

Key words: daily monitoring of arterial pressure, left ventricle remodeling, diastolic dysfunction, endothelial dysfunction.

Рецензент - д.мед.н., проф. Константинович Т.В.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2015 р.

Нюшко Тетяна Юріївна - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 268-13-16

© Перебетюк Л.С., Станіславчук М.А., Заїчко Н.В., Остапчук О.І.

УДК: 616.72-002-77-08:616.74-009.7:612.017.1

Перебетюк Л.С., Станіславчук М.А., Заїчко Н.В., Остапчук О.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

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

Резюме. Проведена оцінка діагностичного та прогностичного значення мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) за умов коморбідності з фіброміалгією (ФМ). Встановлено, що у хворих на РА рівні BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові є вищими в 2,26 та 1,95 рази, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,001$). Підвищення вмісту BDNF тісно асоціюється із маркерами ФМ - кількістю позитивних чутливих точок (ЧТ), індексом поширеності болю, психологічними розладами ($p < 0,01$) і не корелює з активністю запального процесу. Високий сироватковий вміст BDNF ($> 30,0$ нг/мл) є маркером центральної сенситизації у хворих на РА із чутливістю 71,7% та специфічністю 88,6%. Високий вміст ІЛ-1 β в сироватці крові є незалежним предