQI	M $\pm\sigma$	8,65 $\pm$ 3,29	8,24 $\pm$ 2,59	7,73 $\pm$ 3,03	8,03 $\pm$ 2,79
PSQI >5	n (%)	25 (80,6)	29 (87,9)	21 (70,0)	25 (80,6)
MMSE	M $\pm\sigma$	26,4 $\pm$ 1,56	26,6 $\pm$ 1,66	27,0 $\pm$ 1,56	26,8 $\pm$ 1,38
MMSE 24-25	n (%)	10 (32,3)	10 (30,3)	7 (23,3)	7 (22,6)
QIDS-SR16	M $\pm\sigma$	6,23 $\pm$ 2,06	6,64 $\pm$ 2,92	5,57 $\pm$ 2,34	6,77 $\pm$ 2,45
QIDS-SR16 $\geq$ 6	n (%)	18 (58,1)	23 (69,7)	15 (50,0)	22 (71,0)

Примітки. 1. * – p<0,05 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 відносно квартилю 2;

3. § – p<0,05 відносно квартилю 3.

Додаткові докази щодо зв'язку показників якості життя хворих на РА з сироватковими рівнями ІЛ-1 β та BDNF були отримані під час кореляційного аналізу (табл. 5.10).

У хворих на РА вміст BDNF достовірно обернено корелював із психічною та фізичною складовою SF36 (PCS та MCS), але зв'язок був слабким ($r = -0,251; -0,195$). Більш тісний зв'язок виявлявся між рівнем BDNF та показниками якості сну за PSQI ($r = 0,372$) та ознаками депресії за QIDS-SR16 ($r = -0,348$), дещо слабший – із когнітивними розладами за шкалою MMSE ($r = -0,245$). Достовірного зв'язку рівня BDNF з індексом HAQ не виявлено.

Вміст ІЛ-1 β достовірно обернено корелював із фізичною складовою SF36 (PCS), але зв'язок був слабким ($r = -0,202$). У той же час жодних зв'язків між сироватковим вмістом ІЛ-1 β та психічною складовою SF36 (MCS) чи іншими показниками (PSIQ, MMSE, QIDS-SR16) не виявлено.

Таблиця 5.10

Коефіцієнти кореляції між вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові та показниками якості життя у хворих на РА (n=125)

Показники	BDNF		ІЛ-1 β	
	r (95% CI)	p	r (95% CI)	p
HAQ	0,060 (-0,104; 0,220)	0,505	0,129 (-0,049; 0,295)	0,151
PCS SF36	-0,195 (-0,369; -0,023)	0,030	-0,202 (-0,383; -0,011)	0,024
MCS SF36	-0,251 (-0,399; -0,079)	0,005	0,038 (-0,138; 0,223)	0,676
PSQI	0,372 (0,198; 0,529)	<0,001	-0,075 (-0,259; 0,102)	0,409
MMSE	-0,245 (-0,419; -0,076)	0,006	0,147 (-0,033; 0,309)	0,102
QIDS-SR16	0,348 (0,191; 0,496)	<0,001	0,061 (-0,114; 0,237)	0,497

Примітка. Достовірність коефіцієнт кореляції (r) ** – $p < 0,01$ та * – $p < 0,05$.

На наступному етапі ми проаналізували вміст BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові хворих на РА залежно від наявності та вираженості синдрому ФМ. Встановлено, що хворі на РА достовірно відрізнялись за вмістом BDNF в сироватці крові залежно від наявності ФМ. Наприклад, у хворих на ізольований

РА вміст BDNF в сироватці крові був достовірно меншим в 2,67 та 2,05 рази, ніж у хворих на РАФМ та РАФМн (табл. 5.11). У той же час за середнім рівнем ІЛ-1 β в сироватці крові групи хворих з ізольованим РА та РА, асоційованим з повним чи неповним синдромом ФМ, були практично репрезентативними.

Таблиця 5.11

Вміст BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією (n=125)

Характеристика групи		BDNF, нг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл
1	РА, n=79	16,8 $\pm$ 10,8	3,35 $\pm$ 1,57
2	РАФМ, n=30	44,8 $\pm$ 17,8	3,06 $\pm$ 2,74
	p _{2,1}	<0,001	>0,05
3	РАФМн, n=16	33,7 $\pm$ 14,5	3,30 $\pm$ 1,75
	p _{3,1}	<0,001	>0,05
	p _{3,2}	<0,05	>0,05

Процентильний аналіз вмісту BDNF в сироватці крові підтвердив значні відмінності між групами хворих на РА залежно від наявності та вираженості синдрому ФМ. Як показано на рис. 5.2, у хворих на ізольований РА вміст BDNF в сироватці крові становив 16,2 [8,95; 23,9], а у хворих на РАФМ – 44,4 [33,0; 60,0] та РАФМн – 33,7 [23,5; 45,7] нг/мл. Слід відзначити, що саме в цих групах вміст BDNF в сироватці крові в найбільшій мірі відрізнявся від такого у практично здорових осіб.

Суттєвих відмінностей за процентильним розподілом вмісту ІЛ-1 β в групах хворих на РА не виявлено. Вміст ІЛ-1 β у хворих на ізольований РА становив 3,18 [2,17; 4,31], у хворих на РАФМ – 2,74 [1,54; 4,43] та РАФМн – 2,91 [1,83; 4,70] відповідно. Виявлені закономірності ще раз підтверджують, що на відміну від BDNF цей запальний медіатор не відіграє суттєвої ролі у формуванні фіброміалгічних феноменів у хворих на РА. У той же час BDNF безпосередньо залучений в механізми центральної сенситизації. Збільшення сироваткового рівня BDNF тісно асоціюється із ключовими симптомами ФМ і, в першу чергу, з генералізованим м'язовим болем.

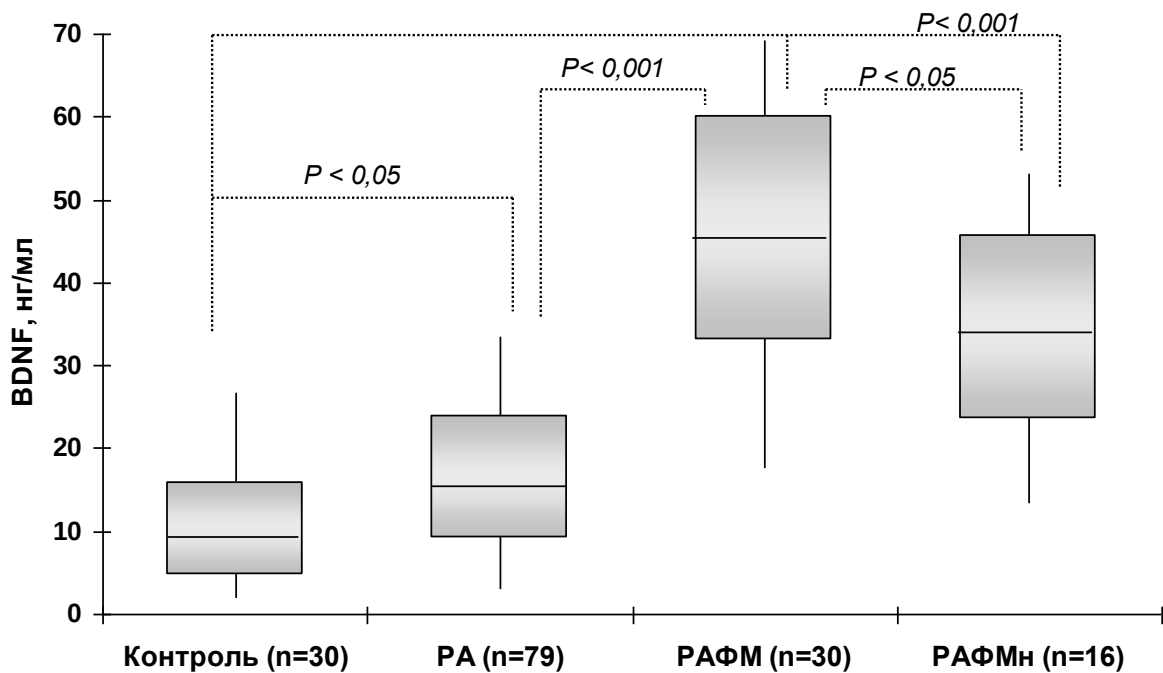


Рис. 5.2. Процентильний розподіл вмісту BDNF в сироватці крові у хворих на РА в залежності від коморбідності з фіброміалгією.

Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана.

Виявлені відмінності в рівнях BDNF та ІЛ-1 β між хворими на РА та групою порівняння, їх зв'язок із показниками активності основного захворювання та маркерами ФМ стало підставою для більш детального вивчення діагностичного та прогностичного значення цих показників при РА та його коморбідності з ФМ.

5.3. Діагностичне та прогностичне значення сироваткового вмісту мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β у хворих на ревматоїдний артрит

За результатами ROC-аналізу (рис. 5.3, табл. 5.12), вміст BDNF в сироватці крові хворих на РА має високу діагностичну цінність щодо виявлення ФМ як за критеріями mACR 2010, так і ACR 1990. Площа під кривою (AUC) становила 0,879 (95% CI 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%.

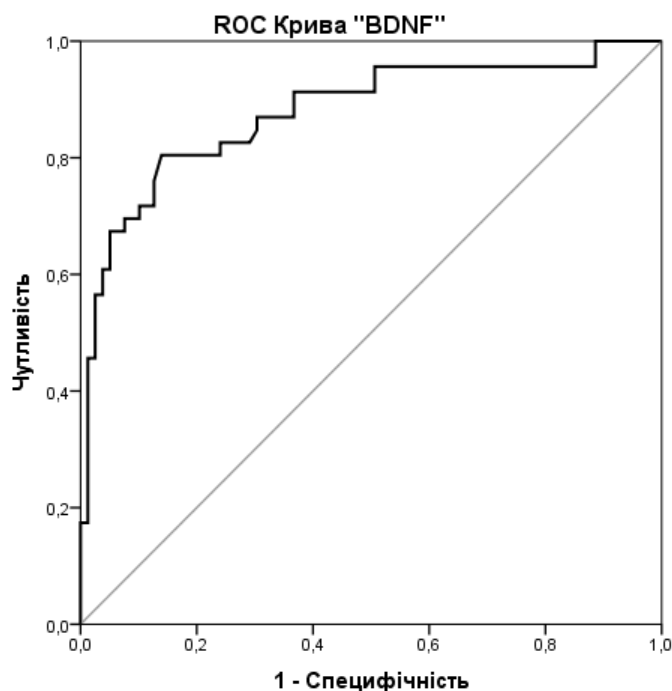


Рис. 5.3. ROC-крива аналізу вмісту BDNF в сироватці крові у хворих на РА.

Таблиця 5.12

Результати ROC-аналізу сироваткового вмісту BDNF у хворих на РА ($M \pm \sigma$)

Показники	Вміст BDNF в сироватці крові
Точка відсікання (cut-off value)	> 30,0 нг/мл
Чутливість (Se)	0,717
Специфічність (Sp)	0,886
Площа під кривою (AUC)	0,879
Стандартна похибка	0,035
95% CI	0,811; 0,947
P	<0,001

Таким чином, додаткова оцінка рівня BDNF в сироватці крові може об'єктивізувати діагностику синдрому ФМ у хворих на РА.

З метою виявлення незалежних предикторів ФМ у хворих на РА з кількістю ЧТ < 11 (ACR1990(-)) був застосований метод множинного лінійного регресійного аналізу. Серед можливих предикторів (регресорів) ми обрали вік, тривалість захворювання, КБС, КНС, «КБС-КНС», наявність АЦЦП, РФ, ІПБ, ШВС, вміст BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові. Була використана модель покрокового включення найбільш інформативних показників, які мали високий за модулем парціальний коефіцієнт кореляції, в регресійне рівняння із збільшенням коефіцієнту детермінації лінійного рівняння регресії на кожному кроці. Для здійснення регресійного аналізу хворим на РА були присвоєні умовні ранги залежно від фенотипу: 1 – ізольований РА, 2 – РАФМн (залежна змінна).

Встановлено, що найбільш значущими незалежними предикторами ФМ у хворих на РА з кількістю ЧТ < 11 є ШВС, «КБС-КНС» та вміст BDNF в сироватці крові – коефіцієнти регресії $\beta = 0,612; 0,239; 0,191$ відповідно. Статистична характеристика моделі, що включає ці предиктори, наведена в табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Характеристика незалежних предикторів фіброміалгії у хворих на РА з кількістю чутливих точок менше 11 (ACR1990(-))

Незалежні змінні		В	В	Стандартна помилка В	t	p	
Константа			0,452	0,052	8,689	0,000	
X ₁ (ШВС)		0,612	0,105	0,011	9,155	0,000	
X ₂ (КБС-КНС)		0,239	0,039	0,010	3,794	0,000	
X ₃ (BDNF)		0,191	0,007	0,002	3,152	0,002	
Регресійне рівняння: Y = 0,452 +0,105 X ₁ + 0,039X ₂ + 0,007·X ₃							
Регресійна статистика		Дисперсійний аналіз (ANOVA)					
Множинний R	0,848	Показник	df	SS	MS	F	P
Множинний R ²	0,719	Регресія	3	9,561	3,187	77,454	0,000
Скоригований R ²	0,709	Залишок	90	3,744	0,041		
Стандартна похибка	0,202	Всього	94	13,305			

Примітка. Залежна змінна Y: фіброміалгія (наявність – 2, відсутність – 1).

Встановлено, що нестандартизовані коефіцієнти регресії (В) моделі є значимими та достовірними ($t > 3,0$), що дозволило створити регресійне рівняння $Y(X_i)$, яке описує математичний зв'язок між залежною змінною (наявність ФМ) та незалежними, обраними в процесі аналізу, предикторами. Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість (77,5, $p = 0,00$), а також коефіцієнт множинної детермінації (df), можна вважати, що модель впливу обраних предикторів є достатньо інформативною та статистично достовірною і дозволить підвищити ефективність діагностики неповного синдрому ФМ у хворих на РА.

Для виявлення незалежних предикторів підвищення активності основного захворювання за DAS28 у хворих на РА, асоційований з ФМ, серед можливих регресорів були обрані вік, тривалість захворювання, КБС, КНС, «КБС-КНС», наявність АЦЦП та РФ, кількість ЧТ, ІПБ, ШВС, вміст BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові. Як залежна перемінна був використаний індекс DAS28 (ШОЕ).

Встановлено, що за умов коморбідності РА з ФМ найбільш значущими незалежними предикторами підвищення активності основного захворювання за DAS28 були такі показники: КНС, «КБС-КНС» та вміст ІЛ-1 β в сироватці крові із коефіцієнтами регресії $\beta=0,765; 0,365; 0,210$ відповідно (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Незалежні предиктори підвищення активності захворювання за DAS28 у хворих на РА, асоційований з фіброміалгією

Незалежні змінні		В	В	Стандартна помилка В		t	P
Константа			3,947	0,218		18,106	0,000
X ₁ (КНС)		0,765	0,175	0,025		7,052	0,000
X ₂ (КБС-КНС)		0,365	0,089	0,022		4,114	0,000
X ₃ (ІЛ-1β)		0,210	0,078	0,037		3,152	0,044
Регресійне рівняння: $Y = 3,947 + 0,175 X_1 + 0,089X_2 + 0,078 \cdot X_3$							
Регресійна статистика		Дисперсійний аналіз (ANOVA)					
Множинний R	0,850	Показник	df	SS	MS	F	P
Множинний R ²	0,723	Регресія	3	12,188	4,063	36,605	0,000
Скоригований R ²	0,704	Залишок	42	4,661	0,041		
Стандартна похибка	0,333	Всього	45	16,850			

Примітка. Залежна змінна Y: DAS28.

Нестандартизовані коефіцієнти регресії (В) моделі були значимими та достовірними ($t > 3,0$), що дозволило створити регресійне рівняння $Y(X_i)$, яке описує математичний зв'язок між DAS28 та незалежними перемінними – КНС, «КБС-КНС» та вмістом ІЛ-1 β . Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість (36,6, $p = 0,00$), а також коефіцієнт множинної детермінації (df), можна вважати, що модель впливу обраних предикторів на DAS28 є достатньо інформативною та статистично достовірною для когорти хворих на РА з можливою коморбідністю з ФМ.

Таким чином, у хворих на РА рівні мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та ІЛ-1 β в сироватці крові є достовірно вищими (в 2,26 та 1,95 рази), ніж у практично здорових осіб. Зростання рівнів BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові корелює з підвищенням активності РА за DAS28 (ШОЕ та СРБ) та CDAI, однак їх зв'язок із больовою та запальною складовою вказаних індексів є протилежним. Підвищення рівня BDNF корелює із збільшенням інтенсивності суглобового больового синдрому (КБС, ЗОАЗП), але не виявлено зв'язку із ключовими маркерами активності запального процесу (КНС, ШОЕ, СРБ). У той же час підвищення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові більш сильно асоціюється із підвищенням активності запального процесу (КНС, ШОЕ, СРБ), ніж зі збільшенням КБС.

Протилежним є і зв'язок BDNF та ІЛ-1 β з фіброміалгічними феноменами у хворих на РА. Підвищення сироваткового вмісту BDNF тісно і прямо асоціюється із наявністю та вираженістю симптомів ФМ – кількістю позитивних ЧТ, поширеністю дифузного больового синдрому, вираженістю психологічних і, меншою мірою, соматичних розладів, зниженнями когнітивних функцій, інсомнією та депресією. Натомість вміст ІЛ-1 β в сироватці крові не корелює з маркерами ФМ (кількістю ЧТ, психологічними розладами), розладами сну та симптомами депресії.

На підставі множинного лінійного регресійного аналізу та ROC-аналізу нами вперше встановлено діагностичне та прогностичне значення рівня BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РА, асоційований з ФМ. Показано, що

високий сироватковий рівень BDNF є предиктором центральної сенситизації у хворих на РА із чутливістю 71,7% та специфічністю 88,6%. Результати цього розділу переконливо свідчать, що оцінка рівня BDNF в сироватці крові може підвищити ефективність та об'єктивізувати діагностику синдрому ФМ у хворих на РА. У той же час дослідження вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РА, асоційований з ФМ, може підвищити ефективність контролю за активністю основного захворювання в комплексі із традиційними клініко-лабораторними маркерами.

Отже, результати цього розділу ще раз підтвердили суттєві відмінності у хворих на ізольований РА та РА, асоційований з ФМ. Тому розробка персоніфікованих підходів до лікування таких пацієнтів набуває все більшої актуальності. Вирішенню цього завдання присвячений наступний розділ нашої роботи.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

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).*

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ, ТА ПРЕДИКТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ

Результати попередніх розділів роботи засвідчили, що ФМ є вагомим чинником, який суттєво модифікує клінічний перебіг РА. Хворі з фенотипом «РАФМ» відрізняються від хворих на ізольований РА. РАФМ вирізняється такими клінічними особливостями: значним поліморфізмом больового синдрому та психосоматичних розладів; більшою вираженістю суглобового больового синдрому при еквівалентній активності запального процесу; наявністю генералізованого м'язового болю та низьким порогом больової чутливості; більш значними розладами сну та збільшеною потребою у снодійних; відчуттям постійної втоми, більш вираженими когнітивними розладами, високою поширеністю розладів тривожно-депресивного спектру. У хворих на РА з неповним синдромом ФМ ознаки центральної сенситизації є менш вираженими, кількість чутливих точок менше 11, але психологічні розлади є практично еквівалентними таким у хворих на РАФМ. Оцінка хворими на РАФМ чи РАФМн перспектив свого лікування та загальної якості життя, як правило, є низькою або негативною.

На нашу думку, корекція синдрому ФМ дозволить підвищити ефективність лікування хворих на РА. За рекомендаціями FDA для фармакотерапії ФМ дозволені всього три препарати, з яких найбільш успішним виявився прегабалін (див. розділ 1). Досвіду застосування прегабаліну у хворих на РА на сьогодні немає, однак показана його висока ефективність при ФМ та окремих патологічних станах із нейропатичним болем за відсутності серйозних побічних ефектів [138]. Тому завданням цього розділу роботи було вивчити вплив нейромодулятора (прегабаліну) на ефективність лікування хворих на РА,

асоційований з ФМ, за динамікою показників активності основного захворювання, маркерів центральної сенситизації та психологічних розладів.

Проведено 12-тижневе відкрите контрольоване дослідження, в якому брало участь 90 хворих на РА. У дослідження були включені пацієнти, які на момент дослідження не приймали будь-яких нейромодуляторів. Хворі на РА були розподілені на три групи: 1-а група – «РА», 2-а – «РАФМ», 3-я – «РАФМ+ПГ», репрезентативні за віком, тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією, функціональним класом та клініко-лабораторними показниками – КНС, ШОЕ та СРБ (табл. 6.1). До 1-ї групи увійшло 44 хворих на ізолюваний РА (ACR 1990 (-)/mACR 2010(-)), до 2-ї групи та 3-ї групи – 22 та 24 хворих на РА, асоційований з ФМ. Усі хворі 2-ї та 3-ї груп були позитивні за критеріями mACR2010 (ШФ ≥ 13), з них кількість ЧТ ≥ 11 виявлена у 15 (68,2%) та 15 (62,5%) осіб відповідно.

Усі хворі на РА отримували лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит» за наказом МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263, яке включало метотрексат в дозі не менше 10 мг на тиждень; глюкокортикоїди у стабільній дозі, яка не перевищувала 10 мг на добу за преднізолоном (перорально); НПЗЗ в стабільній дозі. Хворі 3-ї групи додатково отримували прегабалін в дозі 150 мг 2 рази на добу, період відкритого контрольованого лікування становив 12 тижнів.

Ефективність лікування РА оцінювали за динамікою клінічних показників (КНС, КБС, ШОЕ, СРБ, ЗОАЗП, ЗОАЗЛ, оцінки рівня болю пацієнтом за ВАШ); функціонального стану за HAQ та лабораторних маркерів запалення (ШОЕ та СРБ). У хворих на РАФМ визначали динаміку симптомів ФМ (ШФ), додатково визначали рівень BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові. Для порівняння ефективності різних схем лікування РА в кожній групі визначали відсоток респондерів ACR20, ACR50, ACR70.

Клініко-демографічна характеристика груп хворих на РА залежно від виду лікування

Показник		Групи хворих		
		РА, n=44	РАФМ, n=22	РАФМ + ПГ, n=24
		1	2	3
Вік, роки	M±σ	50,2±11,6	52,3±11,6	50,5±13,9
Тривалість РА, міс.	M±σ	87,8±57,9	88,6±55,0	95,5±66,7
АЦЦП+	n (%)	29 (65,9)	13 (59,1)	12 (50,0)
РФ +	n (%)	29 (65,9)	13 (59,1)	10 (41,7)
Рентгенологічна стадія: I	n (%)	6 (13,6)	4 (18,2)	5 (20,8)
II		25 (56,8)	9 (40,9)	13 (54,2)
III		13 (29,6)	9 (40,9)	6 (25,0)
Функціональний клас: II	n (%)	41(93,2)	19 (86,4)	23 (95,8)
ШОЕ, мм/год	M±σ	34,6±10,7	29,9±13,4	30,8±9,93
СРБ, мг/л	M±σ	16,8±12,3	16,2±15,0	14,5±8,13
КНС	M±σ	5,70±2,32	5,36±2,66	5,38±2,75
ШФ	M±σ	9,09±1,89	17,8±3,20*	18,4±3,36*
ЧТ	M±σ	6,70±1,81	12,4±2,87*	12,1±2,71*
ЧТ≥11	n (%)	0 (0,0)	15 (68,2%)*	15 (62,5%)*

Примітки. 1. * – $p < 0,05$ відносно групи 1;

2. між групами 2 та 3 достовірних відмінностей немає ($p > 0,05$).

Як свідчать результати, наведені в табл. 6.2, у хворих на ізольований РА під впливом стандартної терапії через 12 тижнів спостерігалась достовірна позитивна динаміка клініко-лабораторних маркерів активності запального процесу: достовірно зменшилась КБС та КНС (в середньому на 23,4 та 30,7%), знизились ШОЕ та СРБ (на 25,0 та 35,5%). Під впливом стандартного лікування

у хворих на ізолюваний РА достовірно зменшувалась інтенсивність больового синдрому, про що свідчить зниження оцінки пацієнтом рівня болю за ВАШ (на 23,0%), а також зниження оцінки загальної активності захворювання пацієнтом та лікарем (на 22,7 та 24,8%).

Коморбідність ФМ з РА негативно відображалась на ефективності стандартної терапії: через 12 тижнів у хворих на РАФМ зберігались скарги на виражений суглобовий больовий синдром, незважаючи на достовірне зниження активності запального процесу. Так, у хворих 2-ї групи під впливом стандартного лікування КНС вірогідно знизилась на 25,2%, у той час як КБС знизилась лише на 12,5% ($p=0,1$). Зниження активності запального процесу підтверджується і суттєвим зниженням ШОЕ та СРБ (на 21,5 та 39,3%) у хворих 2-ї групи. У хворих на РАФМ зниження суб'єктивних маркерів інтенсивності больового синдрому – ВАШ болю та ЗОАЗП було несуттєвим і в середньому коливалось в межах 8-10%, натомість ЗОАЗЛ зменшилась вірогідно (на 19,2%). Зауважимо, що динаміка маркерів суглобового больового синдрому у хворих на РАФМ була достовірно нижчою, ніж у хворих на ізолюваний РА, у той час як динаміка маркерів активності запального процесу була майже еквівалентною в обох групах.

Включення нейромодулятора прегабаліну до схеми лікування істотно підвищило ефективність стандартної фармакотерапії за умов коморбідності з ФМ. Через 12 тижнів у хворих 3-ї групи поряд зі зниженням активності запального синдрому істотно знизилась вираженість 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 зі зниженням ЗОАЗЛ (32,3%). Привертає увагу той факт, що динаміка маркерів больового синдрому у хворих 3-ї групи достовірно перевищувала таку у хворих 2-ї, а інколи і 1-ї групи.

Таблиця 6.2

Динаміка клініко-лабораторних маркерів у хворих на РА під впливом різних варіантів лікування ($M \pm \sigma$)

Показник		Групи хворих		
		РА, n=44	РАФМ, n=22	РАФМ + ПГ, n=24
		1	2	3
КБС	до включення	8,36±2,48	11,8±2,70	12,6±3,08
	через 12 тижнів	6,45±2,47**	10,3±2,85	8,75±3,72**
	динаміка, %	-23,4±20,2	-12,5±15,3 [#]	-31,1±22,5 [§]
КНС	до включення	5,70±2,32	5,36±2,66	5,38±2,75
	через 12 тижнів	4,07±2,18**	3,86±1,78*	3,33±2,18*
	динаміка, %	-30,7±22,6	-25,2±16,2	-39,0±25,8 [§]
ШОЕ, мм/год	до включення	34,6±10,7	29,9±13,4	30,8±9,93
	через 12 тижнів	26,3±10,8**	22,5±9,39*	20,5±8,68**
	динаміка, %	-25,0±17,5	-21,5±16,8	-32,7±20,3 [§]
СРБ, мг/л	до включення	16,8±12,3	16,2±15,0	14,5±8,13
	через 12 тижнів	11,5±9,94*	10,6±9,66	9,74±6,03*
	динаміка, %	-35,5±24,5	-39,3±28,9	-34,2±27,4
ЗОАЗП, мм	до включення	41,0±11,0	60,9±12,0	59,3±13,3
	через 12 тижнів	31,6±11,1**	55,7±14,3	39,3±15,2**
	динаміка, %	-22,7±18,4	-8,21±15,6 [#]	-32,6±22,9 [§]
ЗОАЗЛ, мм	до включення	48,4±10,0	45,2±11,1	48,2±11,7
	через 12 тижнів	36,5±10,7**	35,8±8,34**	3,21±9,93**
	динаміка, %	-24,8±14,9	-19,2±15,5	-32,3±17,4 [§]
ВАШ болю, мм	до включення	49,1±11,3	64,9±12,0	67,5±12,6
	через 12 тижнів	37,2±11,9**	57,5±15,8	29,1±9,82**
	динаміка, %	-23,0±18,9	-11,4±17,3 [#]	-56,1±13,5 ^{#§}

Примітки. 1. * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,01$ відносно стану «до включення»;

2. # – $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1;

3. § – $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 2.

На наступному етапі ми оцінили динаміку інтегральних маркерів активності РА під впливом різних варіантів лікування (табл. 6.3). Встановлено, що у хворих на ізольований РА під впливом стандартної фармакотерапії через 12 тижнів реєструвалось достовірне зниження на 13,5% DAS28 (ШОЕ), що узгоджувалось із зниженням на 13,8% DAS28 (СРБ), за цих умов CDAI та HAQ достовірно зменшились на 25,6 та 22,1%.

При коморбідності ФМ з РА зміни вказаних показників під впливом стандартної терапії були значно меншими, ніж у хворих на ізольований РА. Наприклад, у хворих 2-ї групи через 12 тижнів DAS28 (ШОЕ) та DAS28 (СРБ) знизились лише на 8,36 та 8,80%, що було достовірно меншим (в 1,6-1,7 рази), ніж у хворих 1-ої групи. Достовірно нижчою (в 1,7 рази) у хворих 2-ої групи була і динаміка CDAI. Стандартне лікування не викликало вірогідного зниження індексу HAQ у хворих на РАФМ, що вказує на збереження функціональних розладів практично на вихідному рівні.

У хворих на РАФМ, які додатково отримували прегабалін, через 12 тижнів реєструвалось достовірне зниження DAS28 (ШОЕ) та DAS28 (СРБ) – на 19,2 та 18,2%, а CDAI – на 32,2%. Як зазначено вище, активність запального процесу знижувалась в усіх групах майже еквівалентно, тому більш значна динаміка вказаних індексів у хворих 3-ї групи може пояснюватись ефективним зниженням «больової складової» DAS28 та CDAI (КБС, ЗОАЗП), ніж у хворих 2-ї групи. Зниження больового синдрому при прийомі прегабаліну асоціювалось із покращенням функціонального стану пацієнтів з РАФМ, про що свідчить достовірне зниження HAQ на 31,2%. Зауважимо, що динаміка всіх показників активності РА у хворих 3-ї групи була достовірно вищою в 2,2-2,8 рази, ніж у хворих 2-ї групи.

Для порівняння ефективності різних схем фармакотерапії РА, відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматологів, у кожній групі визначали відсоток респондерів за ACR20; ACR50; ACR70. Зауважимо, що ACR20 свідчить про зниження щонайменш на 20% двох обов'язкових показників – КНС і КБС та покращення на 20% щонайменш 3-х з наступних

показників – ЗОАЗП; ЗОАЗЛ; оцінки болю пацієнтом за ВАШ; функціонального стану за HAQ та лабораторних маркерів запалення (ШОЕ чи СРБ). За аналогічним принципом визначались респондери ACR50 та ACR70.

Таблиця 6.3

Динаміка DAS28, CDAI та HAQ у хворих на РА під впливом різних варіантів лікування ($M \pm \sigma$)

Показник		Групи хворих		
		РА, n=44	РАФМ, n=22	РАФМ + ПГ, n=24
		1	2	3
DAS28 (ШОЕ)	до включення	5,27±0,51	5,70±0,65	5,79±0,60
	через 12 тижнів	4,58±0,85**	5,21±0,65	4,68±1,00**
	динаміка, %	-13,5±12,5	-8,36±7,80#	-19,2±15,4§
DAS28 (СРБ)	до включення	4,75±0,53	5,22±0,63	5,21±0,66
	через 12 тижнів	4,11±0,80**	4,76±0,64*	4,27±0,98**
	динаміка, %	-13,8±12,2	-8,80±7,92	-18,2±15,5§
CDAI	до включення	23,0±5,09	27,8±5,75	28,7±6,45
	через 12 тижнів	17,3±5,76**	23,3±4,74*	19,4±7,38**
	динаміка, %	-25,6±17,3	-15,1±13,2#	-32,2±20,9§
HAQ	до включення	1,55±0,44	1,80±0,40	1,87±0,38
	через 12 тижнів	1,21±0,47**	1,58±0,36	1,27±0,47**
	динаміка, %	-22,1±22,8	-11,1±13,6#	-31,2±23,9§

Примітки. 1. * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,01$ відносно стану «до включення»;

2. # – $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1;

3. § – $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 2.

Встановлено, що при стандартній терапії в групі хворих на ізолюваний РА через 12 тижнів виявилось 52,3% респондерів ACR 20, в тому числі 15,9% респондерів ACR50 та 6,8% респондерів ACR70 (табл. 6.4). Отримані нами дані в цілому узгоджуються із даними літератури щодо ефективності стандартної терапії метотрексатом у визначені терміни [104].

Стандартна терапія у хворих на РАФМ дозволила досягнути критерію ACR 20 лише у 22,7% осіб, ACR50 – у 4,5% (1 хворий), а ACR70 не досягнув жодний пацієнт. У той же час модифікація стандартної терапії прегабаліном дозволила досягнути критеріїв ACR20; ACR50; ACR70 у 58,3; 20,8 та 12,5% хворих на РАФМ.

Таблиця 6.4

Порівняння клінічної відповіді за ACR 20/50/70 у хворих на РА під впливом різних варіантів лікування

Показник		Групи хворих		
		РА, n=44	РАФМ, n=22	РАФМ + ПГ, n=24
		1	2	3
Респондери, n (%)	ACR 20	23 (52,3)	5 (22,7)*	14 (58,3)#
	ACR50	7 (15,9)	1 (4,50)	5 (20,8)
	ACR70	3 (6,8)	0 (0,0)	3 (12,5)
Нереспондери ACR, n (%)		21 (47,7)	17 (77,3)*	10 (41,7)#

Примітки. 1. * – $p < 0,05$ відносно групи 1;

2. # – $p < 0,05$ відносно групи 2.

Таким чином, у хворих на РАФМ ефективність стандартної терапії є майже в 3,5 рази меншою, ніж у хворих на ізольований РА (OR = 3,48; 95% CI 1,13; 10,7). Включення до схеми лікування прегабаліну достовірно підвищувало ефективність стандартного лікування у хворих на РАФМ і збільшувало шанси досягнення ACR20 більш, ніж в 4 рази – OR = 4,39 (95% CI 1,27; 15,3).

На наступному етапі ми оцінили, як змінюється вираженість маркерів ФМ у хворих на РА під впливом різних варіантів лікування (табл. 6.5). Встановлено, що у хворих на ізольований РА через 12 тижнів стандартної терапії показники фіброміалгії залишились низькими, у жодного хворого не спостерігалось приросту кількості ЧТ чи ШФ, а в окремих випадках вони навіть зменшились. У хворих на РАФМ через 12 тижнів стандартної терапії не спостерігалось вірогідних змін кількості ЧТ, зберігались високими показники центрального

больового синдрому та психологічних розладів. Так, ІПБ та ШВС на початку дослідження становили 9,0 [8,0; 10,8] та 9,0 [8,0; 9,0], а наприкінці 12 тижня – 8,5 [8,0; 10,0] та 8,0 [7,0; 9,8] відповідно. Слід відзначити, що серед хворих 2-ї групи виявлено 6 (27,3%) осіб, у яких кількість позитивних ЧТ збільшилась на 1-2, що може свідчити про посилення проявів центральної сенситизації.

Таблиця 6.5

Динаміка маркерів ФМ у хворих на РА під впливом різних варіантів лікування
($M \pm \sigma$)

Показник		Групи хворих		
		РА, n=44	РАФМ, n=22	РАФМ + ПГ, n=24
		1	2	3
ШФ	до включення	9,09±1,89	17,8±3,20	18,4±3,36
	через 12 тижнів	8,39±1,93	17,3±3,22	12,4±2,92**
	динаміка, %	-7,74±10,5	-2,88±7,67	-31,0±16,8 ^{##§§}
ІПБ	до включення	5,02±1,42	9,00±2,56	9,54±3,08
	через 12 тижнів	4,57±1,32	8,73±2,60	5,88±2,23*
	динаміка, %	-7,86±14,2	-3,01±7,14	-34,1±23,8 ^{##§§}
ШВС	до включення	4,07±1,23	8,82±1,44	8,83±1,31
	через 12 тижнів	3,82±1,28	8,55±1,65	6,54±1,53**
	динаміка, %	-7,31±19,2	-2,99±10,4	-25,7±14,3 ^{##§§}
ВС	до включення	2,95±1,03	6,41±1,05	6,21±1,18
	через 12 тижнів	2,68±1,05	6,18±1,40	4,25±1,26**
	динаміка, %	-9,96±20,4	-3,71±13,9	-31,2±17,0 ^{##§§}
СС	до включення	1,11±0,69	2,41±0,91	2,63±0,65
	через 12 тижнів	1,14±0,67	2,36±0,90	2,29±0,69
	динаміка, %	0,00±0,00	-1,59±7,27	-11,1±18,8 ^{#§}
ЧТ	до включення	6,70±1,81	12,4±2,87	12,1±2,71
	через 12 тижнів	6,25±1,70	12,2±3,13	11,0±2,67
	динаміка, %	-6,16±9,56	-1,56±10,8	-9,51±7,43 [§]

- Примітки. 1. * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,01$ відносно стану «до включення»;
 2. # – $p < 0,05$ та ## – $p < 0,01$ відносно динаміки показника в групі 1;
 3. § – $p < 0,05$ та §§ – $p < 0,01$ відносно динаміки показника в групі 2.

Отже, регрес запального процесу у хворих на РАФМ не асоціювався із зменшенням фіброміалгічних феноменів через 12 тижнів стандартної терапії.

У той же час, включення до схеми лікування прегабаліну викликало достовірне зниження ознак фіброміалгичності у хворих на РАФМ: в середньому ІПБ зменшився на 34,1%; ШВС – на 25,7%, важкість симптомів знизилась на 31,2%. Найменше за цей термін спостереження змінилась оцінка субшкали СС (на 11,1%). Аналіз медіани та інтерквартильних інтервалів підтвердив виявлені закономірності: у хворих на РАФМ до прийому прегабаліну ІПБ та ШВС становили 9,0 [8,0; 10,0] та 9,0 [8,0; 10,0], а наприкінці 12 тижня – 6,0 [5,0; 8,0] та 7,0 [5,8; 8,0] відповідно. Хворі на РАФМ, які отримували прегабалін, відмічали зменшення вираженості втоми, розбитості вранці, покращення сну, рідше відмічали біль внизу живота (рис. 6.1).

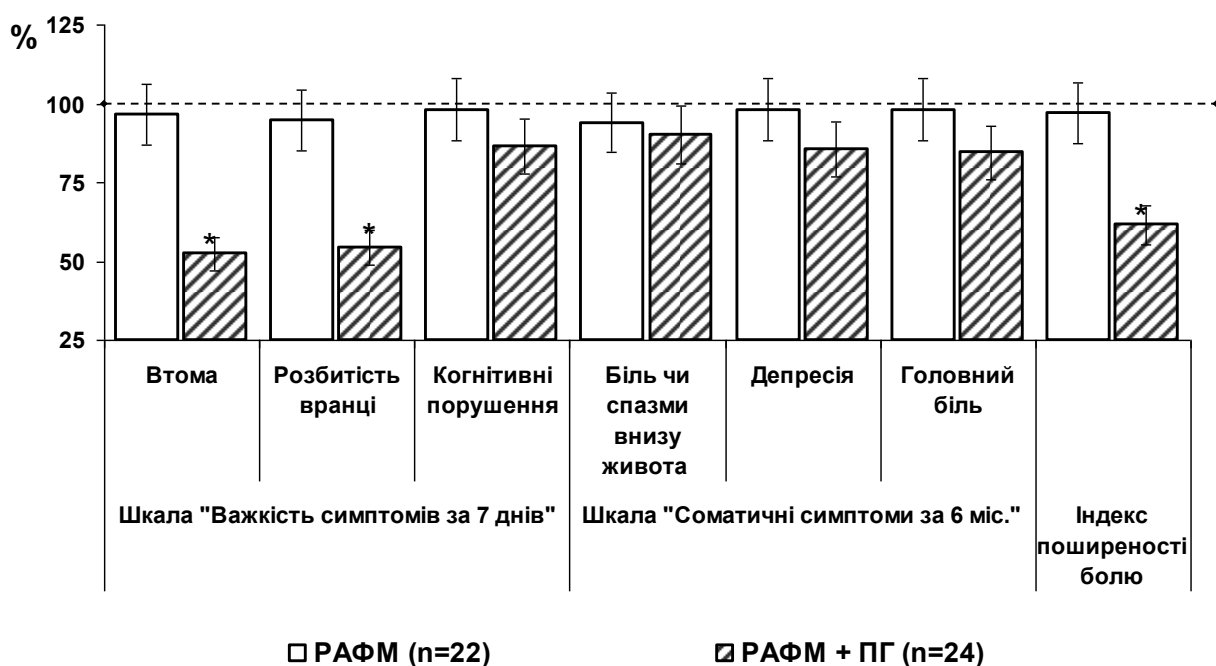


Рис. 6.1. Динаміка маркерів фіброміалгичності у хворих на РАФМ під впливом різних варіантів лікування (ПГ – прегабалін). Примітка. * – $p < 0,05$ відносно вихідного рівня показника, прийнятого за 100% (пунктирна лінія).

Зниження рівня центральної сенситизації у хворих на РАФМ, які отримували прегабалін, підтверджується не лише зменшенням поширеності болю, а й стійкою тенденцією до зниження кількості ЧТ.

У хворих на РАФМ, які отримували прегабалін, вихідна кількість ЧТ за показником медіани та інтерквартильним інтервалом становила 12,0 [10,0; 14,0], а наприкінці контрольованого лікування – 11,0 [8,5; 12,0]. Більш детальний аналіз показав, що в 3-й групі хворих виявилось 17 (70,8%) осіб, у яких через 3 місяці кількість позитивних ЧТ зменшилась на 1-3 порівняно із вихідним станом. Прегабалін добре переносився пацієнтами і не викликав значних побічних ефектів. З побічних ефектів 2 (8,3%) хворих відмічали гіпосалівацію, 2 (8,3%) – підвищення апетиту та 3 (12,5%) – сонливість, які пов'язували з прийомом прегабаліну, але не призвели до відміни препарату.

Раніше ми показали, що наявність фіброміалгічних феноменів у хворих на РА асоціюється із збільшенням рівня BDNF в сироватці крові, а маркери активності основного захворювання сильніше корелюють із рівнем ІЛ-1 β в сироватці крові. Як свідчать дані, наведені в табл. 6.6, через 12 тижнів лікування у хворих на ізолюваний РА спостерігалось достовірне зниження вмісту ІЛ-1 β (в середньому на 26,6%) та слабка тенденція до зниження вмісту BDNF в сироватці крові.

Таблиця 6.6

Динаміка вмісту BDNF та ІЛ-1 β у хворих на РА під впливом різних варіантів лікування ($M \pm \sigma$)

Показник		Групи хворих		
		РА, n=44	РАФМ, n=22	РАФМ + ПГ, n=24
		1	2	3
BDNF, нг/мл	до включення	17,7 $\pm$ 11,9	39,0 $\pm$ 19,4	42,7 $\pm$ 15,6
	через 12 тижнів	14,5 $\pm$ 10,5	37,4 $\pm$ 19,0	26,5 $\pm$ 12,7**
	динаміка, %	-20,8 $\pm$ 21,7	-3,32 $\pm$ 10,4	-38,1 $\pm$ 16,0 ^{#§}
ІЛ-1 β , пг/мл	до включення	3,68 $\pm$ 1,65	3,07 $\pm$ 1,66	3,21 $\pm$ 1,67
	через 12 тижнів	2,81 $\pm$ 1,62*	2,16 $\pm$ 1,15	1,94 $\pm$ 0,86**
	динаміка, %	-26,6 $\pm$ 30,4	-27,3 $\pm$ 17,6	-34,8 $\pm$ 26,6

Примітки. 1. * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,01$ відносно стану «до включення»;

2. # – $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1;

3. § – $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 2.

У хворих на РАФМ під впливом стандартної терапії також реєструвалось достовірне зниження вмісту ІЛ-1 β (на 27,3%), але не виявлялось вірогідних змін сироваткового вмісту BDNF. Водночас у хворих на РАФМ, які отримували прегабалін, через 12 тижнів реєструвалось не лише зниження вмісту ІЛ-1 β (на 34,8%), а й достовірно знижувався сироватковий вміст BDNF (на 38,1%). Динаміка лабораторних маркерів у хворих 3-ї групи узгоджується із достовірним зменшенням активності запального процесу та вираженості симптомів ФМ.

Виникає питання, чи відрізняється клінічна відповідь на лікування у хворих на РА залежно від вихідного рівня BDNF та ІЛ-1 β . Результати наших досліджень показали, що вихідний рівень BDNF у нереспондерів був достовірно вищим в 1,60 рази, ніж у респондерів ACR20 (табл. 6.7). Частка осіб із високим вихідним рівнем BDNF > 30 нг/мл серед нереспондерів була в 2,82 рази вищою, ніж серед респондерів.

Таблиця 6.7

Динаміка вмісту BDNF та ІЛ-1 β у хворих на РА з різною клінічною відповіддю на лікування ($M \pm \sigma$)

Показник		НР, n=48	Респондери, n=42		
			ACR 20/50/70	ACR20 ¹ , n=29	ACR50/70, n=13
BDNF, нг/мл	до включення	35,9 $\pm$ 21,1	22,4 $\pm$ 13,0 ^{##}	21,5 $\pm$ 12,8	24,3 $\pm$ 13,7
	через 12 тижнів	31,3 $\pm$ 18,3	14,1 $\pm$ 6,64 ^{**}	15,1 $\pm$ 7,23 ^{**}	11,9 $\pm$ 4,59 ^{**}
	динаміка, %	-13,7 $\pm$ 22,6	-29,7 $\pm$ 17,6 ^{##}	-24,0 $\pm$ 13,0 [#]	-42,2 $\pm$ 20,4 ^{##§}
ІЛ-1 β , пг/мл	до включення	3,41 $\pm$ 1,65	3,40 $\pm$ 1,70	3,65 $\pm$ 1,74	2,84 $\pm$ 1,52
	через 12 тижнів	2,59 $\pm$ 1,35 [*]	2,22 $\pm$ 1,42 ^{**}	2,70 $\pm$ 1,32 [*]	1,15 $\pm$ 1,01 [*]
	динаміка, %	-23,2 $\pm$ 25,4	-35,5 $\pm$ 27,0 [#]	-24,6 $\pm$ 12,9	-59,9 $\pm$ 34,2 [§]

- Примітки. 1. * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,01$ відносно стану «до включення»;
 2. # – $p < 0,05$ та ## – $p < 0,01$ відносно групи нереспондерів (НР);
 3. § – $p < 0,05$ між групами ACR20¹ (власне ACR20) та ACR50/70.

Виявилось, що через 12 тижнів у респондерів ACR 20/50/70 відмічалось більш суттєве зниження вмісту BDNF в сироватці крові, ніж у нереспондерів. Також динаміка вказаного показника була достовірно більшою (в 1,42 рази) у респондерів ACR50/70, ніж у респондерів ACR20. Отже, високий сироватковий рівень BDNF (вище 30 нг/мл) є предиктором недостатньої клінічної відповіді на лікування у хворих на РА.

У той же час між респондерами ACR20 та нереспондерами не виявлялось відмінностей за вихідним рівнем ІЛ-1 β , але динаміка цього показника під впливом лікування була достовірно меншою (в 1,53 рази) у нереспондерів.

Таким чином, синдром ФМ є вагомим предиктором резистентності хворих на РА до стандартної терапії, яка через 12 тижнів забезпечила досягнення рівня ACR20 у 52,3% пацієнтів з ізольованим РА і лише у 22,7% хворих на РАФМ (OR = 3,48; 95% CI 1,13; 10,7).

Лабораторним предиктором недостатньої клінічної відповіді на стандартну терапію у хворих на РА виявився високий рівень BDNF в сироватці крові (рис. 6.2.).

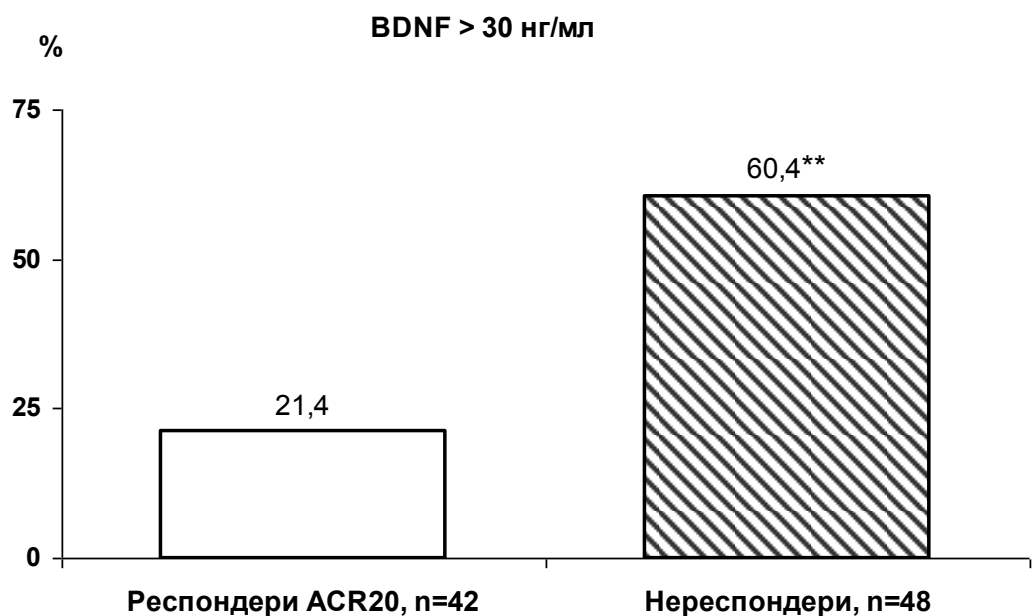


Рис. 6.2. Частота вихідного рівня BDNF > 30 нг/мл в сироватці крові у хворих на РА – респондерів ACR20 та нереспондерів.

Примітка. * – $p < 0,01$ між групами респондерів та нереспондерів.

Зокрема, вихідний рівень BDNF > 30 нг/мл виявлявся у 60,4% нереспондерів та лише у 21,4% респондерів ACR20. Також через 12 тижнів лікування вірогідне зниження (в 1,3-1,4 рази) вмісту BDNF в сироватці крові спостерігалось лише у респондерів ACR20, у той час як у нереспондерів цей показник залишався майже на вихідному рівні.

Стандартна терапія забезпечувала регрес запального синдрому у хворих на ізольований РА та РАФМ, що підтверджується майже еквівалентною динамікою КНС, ШОЕ, СРБ та IL-1 β в сироватці крові в цих групах. Однак стандартне лікування практично не викликало позитивної динаміки дифузного больового синдрому у хворих на РАФМ. Прийом прегабаліну істотно підвищував ефективність стандартного лікування у хворих на РАФМ і достовірно збільшував їх шанси досягнути ACR20 упродовж 12 тижнів (OR = 4,39; 95% CI 1,27; 15,3).

Застосування прегабаліну сприяло регресу фіброміалгії у хворих на РАФМ, про що свідчить достовірне зменшення вираженості центрального больового синдрому та психосоматичних розладів зі зниженням ШФ (на 31,0 $\pm$ 16,8%) в цілому. Можливим механізмом лікувальної дії прегабаліну при РАФМ є нормалізація вмісту BDNF в сироватці крові, який є одним із ключових регуляторів стану ноціцепторних нейронів, синаптичної пластичності, когнітивних функцій та інших процесів в ЦНС. Більш глибоке вивчення ролі BDNF в патогенезі та фармакотерапії РА та ФМ може бути перспективним напрямком подальших досліджень.

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. 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. – Т. 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*).

2. 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).*

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ревматоїдний артрит (РА) є одним із найбільш поширених інвалідизуючих захворювань, що завдає значної соціально-економічної шкоди хворим та державі в цілому [9; 115]. Поширеність РА в Україні та інших країнах щорічно зростає [3; 84]. Незважаючи на досягнення сучасної ревматології, діагностика та ефективність лікування РА залишається в значній мірі невирішеною проблемою і нині. За даними офіційної статистики МОЗ України, практично кожний третій хворий на РА стає інвалідом протягом перших трьох років від початку хвороби (близько 27% осіб), а через 8-10 років інвалідизація сягає 85%.

РА часто поєднується з іншими патологічними станами, які не лише модифікують його перебіг, а й можуть суттєво погіршувати клінічну відповідь пацієнтів на лікування [27]. У зв'язку з цим все більшу увагу привертає коморбідність РА з ФМ, поширеність якої серед хворих на РА варіює від 6,6 до 48% [28; 31; 36; 75; 187].

Клінічні та етіопатогенетичні взаємозв'язки між ФМ та РА сьогодні є дискутабельними. ФМ вважають додатковим чинником погіршення болю, фізичної, соціальної та емоційної дизадаптацій при РА, в той час як РА може бути чинником зниження порогу больової чутливості при ФМ [36; 28]. Діагностика ФМ за умов РА є складною, оскільки базується лише на клінічних критеріях. Понад 20 років золотим стандартом ФМ вважались критерії ACR1990, які, окрім дифузного м'язового болю, вимагають виявлення не менше 11 з 18 специфічних чутливих точок [164]. У 2010 році були розроблені і в 2011 році модифіковані нові діагностичні критерії (mACR2010), але достатнього клінічного досвіду їх використання ще не накопичилось [73]. Залишається відкритим питання і щодо лабораторних та інструментальних

маркерів ФМ, особливо в умовах коморбідності. Наявність ФМ у хворих на РА може вимагати застосування препаратів, здатних коригувати її симптоми, зокрема нейромодуляторів та антиконвульсантів. Арсенал препаратів, рекомендованих FDA для лікування ФМ, сьогодні є дуже обмеженим, а досвіду їх використання при РА практично немає.

Виходячи з вищевказаного, метою дисертаційної роботи було підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на ревматоїдний артрит при поєднанні з фіброміалгією шляхом встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання, маркерів центральної сенситизації та предикторів резистентності до фармакотерапії.

Дослідження складалось із трьох основних етапів: перший етап був присвячений встановленню частоти та клінічних проявів ФМ в подільській популяції хворих на РА на основі критеріїв ACR1990 та нових модифікованих критеріїв mACR2010, а також характеристиці клінічних особливостей та показників якості життя хворих на РА за наявності ФМ; на другому етапі було вивчено діагностичне та прогностичне значення ймовірного маркера центральної сенситизації – мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та прозапального інтерлейкіну-1 β в сироватці крові у хворих на РА залежно від наявності ФМ, визначені клініко-лабораторні предиктори центральної сенситизації та активності захворювання у хворих на РА; на третьому етапі досліджена ефективність включення нейромодулятора прегабаліну до стандартної схеми фармакотерапії хворих на РА, за умов поєднання з ФМ, та визначені нові предиктори резистентності до лікування.

Обстежено 125 хворих на РА, які перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова (розділ 3, табл. 3.1). Діагноз РА встановлювали за критеріями ACR/EULAR (2010).

У зв'язку із існуванням статевого диморфізму порогу больової чутливості, а також значних гендерних відмінностей у структурі коморбідності РА та захворюваності на ФМ, у дослідження залучались лише особи жіночої

статі [32; 85]. Вік включених в дослідження хворих на РА коливався від 20 до 74 років і з медіаною 51 [42; 58] років. Тривалість захворювання в обстежених хворих на РА становила 72 [48; 120] місяці, при цьому ранній РА (до 2-х років) відмічали у 19 (15,2%) хворих. Серопозитивний варіант РА за РФ виявлявся у 82 (65,6%) хворих, за АЦЦП – у 85 (68,0%) хворих. Високу активність РА відмічали у 49,6% хворих за DAS28 ($>5,1$) та у 64,0% хворих за CDAI (> 22). У 53,6% хворих на РА виявлена II рентгенологічна стадія захворювання, у 31,2% – III рентгенологічна стадія. У 88,8% хворих на РА порушення функції суглобів відповідали II функціональному класу. У 34 (27,2%) хворих відмічались позасуглобові прояви, серед яких у 30 (24%) осіб – анемія хронічного захворювання, у 15 (12%) – ревматоїдні вузлики, у 26 (20,8%) осіб – лімфаденопатія, у 2 (1,6%) хворих – синдром Шегрена та синдром Рейно. В обстеженій когорті супутню патологію відмічали у 45 (36%) хворих на РА, при цьому найчастіше – 21,6% виявлялась артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця – 13,6% (табл. 3.2).

Відповідно до критеріїв ACR1990, у всіх пацієнтів з РА і наявністю дифузного м'язового синдрому визначали кількість позитивних ЧТ і при виявленні не менше 11 з 18 точок встановлювали діагноз ФМ. В обстежених хворих на РА виявлялось від 3 до 18 позитивних ЧТ із медіаною та інтерквартильним інтервалом 8,0 [6,0; 10,0] (рис. 3.1). У 24% хворих на РА була виявлена ФМ за критеріями ACR1990. Серед хворих на РА виявлялась досить значна частка осіб (20%) із гранично підвищеною кількістю ЧТ (9-10), які також відмічали наявність генералізованого м'язового болю, порушення сну, втому, депресивний настрій.

Існують дані, що в пацієнтів із хронічним генералізованим болем (когорта з 271 жінок віком $45,5 \pm 9,66$ років) вираженість всіх проявів центральної сенситизації та психологічних розладів різко зростає при наявності більше 8 болючих точок: відмінності між пацієнтами з кількістю ЧТ >8 та 0-8 виявились більш суттєвими, ніж при розподілі груп на рівні 11 ЧТ [172].

Аналіз частоти виявлення позитивних ЧТ різної локалізації засвідчив

певні закономірності залучення до патологічного процесу окремих специфічних локусів тіла (рис. 3.2). У хворих на РА/ACR1990(+) в патологічний процес були залучені в 100% випадків потиличні точки, точки трапецієподібного м'язу та другого ребра, у 80-90% – позитивні колінні та нижньощийні точки, у 50-60% – латеральні епіконділярні, трохантерні та сідничні точки, які переважно виявлялись симетрично (рис. 3.2, 3.3). У хворих на РА/ACR1990(-) частота виявлення потиличних точок, точок трапецієподібного м'язу та другого ребра та інших точок була меншою в 1,70-4,0 рази, і виявлялись вони переважно асиметрично. Існують дані, що у хворих на РА біль у шиї, на передній поверхні грудної клітки, боковій та середній частинах спини та аксіальний біль виявляється значно рідше, ніж у хворих на ФМ [83].

Згідно з критеріями mACR2010, діагноз ФМ встановлюється на основі визначення шкали фіброміалгії (ШФ) [73]. На відміну від критеріїв ACR1990, при визначенні критеріїв mACR2010 клініцист не залучений в процес фізикального обстеження хворого, а лише інтерпретує результати анкет, заповнених хворим.

Встановлено, що в обстежених хворих на РА показники ШФ в середньому становили 10,0 [8,0; 17,0], з них ШФ ≥ 13 виявлялась у 36,8% осіб, що свідчить про наявність ФМ (табл. 3.3; рис. 3.4). Аналіз окремих складових ШФ підтвердив наявність значної гетерогенності проявів больового синдрому, психологічних та соматичних симптомів у хворих на РА. У групі хворих на РА/mACR2010(-) дифузний біль відмічався в 5,0 [4,0; 6,0] ділянках тіла, а у хворих в групі РА/mACR2010(+) в 9,0 [8,0; 10,0] ділянках. При цьому ПІБ >7 (порогове значення) виявлявся в 14,0 разів частіше у хворих на РА/mACR2010(+).

Показник ШВС у хворих на РА/mACR2010(+) становив 9,0 [8,0; 9,75], а у хворих на РА/mACR2010(-) 4,0 [3,0; 5,0]. Згідно з критеріями mACR2010, найбільш важливе значення при ФМ має наявність протягом 7 днів таких симптомів, як-от: втома, розбитість вранці та когнітивні порушення, особливо погіршення пам'яті, зниження уваги, емоційні розлади. В групі

РА/mACR2010(+) поширеність психологічних розладів становила 80-90%, а їх вираженість здебільшого оцінювалась як помірно важка чи важка (рис. 3.5). У той же час у хворих РА/mACR2010(-) вказані симптоми відмічались в 1,8-2,4 рази рідше, а їх прояви були переважно легкими. Аналіз другої складової ШВС – кількості соматичних симптомів за останні 6 місяців засвідчив, що в групі РА/mACR2010(+) депресивні розлади відмічають 87% осіб, головний біль – 78,3% осіб, біль чи спазми внизу живота – 58,7% осіб. У групі РА/mACR2010(-) 53,2% хворих відмічали депресивний настрій, 38 та 25,3% – головний біль та абдомінальні симптоми упродовж 6 місяців, але їх частота була достовірно нижчою в 1,63-2,3 рази, ніж у хворих на РА/mACR2010(+). Слід відзначити, що нейропсихіатричні маніфестації, а саме – порушення сну, когнітивні та депресивні розлади, досить часто виявляються у хворих на РА, що підтверджується іншими дослідженнями [62; 91; 108; 157; 158].

Привертає увагу той факт, що у хворих на РА поширеність ФМ за критеріями mACR2010 виявилась вищою в 1,53 рази, ніж за критеріями ACR1990. Як показано на рис. 3.6, залежно від наявності ЧТ та величини ШФ хворі на РА чітко розподіляються на три групи, які ми назвали ізольований РА, РАФМ та РАФМн (хворі з неповним синдромом ФМ). Група хворих на РАФМ включала 24,0% осіб з ACR 1990(+)/mACR 2010(+) (ЧТ $\geq$ 11; ШФ $\geq$ 13); група РАФМн – 12,8% осіб з ACR1990(-)/mACR2010(+) (ЧТ <11 (9-10); ШФ $\geq$ 13), а група РА – 63,2% осіб з ACR1990(-)/mACR 2010(-) (ЧТ <11, ШФ <13). Міжгрупові відмінності за маркерами ФМ при такому розподілі були найбільш значними (табл. 3.4; 3.5). Хворі на РАФМн відрізнялись від хворих на РАФМ достовірно меншими ознаками синдрому центральної сенситизації, але не поступались за вираженістю ВС та СС.

Дані щодо поширеності ФМ у хворих на РА в інших популяційних групах істотно варіюють, що може пояснюватись відмінностями щодо клініко-демографічних показників, використаних діагностичних критеріїв, етнічних особливостей больового синдрому. Зокрема, у змішаних когортах хворих на РА (з превалюванням жінок) частота ФМ, за критеріями mACR2010, коливалась

від 17,1 до 48% [28; 187], а за кількістю ЧТ – від 6,6 до 25,8% [31; 75]. Доведені етнічні особливості больового синдрому у жінок з РА: при співставному перебігу захворювання та темпах прогресування больовий синдром та функціональні порушення у єгиптянок були більш вираженими, ніж у голландок [29]. Отже, отримані результати щодо частоти ФМ, за критеріями ACR1990 та mACR2010, у жінок з РА у Вінницькій області в цілому узгоджуються з даними літератури.

Модифіковані критерії mACR2010 виявились валідним інструментом для виявлення ФМ в українській когорті хворих на РА жінок (подільська популяція). У хворих на РА кількість ЧТ достовірно корелювала з ШФ ($r=0,79$; 95% CI 0,699-0,866, $p<0,01$) та її окремими складовими (табл. 3.6). Критерії mACR2010 дозволили ідентифікувати хворих на РАФМ з кількістю ЧТ ≥ 11 з чутливістю 93,8%, специфічністю 82,8%, негативною та позитивною прогностичною цінністю 97,5 та 65,2% відповідно. Отримані нами дані узгоджуються із результатами апробації критеріїв mACR2010 в інших популяційних групах. Показано, що критерії mACR2010 дозволяють виявляти ФМ у 83% випадків без пальпації ЧТ [189]. З іншого боку, критерії ACR1990 не дозволили ідентифікувати близько 18,7% пацієнтів із неповним синдромом ФМ (*incomplete fibromyalgia syndrome*), при якому превалюючим є або больовий синдром, або психосоматичний компонент [189]. За іншими даними, чутливість та специфічність критеріїв mACR2010 становила 83 та 67% [58].

В когорті японських пацієнтів із хронічним больовим синдромом адаптовані критерії mACR2010-J виявляли чутливість на рівні 64%, специфічність – 96%, негативну прогностичну цінність – 56% [169]. Найкраща точка відсікання для шкали симптомів ФМ (mFS-J) становила 9/10 [169]. У Німеччині модифіковані критерії mACR2010 були апробовані у 1651 пацієнтів з ФМ, їх відповідність критеріям ACR1990 становила 72,7% [89].

Аналіз клініко-демографічних даних у хворих на РА, розподілених на групи з урахуванням одного виду критеріїв – ACR1990 або mACR2010 (табл. 3.7, 3.8), виявив певні закономірності, які підтвердились при розподілі

хворих на групи з урахуванням обох видів критеріїв (табл. 3.9). Групи пацієнтів з ізольованим РА та РАФМ були репрезентативними за віком, тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією та ступенем порушення функції суглобів, але достовірно відрізнялись за активністю захворювання та частотою серопозитивності.

У хворих на РА, асоційований з ФМ, відмічались певні клінічні особливості.

1. Більш висока активність захворювання за DAS28 (ШОЕ), ніж у хворих на ізольований РА (OR 13,3; 95% CI 4,41; 40,3) (табл. 3.13, рис. 3.10, 3.11). Зокрема, висока активність РА (DAS28>5,1) виявлялась у 30,4% хворих з ізольованим РА, 86,7% хворих на РАФМ та 75% хворих на РАФМн. Аналогічні закономірності виявлені і під час аналізу індексів DAS28 (СРБ) та CDAI, які у хворих на РАФМ в середньому були вищими на 16,9 та 41,5%, ніж у хворих на РА.
2. Підвищення індексів активності захворювання відбувалося за рахунок «больової» складової – КБС, ЗОАЗП, у той час як «запальна» складова – КНС, ШОЕ або СРБ не відрізнялися від такої у хворих з ізольованим РА (табл. 3.10, 3.11, 3.12, рис.3.9). Зокрема, КБС та КНС у хворих на ізольований РА становила 8,0 [6,0; 8,0] та 4,5 [3,0; 6,8], у хворих на РАФМ – 12,0 [10,0; 14,8] та 4,5 [3,8; 6,3], у хворих на РАФМн – 11,0 [8,8; 14,3] та 4,0 [4,0; 6,0]. В середньому, у хворих на РАФМ та РАФМн КБС була вищою на 72,3 та 53,3%, ніж у хворих на ізольований РА, при співставному рівні СРБ, ШОЕ та КНС.
3. Велика різниця між кількістю болючих та набряклих суглобів (табл. 3.10, рис. 3.7, 3.8): у хворих на РАФМ та РАФМн показник «КБС-КНС» був достовірно вищим більш ніж утричі та більш ніж у 2,5 рази, ніж у хворих на РА. Існують дані, що у хворих на РА різниця між кількістю болючих та набряклих суглобів ≥ 7 свідчить про наявність ФМ з чутливістю 83% та специфічністю 80% [81]. Дійсно, різниця «КБС-КНС» ≥ 7 виявлялась у 2,5% хворих на РА, 60% хворих на РАФМ та 43,8% хворих на РАФМн. Показники

КБС та «КБС-КНС» достовірно корелювали з маркерами ФМ – кількістю ЧТ ($r=0,60$; $0,50$, $p<0,01$), ШФ ($r=0,66$; $0,67$, $p<0,01$), ІПБ ($r=0,58$; $0,63$, $p<0,01$), на відміну від КНС (табл. 3.14). Отже, цей показник суттєво зростає навіть за наявності неповного синдрому ФМ.

4. Ризик ФМ є вищим у серонегативних хворих на РА (OR 2,90; 95% CI 1,36; 6,21). АЦЦП та РФ виявлялись у 75,4 та 74,7% хворих на ізолюваний РА та 43,3% хворих на РАФМ. Маркери центральної сенситизації (ЧТ, ІПБ) обернено корелювали з наявністю АЦЦП та РФ ($r = -0,24$; $-0,26$, $p<0,01$), на відміну від психосоматичних симптомів ФМ (табл. 3.14).
5. Незважаючи на більш високі показники DAS28 та CDAI, група пацієнтів з РАФМ та РАФМн не відрізнялась за рентгенологічною стадією, функціональним класом та частотою системних проявів від пацієнтів з ізолюваним РА.
6. Хворі на РАФМн відрізнялись від хворих на РАФМ старшим віком – 53 [49; 66] порівняно із 49 [39; 59] років; вищою частотою серопозитивності – 62,5% за РФ та 75,0% за АЦЦП, але не поступались за активністю захворювання за DAS28 та CDAI. У дослідженні Ranzolin A. et al. (2009) було показано, що у хворих на РА, поєднаний з ФМ був старший середній вік, вищий функціональний клас, більша тривалість ранкової скруті, ніж у хворих на ізолюваний РА [36]. В інших роботах не виявлено зв'язку маркерів ФМ з віком хворих та тривалістю РА [78; 150].

Більш високі показники DAS28 та CDAI у хворих на РАФМ, ніж у хворих на РА, були засвідчені в ряді досліджень [36; 81; 191]. Зокрема, в роботі Pollard L.C. et al. (2010) $DAS28 \geq 5,1$ виявлений у 79% хворих на РАФМ та у 20% хворих на РА (OR =14,3; 95% CI 5,5; 37,1), засвідчена тісна асоціація КБС та різниці між КБС та КНС з кількістю ЧТ ($r=0,78$; $0,77$) [81]. У роботі Kapoor S.R. et al. (2011) було показано, що серед хворих на РА з «КБС-КНС» ≥ 7 виявляється 15% осіб з ФМ. Ці хворі мали більш високі показники DAS28 (5,4 проти 3,82, $p<0,0001$) і при цьому не відрізнялись за рівнем суглобової деструкції, але мали більш виражені показники тривожності та депресії [77]. У

хворих на РА не виявлено зв'язку ФМ із ступенем суглобової деструкції та показниками мінеральної щільності кісток [66], що також свідчить про хибне підвищення активності захворювання за DAS28 або CDAI за наявності ФМ.

Зауважимо, що виявлені нами відмінності між хворими на РА та РАФМ чи РАФМн за DAS28 були дещо меншими – 4,94 [4,61; 5,42] проти 5,74 [5,46; 6,10] чи 5,73 [5,13; 6,18], оскільки в дослідження не залучались пацієнти із низькою активністю запального процесу чи в стані ремісії ($\text{DAS28} < 3,2$), як у попередніх роботах (див. рис. 3.10, табл. 3.13).

Існує думка, що у хворих на РА наявність будь-якої кількості позитивних ЧТ (≥ 11 , 6-10 чи 1-5) асоціюється з підвищенням DAS28, а найменш об'єктивними складовими індексу є КБС та ЗОАЗП [181]. За результатами наших досліджень, у загальній когорті хворих на РА індекс DAS28 достовірно корелював із кількістю ЧТ ($r=0,50$, $p<0,01$). Однак помітна модифікація DAS28 відбувалась при досягненні субпорогової кількості ЧТ (9-10), про що свідчать вірогідні відмінності між групами РА та РАФМн.

Питання щодо зв'язку маркерів ФМ із показниками активності запального процесу та серологічними маркерами у хворих на РА є дискусійним. У ряді досліджень відмічався більш високий рівень СРБ у хворих на первинну ФМ порівняно із практично здоровими особами [69; 103; 142]. За результатами дослідження CATSH, в когорті із 1487 хворих із раннім артритом не виявлено зв'язку маркерів запалення (КНС, ШОЕ, СРБ) з симптомами ФМ [99]. Не виявлено відмінностей за рівнем СРБ та ШОЕ між хворими на РА та РАФМ і в інших дослідженнях [33; 150].

Існують дані, що у хворих на РА серопозитивність за АЦЦП асоціюється із зниженням ризику ФМ ($\text{HR} 0,48$; 95% $\text{CI} 0,26-0,88$) [99]. У нашому дослідженні аналогічна закономірність виявлена щодо хворих на РАФМ, але у хворих на РАФМн частота серологічних маркерів не відрізнялась від такої у хворих на ізолюваний РА. На жаль, наукова інформація щодо можливої ролі АЦЦП чи РФ в механізмах центральної сенситизації при РА поки відсутня.

Численні літературні дані свідчать, що РА асоціюється з інсомнією,

депресією, когнітивними розладами [62; 67; 105; 108; 171]. Виникає питання, в якій мірі вказані симптоми пов'язані з ФМ, адже навіть у хворих на ізолюваний РА відмічались психологічні та соматичні розлади на субпороговому рівні за ШВС згідно з критеріями mACR2010. Тому на наступному етапі ми більш детально вивчили вплив ФМ на функціональні показники та якість життя хворих на РА за допомогою опитувальників HAQ, SIQR, SF-36, MMSE, PSQI, QIDS-SR16.

У загальній когорті хворих на РА значне обмеження фізичних функцій за HAQ ($\geq 2,0$) виявлялось у 27,2% осіб. Коморбідність з ФМ (навіть з її неповним варіантом) негативно відображалась на фізичних функціях пацієнтів з РА (табл. 4.1, рис. 4.1, рис. 4.2). Індекс HAQ у хворих на РАФМ та РАФМн був достовірно вищим на 21,5 та 26,2% ($p < 0,01$), ніж у хворих на ізолюваний РА. При цьому серед хворих на РАФМ та РАФМн виявлялось 40,0 та 43,7% осіб з HAQ $\geq 2,0$, у той час як серед хворих з ізолюваним РА – 19,0% осіб. Отже, у хворих на РА важкі порушення фізичних функцій (HAQ $\geq 2,0$) при наявності ФМ виявлялись майже втричі частіше, ніж за її відсутності (OR=2,95; 95% CI 1,32; 6,58). Більш високий індекс HAQ у хворих з РАФМ відмічався й іншими [36; 76; 81; 187].

Оцінка стану хворих на РА за індексом SIQR (Symptom Impact Questionnaire Revised) підтвердила, що за умов ФМ достовірно підвищується важкість фізичних та психосоматичних розладів (табл. 4.2, рис. 4.3, 4.4). Загальна оцінка SIQR у хворих на РАФМ та РАФМн становила 52,0 [44,4; 56,8] та 49,8 [43,5; 52,0], а у хворих на ізолюваний РА – 36,0 [30,7; 40,4]. Всі складові індексу SIQR у хворих на РАФМ та РАФМн були достовірно вищими, ніж у хворих на ізолюваний РА. Зокрема, шкала «Функції» – на 17,5 та 29,2%, що свідчить про суттєве зниження здатності виконувати певні дії; шкала «Загальні проблеми» – на 57,4 та 58,5%, що вказує на загальні проблеми зі здоров'ям та труднощі у досягненні цілей; шкала «Симптоми» – на 57,8 та 45,7%, що свідчить про інтенсивний больовий синдром, втомлюваність, порушення сну, погіршення пам'яті, пригнічення настрою, депресію та тривогу.

Нами було показано, що індекс SIQR має певну діагностичну цінність щодо виявлення ФМ у хворих на РА в подільській популяції з оптимальною точкою відсікання $> 41,0$ із чутливістю 82,6% та специфічністю 73,9% (рис. 4.5, табл. 4.3). Під час аналізу ROC-кривих окремих субшкал SIQR найбільша діагностична значимість виявлена у шкали «Симптоми» із точкою відсікання $> 21,0$ та площею під кривою $AUC = 0,947$; 95% CI: 0,909; 0,985, що свідчить про високу якість моделі (табл. 4.4, рис. 4.7). Показники шкали «Симптоми-SIQR» $> 21,0$ вказують на наявність ФМ у хворих на РА із чутливістю 87,0% та специфічністю 89,9%, що доцільно враховувати в клінічній практиці. Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури, які визначають чутливість та специфічність шкали SIQR в поєднанні з певними больовими локусами на рівні 81 та 80%, а також підтверджують найбільше діагностичне значення у шкали «Симптоми» (із точкою відсікання 21 бал) щодо виявлення ФМ серед хворих із ревматологічними захворюваннями [58].

В обстежених нами пацієнтів з РА показники якості життя за шкалою SF-36 були достовірно гіршими, ніж середньопопуляційні, і в цілому узгоджувались з таким в інших когортах хворих на РА [91; 94]. Зокрема, у практично здорових осіб без больового синдрому показники шкал SF-36 перевищували 70-80, а у хворих на РА практично всі складові SF-36 були нижчими 60 [94]. У загальній когорті хворих на РА зниження фізичної складової здоров'я превалювало над зниженням психічної складової: сумарні показники PCS та MCS становили $31,3 \pm 5,53$ та $45,0 \pm 8,30$, відповідно. За наявності ФМ у хворих на РА сумарні показники фізичного та психічного здоров'я додатково знижувались на 9-12,5%: PCS у хворих на ізольований РА, РАФМ та РАФМн становив $32,6 \pm 5,56$; $29,7 \pm 5,04$; $28,0 \pm 4,07$, а MCS- $47,1 \pm 7,48$; $41,2 \pm 8,47$; $42,0 \pm 8,95$ відповідно (табл. 4.5).

Аналіз Z-шкал SF-36 показав, що порівняно із середньопопуляційними показниками у хворих на ізольований РА більш суттєво погіршувались фізичні функції (PF, RP, BP), загальний стан здоров'я та соціальні функції (GH, SF), і в меншій мірі знижувались показники життєздатності та психологічного здоров'я

(VT, RE, MH) (рис. 4.8). У хворих на РАФМ та РАФМн всі показники фізичного та психологічного здоров'я за SF-36 були в 1,2-1,6 рази нижчими, ніж у хворих на РА: ще більше обмежувалась їх фізична активність, ускладнювалось виконання повсякденної роботи, збільшувався больовий синдром, поглиблювалась соціальна дизадаптація, посилювались тривожність та депресивний настрій, перспективи лікування оцінювались пацієнтом більш негативно. PCS-Z та MCS-Z (95% CI) у хворих на ізольований РА становили – 1,74 (-2,52; -0,75) та – 0,29 (-1,59; 0,84) проти – 2,03 (-2,69; -1,06) та – 0,88 (-2,21; 0,16) у хворих на РАФМ чи – 2,20 (-2,73; -1,61) та – 0,80 (-2,03; 0,41) у хворих на РАФМн, що підтверджує значні міжгрупові відмінності.

У хворих на РА між показниками якості життя та віком, тривалістю захворювання, серологічними маркерами, ШОЕ, СРБ виявлялись слабкі зв'язки, а з клінічними показниками активності РА та маркерами ФМ – достовірні зв'язки середньої сили (табл. 4.9). Підвищення ШФ достовірно корелювало з погіршенням ментальної і, меншою мірою, фізичної складової SF36 ($r = -0,37$; $-0,25$; $p < 0,01$), у той час як підвищення DAS28 сильніше асоціювалось із зниженнями PCS і менш сильно із зниженням MCS ($r = -0,45$; $-0,26$; $p < 0,01$). Таким чином, повний та неповний синдром ФМ є вагомим чинником погіршення якості життя та загального стану здоров'я за SF-36 у хворих на РА.

У дослідженні Salaffi F. (2009), яке включало 380 хворих на первинну ФМ, 693 хворих на РА та 1579 практично здорових осіб, було показано, що у пацієнтів з ФМ більш істотно знижувались шкали життєздатності, психічного та загального здоров'я SF-36, в той час як у хворих на РА – шкали фізичних функцій та обмеження фізичних функцій, а шкали фізичного болю були практично еквівалентними в обох групах [91]. Результати мета-аналізу 37 досліджень якості життя за SF-36 та SF-12 засвідчили, що сумарні шкали фізичного та психічного здоров'я в групах пацієнтів з ФМ були нижчі на 2σ та 1σ , відповідно, ніж у загальній популяції [94]. Показано, що у хворих на ФМ зниження фізичного та психічного здоров'я за SF-36 було значно більшим, ніж у хворих на РА, остеоартроз, системний червоний вовчак [94]. Поряд із

соціально-економічними показниками найбільш важливими предикторами погіршення якості життя у хворих на РА виявились важкість захворювання, біль, депресія, слабкість, тривога та DAS28 [137].

У загальній когорті хворих на РА у 80,0% осіб виявлялись порушення сну ($PSQI > 5,0$); у 61,6% осіб – ознаки легкої чи помірної депресії ($QIDS-SR16 \geq 6$); у 27,2% осіб – помірне зниження когнітивних функцій ($MMSE$ 24-25). ФМ виявилась негативною детермінантою інсомнії, депресії та когнітивних розладів у хворих на РА (табл. 4.6-4.9, рис. 4.9-4.11).

Існують дані, що у хворих на РА та хворих з первинною ФМ виявляються близькі за характером порушення нічного сну зі зниженням його загальної тривалості (порівняно із практично здоровим контролем), але у хворих на ФМ відмічається значно вища денна сонливість та втомлюваність, ніж у хворих на РА та практично здорових осіб [129]. Показано, що навіть за умов співставного больового синдрому та депресії вираженість інсомнії у хворих на ФМ була більшою, ніж у хворих на РА [41, 52].

Подібні закономірності були виявлені нами під час аналізу порушень сну у хворих на РА залежно від наявності ФМ. У хворих на РАФМ та РАФМн достовірно збільшувалась (на 30,4 та 42,9%) вираженість розладів сну, посилювались (на 35,1 та 22,3%) проблеми із засинанням, погіршувалась (на 21,2 та 18,2%) якість сну, підвищувалась потреба (на 141,4 та 203,4%) у снодійних, через безсоння знижувалась (на 36,2 та 13,4%) денна активність, хоча показники тривалості та ефективності сну відрізнялись менш суттєво. Серед хворих на РАФМ та РАФМн достовірно переважали особи з більш важкими розладами сну за індексом $PSQI$ порівняно із хворими на ізольований РА ($OR = 3,47$; 95% CI 1,17; 10,3). Погіршення сну у хворих на РА асоціювалось з активністю захворювання за $DAS28$ ($r=0,33$; $p<0,01$) і більш тісно – із маркерами центральної сенситизації (ЧТ, ІПБ) та психосоматичними симптомами ФМ ($r=0,42$; 0,44; $p<0,01$).

Як відомо, при первинній ФМ вираженість когнітивних розладів, тривоги та депресії є значно вищою, ніж у хворих на РА [61; 72; 131]. Результати наших

досліджень показали, що ФМ є незалежним чинником погіршення когнітивних функцій (OR = 3,49; 95% CI 1,55; 7,85) та депресії (OR = 2,72; 95% CI 1,23; 6,04) у хворих на РА. Частки осіб із помірним зниженням когнітивних функцій (MMSE 24-25) серед хворих на ізолюваний РА, РАФМ та РАФМн становили 17,7; 40,0 та 50,0% відповідно. Показники шкали MMSE корелювали з віком ($r = -0,34$; $p < 0,01$), маркерами ФМ ($r = -0,33-0,38$, $p < 0,01$) і слабо асоціювались з DAS28 ($r = -0,22$, $p < 0,05$). При поєднанні РА з ФМ у хворих посилювались скарги на зниження концентрації уваги, труднощі при прийнятті рішень, підвищену втомлюваність, пригнічений настрій за шкалою QIDS-SR16. Частка осіб з ознаками депресії (QIDS-SR16 ≥ 6) серед хворих на ізолюваний РА, РАФМ та РАФМн становила 53,2; 76,7 та 75,0% відповідно. Індекс депресії QIDS-SR16 сильніше корелював з маркерами центральної сенситизації ($r = -0,36-0,44$, $p < 0,01$), ніж із маркерами активності РА ($r = 0,24-0,28$, $p < 0,05$).

За даними Imran M.Y. et al. (2015), у 71,5% хворих на РА виявлялись симптоми депресії, вираженість яких корелювала із важкістю захворювання. Помірна та важка депресія була встановлена у 22,5 та 18,6% хворих на РА [62]. Депресивні розлади у хворих на РА виявлялись і іншими авторами [124]. Наявність депресії, тривоги, втоми впливало на досягнення ремісії у хворих на РА за DAS28 [174].

Когнітивні розлади за шкалою MMSE виявлялись у 30% хворих на РА порівняно із 7,5% практично здоровими особами і не залежали від тривалості захворювання, прийому ГКС, функціональних порушень [35]. Зниження MMSE у хворих на РА також може бути пов'язано з прийомом метотрексату (в умовах нейтропенії), що показано в одному з досліджень [64]. Однак наявність ФМ залишається найбільш імовірним поясненням суттєвого зниження когнітивних функцій у частини хворих на РА.

Провідну роль в патогенезі ФМ відіграє феномен центральної сенситизації, головними ознаками якого є генералізований м'язовий біль, зниження порогу больової чутливості та наявність специфічних позитивних ЧТ. Психонейрохімічні асоціації у хворих із синдромом центральної сенситизації та

ФМ, особливо за умов коморбідності, залишаються дискусійними. Накопичення серед хворих на РА осіб із так званою «субпороговою» кількістю ЧТ ймовірно пов'язано з поступовою сенситизацією ноціцепторних нейронів та формуванням дисфункції низхідних інгібіторних шляхів в умовах персистуючого запального процесу. Ця думка узгоджується із фактом підвищення больової чутливості в специфічних несуглобових ділянках у хворих з активним РА [132]. У жінок з РА показаний зв'язок рівня СРБ з порогом больової чутливості в навколосуглобових ділянках [171]. Тому пошук ранніх предикторів центральної сенситизації та потенційних лабораторних маркерів ФМ у хворих на РА залишається актуальним.

У зв'язку з цим нашу увагу привернув мозковий нейротрофічний фактор, який синтезується ноціцепторними нейронами [110] та регулює синаптичні функції [114]. Підвищення вмісту BDNF в плазмі крові розглядають як можливий предиктор центральної сенситизації у здорових осіб та маркер персистуючої ноціцепції в осіб із больовим синдромом [57], але його роль при РА не визначена. Серед маркерів порівняння був обраний ІЛ-1 β – відомий чинник імунозапального процесу та суглобової деструкції при РА [8; 51; 128], який практично не залучений в механізми центральної сенситизації, на відміну від ФНП α , ІЛ-6 та інших прозапальних цитокінів [71; 145].

У хворих на РА рівні мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та ІЛ-1 β в сироватці крові виявились достовірно вищими (в 2,26 та 1,95 рази, $p < 0,001$), ніж у практично здорових осіб (табл. 5.1). В загальній когорті хворих на РА вміст BDNF становив 23,6 [10,3; 35,5] нг/мл проти 10,6 [4,72; 15,91] нг/мл в контролі, а вміст ІЛ-1 β – 2,96 [2,05; 4,42] проти 1,53 [0,87; 2,97] пг/мл відповідно.

На основі квартильного та кореляційного аналізу було встановлено, що вміст BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РА не залежав від віку та тривалості захворювання, але достовірно асоціювався з активністю основного захворювання. Зростання рівнів BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові супроводжувалось підвищенням активності РА за DAS28 та CDAI, але зв'язок

лабораторних маркерів із больовою та запальною складовою клінічних індексів був протилежним (табл. 5.2, 5.3, 5.4). В 4-ому квартилі (рівень BDNF > 35,54 нг/мл) накопичувались хворі на РА з високою активністю захворювання (DAS28 > 5,1), виявлений у 77,4% проти 41,9% хворих в 1-ому квартилі (BDNF < 10,27 нг/мл). При розподілі хворих на РА за рівнем ІЛ-1 β особи з DAS28 > 5,1 також накопичувались в 4-ому квартилі (ІЛ-1 β > 4,42 пг/мл) – 87,1% проти 22,6% в 1-ому квартилі (ІЛ-1 β < 2,05 пг/мл). Підвищення рівня BDNF асоціювалось із збільшенням маркерів інтенсивності суглобового больового синдрому – КБС, «КБС-КНС» ($r=0,37$; 0,46, $p<0,01$), але не виявлялось будь-якого зв'язку із маркерами активності запального процесу (КНС, ШОЕ, СРБ). Підвищення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові тісно асоціювалось зі збільшенням активності запального процесу – КНС, ШОЕ, СРБ ($r=0,60$; 0,45, 0,30, $p<0,01$) і менш тісно з КБС ($r=0,28$, $p<0,01$). Інтегральні показники активності РА – DAS28 (ШОЕ), DAS28 (СРБ) та CDAI більш тісно корелювали із вмістом ІЛ-1 β ($r = 0,46$; 0,46; 0,44, $p<0,01$), ніж із вмістом BDNF в сироватці крові ($r = 0,39$; 0,32; 0,35, $p<0,01$). У хворих на РА між вмістом BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові будь-якого зв'язку не виявлено.

Протилежним виявився і зв'язок BDNF та ІЛ-1 β з фіброміалгічними феноменами у хворих на РА (табл. 5.5, 5.6, 5.7, рис. 5.1). У хворих із рівнем BDNF > 35,5 нг/мл кількість ЧТ, показники ШФ та SIQR були достовірно вищими в 1,44-2,0 рази, ніж у хворих із рівнем BDNF < 35,5 нг/мл. Частота ФМ в 4-ому квартилі (BDNF > 35,5 нг/мл) становила 90,3%, а в 1-ому (BDNF < 10,3 нг/мл) – 6,5% відповідно. Підвищення сироваткового вмісту BDNF тісно асоціювалось із наявністю та вираженістю симптомів ФМ – кількістю ЧТ, інтенсивністю больового синдрому, вираженістю психологічних розладів за ШФ та SIQR ($r=0,60$; 0,63; 0,56 та 0,46, $p<0,01$) відповідно. Проте рівень ІЛ-1 β в сироватці крові не корелював з маркерами ФМ.

Аналіз показників якості життя та функціонального стану пацієнтів з РА показав, що зростання вмісту BDNF асоціювалось із погіршенням фізичних та психічних функцій за HAQ та SF-36, інсомнією, когнітивними розладами та

депресією (табл. 5.8, 5.10). У 4-ому квартилі ($\text{BDNF} > 35,5 \text{ нг/мл}$) частки хворих із показниками $\text{PSQI} > 5$, MMSE 24-25 та $\text{QIDS-SR16} \geq 6$ були на 35,0; 62,4 та 77,8% вищими, ніж у I квартилі. Сумарні складові фізичного та психічного здоров'я SF-36 у хворих із рівнем $\text{BDNF} > 35,5 \text{ нг/мл}$ були на 10,6 та 13,6%, нижчими, ніж у хворих із рівнем $\text{BDNF} < 10,3 \text{ нг/мл}$. У пацієнтів з РА зростання сироваткового вмісту IL-1 β супроводжувалось підвищенням HAQ, погіршенням показників фізичного здоров'я за SF-36, але не впливало на психічну складову SF-36, показники якості сну, когнітивних функцій та депресії (табл. 5.9).

Пацієнти з РАФМ мали більш високий (в 2-2,5 рази) вміст BDNF в сироватці крові і не відрізнялись за рівнем IL-1 β від пацієнтів з ізолюваним РА (табл. 5.11, рис. 5.2). Наприклад, вміст BDNF в сироватці крові у хворих на ізолюваний РА становив 16,2 [8,95; 23,9], а у хворих на РАФМ – 44,4 [33,0; 60,0] та РАФМн – 33,7 [23,5; 45,7] нг/мл. Вміст IL-1 β у хворих на ізолюваний РА, РАФМ та РАФМн становив 3,18 [2,17; 4,31]; 2,74 [1,54; 4,43] та 2,91 [1,83; 4,70] відповідно.

На підставі ROC-аналізу (рис. 5.3, табл. 5.12), множинного лінійного регресійного аналізу (табл. 5.13, 5.14) встановлено діагностичне та прогностичне значення рівня BDNF та IL-1 β в сироватці крові у хворих на РА. Високий сироватковий рівень BDNF (із точкою відсікання $> 30 \text{ нг/мл}$) є вагомим предиктором центральної сенситизації у хворих на РА із чутливістю 71,7% та специфічністю 88,6%, AUC- 0,879 (95% CI 0,811; 0,947), що свідчить про дуже добру якість моделі. Дослідження вмісту IL-1 β в сироватці крові у хворих на РА, асоційований з ФМ, є чутливим маркером активності захворювання в комплексі із такими клінічними маркерами як КНС, КБС-КНС ($\beta=0,210$; 0,765; 0,365).

Отримані нами результати щодо вмісту BDNF в сироватці крові у практично здорових осіб та хворих на РА з ФМ в подільській популяції, а також його зв'язку із симптомами ФМ не суперечать даним літератури. В одному з пілотних досліджень засвідчено, що вміст BDNF в сироватці крові в пацієнтів із

первинною ФМ становив $19,6 \pm 3,1$ нг/мл проти $16,8 \pm 2,7$ нг/мл у практично здорових осіб [100]. В іншій роботі показано, що у хворих на первинну ФМ вміст BDNF в сироватці крові становив $43,37$ (CI $30,03-69,99$) нг/мл і обернено корелював з порогом больової чутливості [93]. Підвищення вмісту BDNF в сироватці крові хворих на ФМ не залежало від статі, віку, тривалості захворювання, проявів депресії та лікування антидепресантами [100]. За іншими даними, у хворих на ФМ підвищення вмісту BDNF корелювало з депресивним синдромом [130]. Більш високий вміст BDNF в сироватці крові у хворих на РА, ніж у здорових осіб, засвідчено також у роботі [40].

Причини підвищення сироваткового вмісту BDNF у хворих на РА вимагають більш детальних досліджень. Існують дані, що синовіальні клітини здатні до експресії BDNF в умовах *in vitro* [37; 113]. Імовірно, що посилення периферичної продукції BDNF в умовах запального процесу робить певний внесок у розвиток синдрому центральної сенситизації, однак це питання потребує окремого вивчення.

Прозапальні цитокіни можуть стимулювати ноціцепторні нейрони, залучені в механізми центральної та периферичної сенситизації. У хворих на первинну ФМ в спинномозковій рідині та плазмі крові реєструються більш високі рівні ІЛ-8, ІЛ-6, ФНП α , ніж у практично здорових осіб [13; 60; 71; 180]. З іншого боку, у хворих на ФМ рівень прозапальних цитокінів у шкірі не корелює із механічною гіпералгезією [156]. На відміну від ІЛ-8, ІЛ-6 та ФНП α , які залучені у формування механічної гіпералгезії, ІЛ-1 β причетний до розвитку термічної гіпералгезії в суглобах [152]. ІЛ-1 β одночасно підвищує механочутливість повільних ноціцепторних С-волокон і пригнічує активність швидких ноціцепторних А δ -волокон [175]. Введення анакінри (антагоністу рецепторів ІЛ-1) зменшувало термічну гіпералгезію і не впливало на механочутливість у щурів з ад'ювантним артритом [175]. Не виявлено зв'язку ІЛ-1 β із симптомами депресії [59], але показана можлива причетність ІЛ-1 β до порушень сну у хворих зі шлунково-кишковими розладами [75]. У хворих на РА больовий синдром асоціювався зі зниженою парасимпатичною активністю,

яка корелювала з підвищенням рівня ІЛ-1 β в спинномозковій рідині, у той час як у хворих із первинною ФМ була підвищена симпатична активність, а в спинномозковій рідині збільшений рівень ІЛ-1Ra, ІЛ-8, ІЛ-4 та ІЛ-10 [71].

Отже, нами вперше показано, що підвищення рівня ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РАФМ не асоціюється із симптомами ФМ, на відміну від рівня BDNF, який має велике діагностичне та прогностичне значення.

Отже, ФМ є незалежним чинником, який суттєво модифікує клінічний перебіг РА. На нашу думку, корекція синдрому ФМ дозволить підвищити ефективність лікування хворих на РА. За рекомендаціями FDA для фармакотерапії ФМ дозволені всього три препарати, з яких найбільш успішним виявився прегабалін – ліганд $\alpha_2\delta$ -субодиниці потенціал-залежних кальцієвих каналів нейронів, який блокує інфлюкс Ca^{2+} в терміналії і знижує активність лише гіперактивованих нейронів. Доведена висока ефективність прегабаліну в лікуванні ФМ та нейропатичного болю [50; 138; 183]. Прийом прегабаліну зменшував не лише больовий синдром, а й симптоми депресії у хворих з ФМ [146]. Тому на наступному етапі ми оцінили ефективність включення прегабаліну до комплексу лікування хворих на РА, який асоційований з ФМ, та визначили предиктори резистентності до стандартної терапії за цих умов.

Проведено 12-тижневе відкрите контрольоване дослідження, в якому брало участь 90 хворих на РА, які на момент дослідження не приймали будь-яких нейромодуляторів. Хворі були розподілені на три групи: 1-ша група – «РА», 2-а м «РАФМ», 3-я – «РАФМ+ПГ», репрезентативні за віком, тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією, функціональним класом та клініко-лабораторним показниками (табл. 6.1). Всі хворі на РА отримували лікування, яке включало метотрексат в дозі не менше 10 мг на тиждень, пероральні глюкокортикоїди у стабільній дозі не вище 10 мг на добу за преднізолоном, НПЗЗ в стабільній дозі. Хворі III групи додатково отримували прегабалін в дозі 150 мг 2 рази на добу. Ефективність лікування оцінювали за динамікою активності РА, ACR20; ACR50; ACR70, маркерами ФМ та показниками (BDNF, ІЛ-1 β).

Стандартна терапія забезпечила регрес запального синдрому у хворих на ізольований РА та РАФМ, що підтверджувалось динамікою КНС, ШОЕ, СРБ та ІЛ-1 β в сироватці крові в цих групах (табл. 6.2). Однак стандартне лікування практично не викликало позитивної динаміки суглобового больового синдрому у хворих на РАФМ, на відміну від хворих на ізольований РА. Зокрема, у хворих на ізольований РА під впливом стандартної фармакотерапії через 12 тижнів реєструвалось достовірне зниження DAS28, CDAI та HAQ на 13,5, 25,6 та 22,1%, а у хворих на РАФМ – на 8,36; 15,1 та 11,1% відповідно (табл. 6.3). Прийом прегабаліну достовірно підвищив ефективність лікування у хворих на РАФМ, про що свідчить зниження DAS28, CDAI та HAQ на 19,2; 32,2 та 31,2%. Оскільки активність запального процесу знижувалась в усіх групах майже еквівалентно, більш значна динаміка клінічних індексів у хворих 3-ої групи забезпечувалась істотнішим зниженням «больового компоненту» – КБС (на 31,1%), ВАШ болю (на 56,1%).

Синдром ФМ виявився важливим предиктором резистентності хворих на РА до стандартної терапії (табл. 6.4), яка через 12 тижнів забезпечила досягнення рівня ACR20 у 52,3% пацієнтів з ізольованим РА (в тому числі ACR50 – 15,9%, ACR70 – 6,8%) і лише у 22,7% (з них ACR50 – 4,5%) хворих на РАФМ (OR=3,48; 95% CI 1,13; 10,7). Модифікація стандартної терапії прегабаліном дозволила досягнути критеріїв ACR20/50/70 у 58,3; 20,8 та 12,5% хворих на РАФМ. Таким чином, прийом прегабаліну в 4 рази збільшував шанси хворих на РАФМ досягнути ACR20 упродовж 12 тижнів (OR = 4,39; 95% CI 1,27; 15,3). Встановлена нами ефективність лікування РА за критерієм ACR20 відповідає даним літератури щодо ефективності стандартної терапії метотрексатом [104].

Зменшення активності запального процесу у хворих на РАФМ не асоціювалось із зменшенням фіброміалгічних феноменів через 12 тижнів стандартної терапії (табл. 6.5, рис. 6.1). У той же час застосування прегабаліну сприяло регресу центрального больового синдрому та інших маркерів фіброміалгічності у хворих на РАФМ, про що свідчило достовірне зменшення

ПБ (на 34,1%), психосоматичних розладів за ШВС (на 25,7%) та зниженням ШФ в цілому (на $31,0 \pm 16,8\%$). Зниження рівня центральної сенситизації у хворих на РАФМ, які отримували прегабалін, підтверджується не лише зменшенням поширеності болю, а й стійкою тенденцією ($p < 0,1$) до зниження кількості ЧТ. Прегабалін добре переносився пацієнтами і не викликав серйозних побічних ефектів. Лише 2 (8,3%) хворих відмічали гіпосалівацію, 2 (8,3%) – підвищення апетиту та 3 (12,5%) – сонливість, які пов'язували з прийомом прегабаліну. Ці побічні ефекти узгоджуються із описаними в літературі [138; 183] і не потребували відміни препарату.

Лабораторним предиктором недостатньої клінічної відповіді на стандартну терапію у хворих на РА виявився високий рівень BDNF в сироватці крові (табл. 6.6, 6.7, рис. 6.2). Зокрема, вихідний рівень $BDNF > 30$ нг/мл виявлявся у 60,4% нереспондерів та лише у 21,4% респондерів ACR20. Через 12 тижнів лікування вірогідне зниження (в 1,3-1,4 рази) вмісту BDNF в сироватці крові спостерігалось лише в респондерів, у той час як у нереспондерів цей показник залишався майже на вихідному рівні. У той же час, між респондерами та нереспондерами не виявлялось відмінностей за вихідним рівнем IL-1 β , але динаміка цього показника під впливом лікування була достовірно меншою (в 1,53 рази) у нереспондерів.

Можливим механізмом лікувальної дії прегабаліну при РАФМ є нормалізація вмісту BDNF в сироватці крові, який є одним із ключових регуляторів стану ноціцепторних нейронів, синаптичної пластичності, когнітивних функцій та інших процесів в ЦНС. Однак це питання потребує детального дослідження, оскільки дані експериментальних робіт є обмеженими та суперечливими, а клінічного досвіду майже не існує. Показано, що введення прегабаліну викликало дозозалежне зниження рівня BDNF в сироватці крові у щурів із хронічним стресом, що супроводжувалось зниженням механічної алодінії і не впливало на рівень BDNF у здорових тварин [147]. За іншими даними, анальгезуючий ефект прегабаліну не був пов'язаний зі зміною вмісту BDNF в мозку щурів із хронічним нейропатичним болем [127].

Існують дані, що зменшення активності РА при лікуванні біологічними агентами супроводжується зниженням рівня BDNF в сироватці крові. Так прийом інфліксимабу викликав зниження рівня BDNF в сироватці крові у хворих на РА через 14 тижнів від початку лікування, яке не корелювало зі змінами ШОЕ та DAS [40]. За іншими даними, прийом інфліксимабу чи етанерцепту спричиняв значне зниження ШОЕ, DAS, СРБ, ІЛ-6 через 3 та 6 місяців лікування, але не впливав на рівень BDNF в сироватці крові у хворих на РА [125].

Підсумовуючи результати нашого дослідження, можемо привести наступний алгоритм діагностичної та лікувальної тактики у хворих на РА з дифузним больовим синдромом (рис. 7.1).

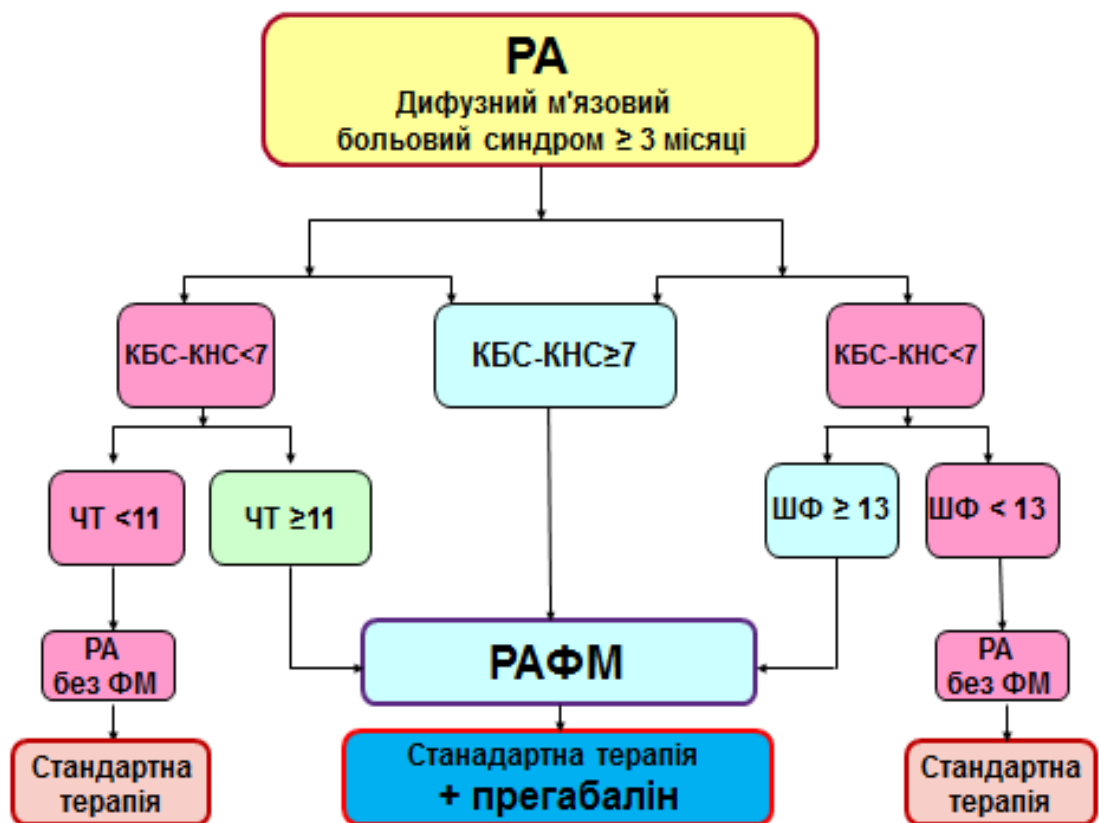


Рис. 7.1. Алгоритм діагностики фіброміалгії та вибору тактики лікування у хворих на РА

Ми вважаємо, що більш глибоке вивчення ролі BDNF в патогенезі та фармакотерапії РА може бути перспективним напрямком подальших досліджень.

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 фіброміалгію у хворих на РА з чутливістю 93,8% та специфічністю 82,8%. Між кількістю чутливих точок та шкалою фіброміалгічності 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 ($12,7\pm2,6$ проти $7,4\pm2,6$ у хворих на ізольований РА) та завищеного показника ЗОАЗП ($63,0\pm12,5$ проти $36,1\pm11,2$), які є розрахунковими показниками активності РА за DAS28 та CDAI. Встановлено тісні кореляційні зв'язки між маркерами фіброміалгії (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 SF-36 (PCS, MCS) достовірно асоціювалось із підвищенням показників шкали фіброміалгічності ($r = 0,427$ та $0,384$, $p<0,01$). Синдром фіброміалгії є вагомою детермінантою 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 реєструються 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 фіброміалгії – 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 фіброміалгії.

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 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 фіброміалгії 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 упродовж 12 тижнів.

ЛІТЕРАТУРА ДО ОГЛЯДУ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Ревматоїдний артрит». Реєстровий номер ГСТ2014-263-1а. Наказ МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua> та <http://www.dec.gov.ua/mtd/index.html>.
2. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Укр. мед. часопис. – 2005. – №2 (46). – С. 113–119.
3. Борткевич О.П. Клініко-діагностичне значення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду у пацієнтів з різною тривалістю ревматоїдного артриту / О.П. Борткевич, Ю.В. Білявська // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 3 (33). – С.58–64.
4. Воробьева О.В Алгоритм диагностики фибромиалгии / О.В. Воробьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19, №2. – С. 128.
5. Данилов А.Б. Фибромиалгия: новые возможности терапии / А.Б. Данилов // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, №16. – С.998–1003.
6. Дзяк Л.А. Эволюция взглядов на проблему фибромиалгии / Л.А. Дзяк // НейроNews. – 2012. – №10. – С.38–43.
7. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 (подготовлена компанией Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования). <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>.
8. Коваленко В.М. Визначення ролі факторів аутоімунної імунозапальної реакції в патогенезі ревматоїдного артриту / В.М. Коваленко, Т.І. Гавриленко, Н.О. Рижкова [та інш.]// Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 4 (34). – С. 42–49.
9. Коваленко В.М. Дискусійні питання обґрунтування статусу діагнозу «Ювенільний ревматоїдний артрит» в категорії дорослого населення у випадках дебюту хвороби в дитячому та підлітковому віці / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба,

О.Б. Яременко [та інш.] // Український ревматологічний журнал. – 2016. – № 63 (1). – С. 21-24.

10. Коваленко В.М. Ревматоїдний артрит. Діагностика та лікування / В.М. Коваленко, М.М. Шуба, Л.Б. Шолохова; за ред. В.М. Коваленко. – К.: Моріон, 2001. – 272 с.

11. Коваленко В.Н. Индивидуализация лечения ревматоидного артрита: курс на достижение оптимальных результатов / В.Н. Коваленко, И.Ю. Головач, О.П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. – 2011. – № 3 (45). – С. 5–15.

12. Коляденко С.В. Взаємозв'язок між психологічними розладами та клінічними проявами у хворих на фіброміалгію / С.В. Коляденко, М.А. Станіславчук, М.С. Гнатишин // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – № 6. – С. 182–185.

13. Коляденко С.В. Мелатоніновий профіль і рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на фіброміалгію / С.В. Коляденко, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2006. – №1 (23). – С.65–69.

14. Компендиум OnLine <http://compendium.com.ua/info/169504/pfizer-inc-/lirika>.

15. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

16. Мищенко Т.С. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга / Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова, М.А. Трещинская // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 277. – [http:// www.mif-ua.com/archive/article_print/8234](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/8234).

17. Наказ МОЗ України від 11.04.2014 № 263 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті». [Режим доступу: http://www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).

18. Орос М.М. Фіброміалгія: деякі аспекти діагностики та особливості лікування / М.М. Орос // Укр. мед. часопис. – 2014. – 101(3). – С. 77–81.

19. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Штефюк // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 35–39.
20. Сапон Д.Н. Проблемы диагностики и терапии пациентов с фибромиалгией / Д.Н. Сапон // Архів психіатрії. – 2012. – Т.19, №4. – С.129–135.
21. Станіславчук М.А. Синдром фіброміалгії: проблеми та перспективи / М.А. Станіславчук, В.М. Хоменко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 39–40.
22. Сулейманова Г.П. Психосоматические соотношения при синдроме первичной фибромиалгии / Г.П.Сулейманова // Клиническая медицина: научно-практический журнал. – 2009. – №10. – С. 55–59.
23. Табеева Г.Р. Современные принципы лечения фибромиалгии / Г.Р. Табеева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19, №15. – С.914–923.
24. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит». Реєстровий номер ГСТ2014-263-1у. Наказ МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263. [Режим доступу: http: // www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua) та [http: // www.dec.gov.ua/mtd/index.html](http://www.dec.gov.ua/mtd/index.html).
25. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: Посібник / Під. ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького; НАН України, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д.Стражеска». – Київ, 2014. – 280 с.
26. Хоменко В.М. Спектр і частота функціональних розладів у хворих на фіброміалгію / В.М. Хоменко, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2006. – № 4 (26). – С.41–44.
27. Яременко О.Б. Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами / О.Б. Яременко, А.М. Микитенко // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 1 (59). – С.28–35.

28. A cross sectional study of pain sensitivity, disease activity assessment, mental health and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis / N. Joharatnam, DF. McWilliams, D. Wilson [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Jan 20. – Vol. 17 (1). – P. 11.
29. A cross-cultural study of pain intensity in Egyptian and Dutch women with rheumatoid arthritis / AP. Vlaar, PM. ten Klooster, E. Taal [et al.] // *J Pain.* – 2007. – Sep, № 8 (9). – P. 730–6.
30. A Framework for Fibromyalgia Management for Primary Care Providers / L.M. Arnold, D.J. Clauw, L.J. Dunegan [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2012. – May; 87(5): – P. 488–496. – doi: 10.1016/j.mayocp.2012.02.010.
31. Abbasi L. Fibromyalgia complicating disease management in rheumatoid arthritis / L. Abbasi, F.R. Haidri // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2014. – Jun; 24 (6). – P. 424–7.
32. Albrecht K. Gender-specific differences in comorbidities of rheumatoid arthritis / K. Albrecht // *Z Rheumatol.* – 2014. – Sep, № 73 (7). – P. 607–14. – doi: 10.1007 / s00393-014-1410-3.
33. Andersson ML Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years / ML. Andersson, B. Svensson, S. Bergman // *J Rheumatol.* – 2013. – Dec, № 40 (12). – P. 1977–85.
34. Angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene variations in fibromyalgia syndrome / A. Inanir, S. Yigit, A. Tekcan [et al.] // *Gene.* – 2015. – Jun 15; 564 (2). – P. 188–92. – doi: 10.1016/j.gene.2015.03.051.
35. Appenzeller S. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis / S. Appenzeller, MB. Bertolo, LT. Costallat // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* – 2004. – Jun, № 26 (5). – P. 339–43.
36. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with

rheumatoid arthritis / A. Ranzolin, JC. Brenol, M. Bredemeier [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Jun 15; 61 (6). – P. 794–800. – doi: 10.1002/art.24430.

37. ATP induced brain-derived neurotrophic factor expression and release from osteoarthritis synovial fibroblasts is mediated by purinergic receptor P2X4 / K. Klein, A. Aeschlimann, S. Jordan [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(5): e36693. doi: 10.1371/journal.pone.0036693.

38. Bazzichi L. Altered amino acid homeostasis in subjects affected by fibromyalgia / L. Bazzichi, L. Palego, G. Giannaccini, A. Rossi // *Clin Biochem.* – 2009. – № 42(10-11). – P. 1064-70. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2009.02.025.

39. BDNF as an effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects / LC1. Stefani, IL. Torres, de IC. Souza [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2012. – Apr 11; 514 (1). – P. 62–6. – doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.057.

40. BDNF in RA: downregulated in plasma following anti-TNF treatment but no correlation with inflammatory parameters / O. Grimsholm, S. Rantapää-Dahlqvist, T. Dalén, S. Forsgren // *Clin Rheumatol.* – 2008. – № 27 (10). – P. 1289–97. doi: 10.1007 / s 10067-008-0910-4.

41. Belt NK. Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population / NK. Belt, E. Kronholm, MJ. Kauppi // *Clin Exp Rheumatol.* – 2009. – Jan-Feb, № 27 (1). – P. 35–41.

42. Binder DK. Scharfman HE: Brain-derived neurotrophic factor / DK. Binder // *Growth Factors.* – 2004. – Vol. 22. – P. 123–131.

43. Bliddal H. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases / H. Bliddal, B. Danneskiold-Samsøe // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 391–402.

44. Boomershine C.S. The FIBRO System: A Rapid Strategy for Assessment and Management of Fibromyalgia Syndrome / C.S. Boomershine // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2010. – Aug; № 2(4). – P. 187–200.

45. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor correlate with T-cell activation in primary Sjogren's syndrome / AL. Fauchais, A. Boumediene,

F. Lalloue Scand J Rheumatol. – 2009. – Jan-Feb; № 38 (1): 50-7. doi: 10.1080 / 03009740802378832.

46. Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors / LM. Monteggia, B. Luikart B, M. Barrot [et al.] // Biol Psychiatry. – 2007. – Jan 15; № 61 (2). – P. 187–97.

47. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume / KI1. Erickson, RS. Prakash, MW. Voss [et al.] // J Neurosci. – 2010. – Apr 14; № 30 (15). – P. 5368–75. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010.

48. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity / F. Calabrese, AC. Rossetti, G. Racagni [et al.] // Front Cell Neurosci. – 2014. – Dec; № 22 (8). – P. 430. – doi: 10.3389/fncel.2014.00430.

49. Bruce B. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications / B. Bruce, J.F. Fries // Health and Quality of Life Outcomes. – 2003. – № 1 (20). – doi:10.1186/1477-7525-1-20 <http://www.hqlo.com/content/1/1/20>.

50. Bruce Parsons. Temporal analysis of pain responders and common adverse events: when do these first appear following treatment with pregabalin / Bruce Parsons, Birol Emir, Andrew Clair // Journal of Pain Research. – 2015. – P. 303–309.

51. Burska Agata. Cytokines as Biomarkers in Rheumatoid Arthritis / Agata Burska, Marjorie Boissinot, Frederique Ponche // Mediators of Inflammation. – 2014. – Article ID 545493. – P. 24. – <http://dx.doi.org/10.1155/2014/545493>.

52. Borge Sivertsen. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway / Borge Sivertsen, Tea Lallukka, Paula Salo [et al.] // J Sleep Res. – 2014. – № 23. – P. 124–132.

53. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis / IJ. Russell, H. Vaeroy, M. Javors, F. Nyberg // Arthritis Rheum. – 1992. – May; № 35 (5). – P. 550–6.

54. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome /

E. Legangneux, JJ. Mora, O. Spreux-Varoquaux [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2001. – Mar; № 40 (3). – P. 290-6.

55. Changes in pain and insulin-like growth factor 1 in fibromyalgia during exercise: the involvement of cerebrospinal inflammatory factors and neuropeptides / JL. Bjersing, M. Dehlin, M. Erlandsson [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2012. – Jul 9; № 14 (4). – P. 162. – doi: 10.1186/ar3902.

56. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases / F. Atzeni, M. Cazzola, M. Benucci [et al.] // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2011. – Apr; № 25 (2). – P. 165–71.

57. Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients with Chronic Pain with and Without Structural Pathology / A. Deitos, JA. Dussán-Sarria, de A. Souza [et al.] // *Clin J Pain*. – 2014. – Dec; № 30. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25551477>.

58. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria / RM. Bennett, R. Friend, D. Marcus [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2014. – Sep; 66 (9). – P. 1364–73.

59. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder / R. Haapakoski, J. Mathieu, KP. Ebmeier [et al.] // *Brain Behav Immun*. – 2015. – Jun, № 9. – pii: S0889-1591(15)00152-X. – doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001.

60. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations / L. Bazzichi, A. Rossi, G. Massimetti [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*. – 2007. – Mar-Apr, № 25 (2). – P. 225–30.

61. de Melo LF. Neuropsychological assessment of cognitive disorders in patients with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus / LF. de Melo, SL. Da-Silva // *Rev Bras Reumatol*. – 2012. – Mar-Apr, № 52 (2). – P. 181–8.

62. Depression in Rheumatoid Arthritis and its relation to disease activity / MY. Imran, EA. Saira Khan, NM. Ahmad [et al.] // *Pak J Med Sci*. – 2015. – Mar-Apr, № 31 (2). – P. 393–7. – doi: 10.12669 / pjms.312.6589.

63. Diagnostic classification based on functional connectivity in chronic pain: model optimization in fibromyalgia and rheumatoid arthritis / B. Sundermann, M. Burgmer, E. Pogatzki-Zahn [et al.] // *Acad Radiol.* – 2014. – Mar; № 21 (3). – P. 369–77.

64. Do impaired memory, cognitive dysfunction and distress play a role in methotrexate-related neutropenia in rheumatoid arthritis patients? A comparative study / ON. Pamuk, B. Kisacik, GE. Pamuk [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2013. – Oct, № 33 (10). – P. 2631–5.

65. Effect of brain-derived neurotrophic factor on the release of substance P from rat spinal cord / A. Meyer-Tuve, M. Malcangio, A. Ebersberger // *Neuroreport.* – 2001. – Jan 22; № 12 (1). – P. 21–4.

66. Effect of fibromyalgia on bone mineral density in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis / MA. Buyukbese, ON. Pamuk, OA. Yurekli [et al.] // *J Postgrad Med.* – 2013. – Apr-Jun, № 59 (2). – P. 106–9.

67. Effects of reduced time in bed on daytime sleepiness and recovery sleep in fibromyalgia and rheumatoid arthritis / T. Roehrs, C. Diederichs, M. Gillis [et al.] // *J Psychosom Res.* – 2015. – Jul, № 79 (1). – P. 27–31.

68. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome / IJ. Russell, MD. Orr, B. Littman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1994. – Nov; № 37 (11). – P. 1593–601.

69. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome Patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate / Y. Xiao, WL. Haynes, JE. Michalek [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2013. – May, № 33 (5). – P. 1259–64. – doi: 10.1007 / s00296-012-2538-6.

70. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise / P. Rasmussen, P. Brassard P, H. Adser // *Exp Physiol.* – 2009. – Vol. 94. – P. 1062–1069.

71. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain – Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid

arthritis / E. Kosek, R. Altawil, D. Kadetoff [et al.] // J Neuroimmunol. – 2015. – Mar 15; № 280. – P. 49–55.

72. Ferrari R. Perceived injustice in fibromyalgia and rheumatoid arthritis / R. Ferrari, A.S. Russell // Clin Rheumatol. – 2014. – Oct, № 33 (10). – P. 1501–7.

73. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia / F. Wolfe, DJ. Clauw, MA. Fitzcharles [et al.] // J Rheumatol. – 2011. – Jun; № 38(6). – P. 1113–22.

74. Fibromyalgia Definition and Epidemiology / В кн. D.A. Marcus, A. Deodhar // A Practical Clinical Guide. Springer Science+Business Media, LLC. – 2011. – XII, 200 p. (P. 9-21). DOI 10.1007 / 978-1-4419-1609-9_2. Режим доступа: <http://www.springer.com/978-1-4419-1608-2>.

75. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity / S. Haliloglu, A. Carlioglu, D. Akdeniz [et al.] // Rheumatol Int. – 2014. – Sep; № 34 (9). – P. 1275–80.

76. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability / A. Naranjo, S. Ojeda, F. Francisco // Ann Rheum Dis. – 2002. – Jul; № 61 (7). – P. 660–1.

77. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis: driven by depression or joint damage? / SR. Kapoor, SL. Hider, A. Brownfield A [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2011. – Nov-Dec; 29 (6 Suppl 69). – P. 88–91.

78. Fibromyalgia is common and adversely affects pain and fatigue perception in North Indian patients with rheumatoid arthritis / V. Dhir, A. Lawrence, A. Aggarwal, R. Misra // J Rheumatol. – 2009. – Nov; № 36 (11). – P. 2443–8.

79. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin / LJ. Crofford, PJ. Mease, SL. Simpson [et al.] // Pain. – 2008. – Jun, № 136 (3). – P. 419–31. – doi: 10.1016/j.pain.2008.02.027.

80. Fibromyalgia, milnacipran and experimental pain modulation: study protocol for a double blind randomized controlled trial / N. Macian, B. Pereira, C. Shinjo // *Trials*. – 2015. – Apr 3; № 16. – P. 134. – doi: 10.1186/s13063-015-0659-4.

81. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment / LC. Pollard, GH. Kingsley, EH. Choy, DL. Scott // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – May; № 49 (5). – P. 924–8.

82. Folstein MF. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / SE. Folstein, PR. McHugh // *J Psychiatr Res*. – 1975. – № 12. – P. 189–198.

83. Friend R. Distinguishing fibromyalgia from rheumatoid arthritis and systemic lupus in clinical questionnaires: an analysis of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) and its variant, the Symptom Impact Questionnaire (SIQR), along with pain locations / R. Friend, RM. Bennett // *Arthritis Res Ther*. – 2011. – Apr 8; № 13 (2). – P. 58. – doi: 10.1186/ar3311.

84. Gabriel Sh. E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / Sh. E. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis Res Ther*. – 2009. – Vol. 11 (3). – P. 229.

85. Gender differences in pain severity, disability, depression, and widespread pressure pain sensitivity in patients with fibromyalgia syndrome without comorbid conditions / AM1. Castro-Sánchez, GA. Matarán-Peñarrocha, MM. López-Rodríguez [et al.] // *Pain Med*. – 2012. – Dec; № 13 (12). – P. 1639–47.

86. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system / E. Docampo, G. Escaramís, M. Gratacòs [et al.] // *Pain*. – 2014. – Jun; № 155 (6). – P. 1102–9. – doi: 10.1016/j.pain.2014.02.016.

87. Grimsholm O. Levels of gastrin-releasing peptide and substance P in synovial fluid and serum correlate with levels of cytokines in rheumatoid arthritis / O. Grimsholm, S. Rantapää-Dahlqvist, S. Forsgren // *Arthritis Res Ther*. – 2005; № 7(3). – R.416–426.

88. Has catechol-O-methyltransferase genotype (Val158Met) an influence on endocrine, sympathetic nervous and humoral immune systems in women with fibromyalgia syndrome? / C. Fernández-de-las-Peñas, C. Peñacoba-Puente, M. Cigarán-Méndez [et al.] // Clin J Pain. – 2014. – Mar; № 30 (3). – P. 199–204.
89. Häuser W. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome) / W. Häuser, F. Wolfe // Reumatismo. – 2012. – Sep 28. Vol. 64 (4). – P. 194–205.
90. Hawkins R.A. Fibromyalgia: A Clinical Update / R.A. Hawkins // Am Osteopath Assoc. – 2013. – Vol. 113(9). – P. 680–689. – doi:10.7556/jaoa.2013.034.
91. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey / F. Salaffi, P. Sarzi-Puttini, R. Girolimetti [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2009. – Sep-Oct, № 27 (5 Suppl 56). – P. 67–74.
92. Helfenstein Jr M. Fibromyalgia: clinical and occupational aspects / Jr M. Helfenstein, MA. Goldenfum, CA. Siena // Rev Assoc Med Bras. – 2012. – May-Jun; № 58 (3). – P. 358–65.
93. Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia / SA. Zanette, JA. Dussan-Sarria, A. Souza [et al.] // Mol Pain. – 2014. – Jul 8; № 10. – P. 46. – doi: 10.1186/1744-8069-10-46.
94. Hoffman DL. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12 / DL. Hoffman, EM. Dukes // Int J Clin Pract. – 2008. – Jan, № 62 (1). – P. 115–26.
95. <http://mozdocs.kiev.ua>
96. <http://www.sleep.pitt.edu>
97. Impact of potential pregabalin or duloxetine drug-drug interactions on health care costs and utilization among Medicare members with fibromyalgia / JJ. Ellis, AB. Sadosky, LL. Ten Eyck [et al.] // Clinicoecon Outcomes Res. – 2014. – Oct 14; № 6. – P. 389–99. – doi: 10.2147/CEOR.S66759.
98. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study / V. Strand,

GR. Burmester, S. Ogale [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51 (10). – P. 1860–9.

99. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort / YC. Lee, B. Lu, G. Boire [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Jun; № 72 (6). – P. 949–54.

100. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants / C. Laske, E. Stransky, GW. Eschweiler // *J Psychiatr Res*. – 2007. – Oct; № 41 (7). – P. 600–5.

101. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia / L. Haas, LV. Portela, AE. Böhmer // *Neurochem Res*. – 2010. – May; № 35 (5). – P. 830–4.

102. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study / MT. Tanure, RS. Gomez, RC. Hurtado // *J Headache Pain*. – 2010. – Oct; № 11 (5). – P. 427–30.

103. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia / ME. Bote, JJ. García, MD. Hinchado [et al.] // *Neuroimmunomodulation*. – 2012. – № 19 (6). – P. 343–51. – doi: 10.1159/000341664.

104. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens / E. Zintzaras, IJ. Dahabreh, S. Giannouli [et al.] // *Clin Ther*. – 2008. – Nov, № 30 (11). – P. 1939–55. – doi: 10.1016/j.clinthera.2008.11.007.

105. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway / B. Sivertsen, T. Lallukka, P. Salo [et al.] // *J Sleep Res*. – 2014. – Apr, № 23 (2). – P. 124–32.

106. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis / GM. Hosang, C. Shiles, KE. Tansey [et al.] // *BMC Med*. – 2014. – Jan 16; № 12 (7). – doi: 10.1186/1741-7015-12-7.

107. Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) & Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) // <http://www.ids-qids.org/index2.html>.

108. Joaquim AF Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis / AF. Joaquim, S. Appenzeller // *Autoimmun Rev.* – 2015. – Jul, № 31. – pii: S1568-9972(15)00164-0. – doi: 10.1016 / j.autrev. 2015.07.015.
109. Kopp S. Blood serotonin and joint pain in seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis / S. Kopp, P. Alstergren // *Mediators Inflamm.* – 2002. – Aug; № 11 (4). – P. 211–217.
110. Latremoliere A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, CJ. Woolf // *J Pain.* – 2009. – Sep; № 10 (9). – P. 895–926. – doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
111. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis / YC. Lee // *Curr Rheumatol Rep.* – 2013. – Jan; № 15 (1). – P. 300.
112. Lee YC. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia / YC. Lee, NJ. Nassikas, DJ. Clauw // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Apr 28; № 13 (2). – P. 211. – doi: 10.1186/ar3306.
113. Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium / C. Weidler, C. Holzer, M. Harbuz [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Jan; № 64 (1). – P. 13–20.
114. Lu B. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction / B. Lu, G. Nagappan, Y. Lu // *Handb Exp Pharmacol.* – 2014. – P. 223–50. – doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_9.
115. Ma VY. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain / VY. Ma, L. Chan, KJ. Carruthers // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2014. – May; № 95 (5). – P. 986–995.
116. Mäkinen H. How to assess patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia? / H. Mäkinen, P. Hannonen // *J Rheumatol.* – 2009. – Jan; № 36 (1). – P. 9–11.

117. Malin Katrina, Littlejohn GO. Psychological Fibromyalgiansess Exists on a Continuous Spectrum / Malin Katrina, GO. Littlejohn // Austin J Orthopade & Rheumatol. – 2014. – Vol. 1 (1). – P. 7.

118. Marosi K. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges / K. Marosi, MP. Mattson // Trends Endocrinol Metab. – 2014. – Feb; № 25 (2). – P. 89–98.

119. Meeus M. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review / M.Meeus, S. Vervisch , LS De Clerck, G. Moorkens [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2012/ – № 41(4). – P. 556-67.

120. Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis / K. Michaud, F. Wolfe // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2007. – Oct; № 21 (5). – P. 885–906.

121. Milligan ED. Pathological and protective roles of glia in chronic pain / ED. Milligan, LR. Watkins // Nat Rev Neurosci. – 2009. – Jan; № 10 (1). – P. 23–36.

122. Misdiagnosis in fibromyalgia: a multicentre study / M. Di Franco, C. Iannuccelli, L. Bazzichi [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2011. – Nov-Dec; № 29 (6 Suppl 69). – P. 104–8.

123. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative / SL. Whittle, AN. Colebatch, R. Buchbinder [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2012. – Aug; № 51 (8). – P. 1416–25. – doi: 10.1093/rheumatology/kes032.

124. Mustafa Akif Sariyildiz. Sleep Quality in Rheumatoid Arthritis: Relationship Between the Disease Severity, Depression, Functional Status and the Quality of Life / Mustafa Akif Sariyildiz, Ibrahim Batmaz, Mehtap Bozkurt [et al.] // J Clin Med Res. – 2014. – № 6 (1). – P. 44–52.

125. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blockers / F. Porto, L. Aloe, B. Laganà [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2006. – Jun; № 1069. – P. 438–43.

126. Neurochemical properties of BDNF-containing neurons projecting to rostral ventromedial medulla in the ventrolateral periaqueductal gray / JB. Yin, HH. Wu,

YL. Dong [et al.] // *Front Neural Circuits*. – 2014. – Nov 20; № 8. – P. 137. – doi: 10.3389/fncir.2014.00137.

127. Neurotrophin(®) Ameliorates Chronic Pain via Induction of Brain-Derived Neurotrophic Factor / T. Ishikawa, S. Yasuda, S. Minoda [et al.] // *Cell Mol Neurobiol*. – 2015. – Mar; № 35 (2). – P. 231–41. – doi: 10.1007/s10571-014-0118-x.

128. Niu Xiaoyin. Clinical Biomarkers and Pathogenic-Related Cytokines in Rheumatoid Arthritis / Xiaoyin Niu, Guangjie Chen // *Journal of Immunology Research*. – 2014. – Article ID 698192. – P. 7. – <http://dx.doi.org/10.1155/2014/698192>.

129. Nocturnal sleep, daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls: a preliminary study / T. Roehrs, C. Diederichs, M. Gillis [et al.] // *Sleep Med*. – 2013. – Jan, № 14 (1). – P. 109–15.

130. Nugraha B1. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety / B1. Nugraha, C. Korallus, C. Gutenbrunner // *Neurochem Int*. – 2013. – Feb; № 62 (3). – P. 281–6.

131. Oncü J. A comparison of impact of fatigue on cognitive, physical, and psychosocial status in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis / J. Oncü, F. Bşoğlu, B. Kuran // *Rheumatol Int*. – 2013. – Dec, № 33 (12). – P. 3031–7.

132. Pain Sensitisation in Women with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparative Cross-Sectional Study / N. Vladimirova, A. Jespersen, EM. Bartels [et al.] // *Arthritis*. – 2015. – doi: 10.1155/2015/434109.

133. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis / P. Taylor, B. Manger, J. Alvaro-Gracia [et al.] // *J Int Med Res*. – 2010. – Jul-Aug; № 38 (4). – P. 1213–24.

134. Perrot S. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) / S. Perrot, D. Bouhassira, J. Fermanian // *Pain*. – 2010. – Aug; № 150 (2). – P. 250–6.

135. Pezet S. BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? / S. Pezet, M. Malcangio, SB. McMahon // *Brain Res Brain Res Rev.* – 2002. – Oct; № 40 (1-3). – P. 240–9.
136. Polysymptomatic distress in patients with rheumatoid arthritis: understanding disproportionate response and its spectrum / F. Wolfe, K. Michaud, RE. Busch [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2014. – Oct; № 66 (10). – P. 1465–71. – doi: 10.1002 / acr.22300.
137. Predictors and effective factors on quality of life among Iranian patients with rheumatoid arthritis / S. Karimi, MH. Yarmohammadian, A. Shokri [et al.] // *Mater Sociomed.* – 2013. – № 25 (3). – P. 158–62.
138. Pregabalin for acute and chronic pain in adults / RA. Moore, S. Straube, PJ. Wiffen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Jul; №8 (3). – CD007076. – doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
139. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports / S. Straube, S. Derry, RA. Moore [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – № 49(4). – P. 706–15.
140. Prevoo ML. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / 'L Prevoo, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL // *Arthritis Rheum.* – 1995. – № 38(1). – P.44-8.192.
141. Psychometric properties of the Fibromyalgia Assessment Status (FAS) index: a national web-based study of fibromyalgia / C. Iannuccelli, P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2011. – Nov-Dec; № 29 (6 Suppl 69). – P. 49–54.
142. Psychoneuroimmunological relationships in women with fibromyalgia / V. Menzies, DE. Lyon, RK Jr Elswick [et al.] // *Biol Res Nurs.* – 2013. – Apr, № 15 (2). – P. 219–25. – doi: 10.1177 / 1099800411424204.
143. Rasker JJ. Are we letting the genie out of the bottle by diagnosing (classifying) fibromyalgia in RA? / JJ. Rasker // *Pain.* – 2011. – Feb; № 152 (2). – P. 249–50.

144. Reed PJ. SF-36 as a predictor of health states / PJ. Reed, DD. Moore // Value Health. – 2000. – № 3 (3). – P. 202–207. – doi: 10.1046/j.1524-4733.2000.33005.x
145. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia / A. Gur, M. Karakoc, S. Erdogan [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2002. – Nov-Dec, № 20 (6). – P. 753–60.
146. Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia / LM. Arnold, T. Leon, E. Whalen [et al.] // Psychosomatics. – 2010. – Nov-Dec, № 51 (6) . – P. 489–97.
147. Repeated restraint stress increases BDNF plasma levels in rat: effects of milnacipran, pregabalin and duloxetine / C. Cosi, L. Bardin, M. Marien [et al.] // Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience. – 2009. – Program No. 457.20. – Online. [http:// www.neuroact.com/publications/analgesia-snri/161](http://www.neuroact.com/publications/analgesia-snri/161).
148. Rheumatoid arthritis, typus robustus / de WH. Haas, de W. Boer, F. Griffioen, P. Oosten-Elst // Ann Rheum Dis. – 1973. – Jan; № 32 (1). – P. 91–92.
149. Richards BL. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis / BL. Richards, SL. Whittle, R. Buchbinder // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Jan; № 18 (1). – CD008921. – doi: 10.1002/14651858.CD008921.pub2.
150. Roig Vilaseca D. Effect of the Coexistence of Fibromyalgia in the DAS28 Index in Women With Rheumatoid Arthritis / D. Roig Vilaseca, C. Hoces Otero // Reumatol Clin. – 2008. – May, № 4 (3). – P. 96–9. – doi: 10.1016/S1699-258X(08)71811-4.
151. Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses / AL. Carvalho, MV. Caldeira, SD. Santos, CB. Duarte / Br J Pharmacol. – 2008. – Mar; № 153. – Suppl 1. – P. 310–24.
152. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis / HG. Schaible // Arthritis Res Ther. – 2014. – № 16 (5). – P. 470. – doi: 10.1186/s13075-014-0470-8.

153. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome / W. Häuser, G. Urrútia, S. Tort [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Jan 31; № 1. – CD010292. – doi: 10.1002/14651858.CD010292.
154. Sex-differential modulation of visceral pain by brain derived neurotrophic factor (BDNF) in rats / F. Li, JW. Zhang, R. Wei [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2010. – Jul 12; № 478 (3). – P. 184–7. – doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.013.
155. Silman AJ. Rheumatoid arthritis / AJ. Silman, MC. Hochberg // *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. 2nd edn. New York: Oxford University Press. – 2001. – P. 31–71.
156. Skin cytokine expression in patients with fibromyalgia syndrome is not different from controls / N. Üçeyler, S. Kewenig, W. Kafke [et al.] // *BMC Neurol.* – 2014. – Sep, № 14 (1). – P. 185.
157. Sleep Loss Exacerbates Fatigue, Depression, and Pain in Rheumatoid Arthritis Sleep / R. Irwin Michael., Olmstead Richard, Carrillo Carmen [et al.] // *Pak J Med Sci.* – 2012. – April 1, № 35 (4). – P. 537–543.
158. Sleep quality in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity in a Korean population / CN. Son, G. Choi, SY. Lee [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2015. – May, № 30 (3). – P. 384–90.
159. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders / T. Ali, J. Choe, A. Awab [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Dec, № 19 (48). – P. 9231–9. – doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9231.
160. Smolen JS. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / JS Smolen, FC Breedveld, MH Schiff, JR Kalden [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – № 42(2). – P. 244–57.
161. Substance P-induced increase in Brain Derived Neurotrophic Factor expression and secretion by intestinal smooth muscle is mediated by a rise in intracellular Ca²⁺ / Alqudah Abdalkarim Mohamamd, Mahavadi Sunila, Srinivasa Karnam, Grider John // *The FASEB Journal*. – 2012. – Vol. 26. – P. 1140–6.
162. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in

patients with chronic major depression / AJ. Rush, MH. Trivedi, HM. Ibrahim HM et al. // *Biol Psychiatry*. – 2003. – № 1; 54 (5). – P. 573-583.

163. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity / F. Wolfe, DJ. Clauw, MA. Fitzcharles [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2010. – May; № 62 (5). – P. 600–10.

164. The American College Of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee / F. Wolfe, HA. Smythe, MB. Yunus [et al.] // *Arthr.Rheum.* – 1990. – № 33 (2). – P. 160–172.

165. The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA) / F. Wolfe, W. Häuser, AL. Hassett [et al.] // *Pain*. – 2011. – Feb; № 152 (2). – P. 291–9.

166. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis / J. Myers, RC. Wielage, B. Han [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2014. – Mar; № 11 (15). – P. 76. – doi: 10.1186/1471-2474-15-76.

167. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study / LM. Arnold, J. Fan, IJ. Russell [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Apr; № 65 (4). – P. 1122–8.

168. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis / F. Matcham, IC. Scott, L. Rayner [et al.] // *Semin Arthritis Rheum*. – 2014. – Oct, № 44 (2). – P. 123–30.

169. The Japanese version of the modified ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and the fibromyalgia symptom scale: reliability and validity / C. Usui, K. Hatta, S. Aratani [et al.] // *Mod Rheumatol*. – 2013. – Sep, № 23 (5). – P. 846–50.

170. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice / DJ. Buysse, CF. Reynolds, TH. Monk [et al.] // *Psychiatry Research*. – 1989. – № 28. – P. 193–213.

171. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study / YC. Lee, LB. Chibnik,

B. Lu [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2009. – Vol. 11 (5). – P. 160. – doi: 10.1186/ar2842.

172. The Relationship between Mechanical Hyperalgesia Assessed by Manual Tender Point Examination and Disease Severity in Patients with Chronic Widespread Pain: A Cross-Sectional Study / K. Amris, EE. Wæhrens, A. Jespersen [et al.] // *Int J Rheumatol.* – 2014. – doi: 10.1155/2014/417596.

173. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition / T. Numakawa, M. Richards, S. Nakajima [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2014. – Vol. 5. – P. 136. – doi: 10.3389/fpsyt.2014.00136.

174. The role of depression, anxiety, fatigue, and fibromyalgia on the evaluation of the remission status in patients with rheumatoid arthritis / N. Inanc, S. Yilmaz-Oner, M. Can [et al.] // *J Rheumatol.* – 2014. – Sep, № 41 (9). – 1755–60. – doi: 10.3899/jrheum.131171.

175. The role of interleukin-1 β in arthritic pain: main involvement in thermal, but not mechanical, hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis / M. Ebbinghaus, B. Uhlig, F. Richter [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Dec, № 64 (12). – P. 3897–907. – doi: 10.1002/art.34675.

176. Time to disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis and its predictors: a national, multicenter, retrospective cohort / R. Tavares, JE. Pope, JL. Tremblay [et al.] // *J Rheumatol.* – 2012. – Nov; № 39 (11). – P. 2088–97.

177. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update / J. Nijs, A. Malfliet, K. Ickmans [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – Aug; № 15 (12). – P. 1671–83. – doi: 10.1517/14656566.2014.925446.

178. Turkiewicz A. All-cause Mortality in Knee and Hip Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis / A. Turkiewicz, T. Neogi, J. Björk [et al.] // *Epidemiology.* – 2016. – № 27(4). – P. 479-485.

179. Typology of patients with fibromyalgia: cluster analysis of duloxetine study patients / IA. Lipkovich, EH. Choy, Van P. Wambeke [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2014. – Dec 23; № 15. – P. 450. – doi: 10.1186/1471-2474-15-450.

180. Uçeyler N. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome / N. Uçeyler, W. Häuser, C. Sommer // BMC Musculoskelet Disord. – 2011. – Oct 28; № 12. – P. 245. – doi: 10.1186/1471-2474-12-245.

181. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Look beyond the disease activity score of 28 joints (DAS28): tender points influence the DAS28 in patients with rheumatoid arthritis / E. Ton, MF. Bakker, SM. Verstappen [et al.] // J Rheumatol. – 2012. – Jan; № 39 (1). – P. 22–7.

182. Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a Cross-Sectional Survey / Winfried Häuser, Eva Jung, Brigitte Erbslöh-Möller [et al.] // PLoS One. – 2012. – № 7(5). – e37504. Published online. – doi: 10.1371/journal.pone.0037504.

183. Verma V. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms / V. Verma, N. Singh, A. Singh Jaggi // Curr Neuropharmacol. – 2014. – Jan, № 12 (1). – P. 44–56.

184. Ware JE. SF-36® Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual / JE. Ware, M. Kosinski, SK. Keller // The Health Institute. – Boston, 1994.

185. Westermarck T. Increased content of bombesin/GRP in human synovial fluid in early arthritis: different pattern compared with substance P / T. Westermarck, S. Rantapaa-Dahlqvist, S. Wallberg-Jonsson [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2001. – №19. – P. 715-720.

186. Wolfe F. Fibromyalgianess / F. Wolfe // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). – 2009. – June 15. – Vol. 61, N 6. – P. 715–716.

187. Wolfe F. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia / F. Wolfe, K. Michaud // J Rheumatol. – 2004. – Apr; № 31 (4). – P. 695–700.

188. Woolf C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain Pain. – 2011. – Mar; № 152 (3 Suppl). – P. 2–15.

189. Yunus MB. The concept of incomplete fibromyalgia syndrome: comparison of incomplete fibromyalgia syndrome with fibromyalgia syndrome by 1990 ACR classification criteria and its implications for newer criteria and clinical practice / MB. Yunus, JC. Aldag // J Clin Rheumatol. – 2012. – Mar; № 18 (2). – P. 71–5.

190. Yunus MB. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions / MB. Yunus // Pain Res Treat. – 2012; 2012: 584573. – doi: 10.1155/2012/584573.

191. Zammurad S. Disease activity score in rheumatoid arthritis with or without secondary fibromyalgia / S. Zammurad, W. Munir, A. Farooqi // J Coll Physicians Surg Pak. – 2013. – Jun; 23 (6). – P. 413–7. – doi: 06.2013/JCPSP.413417.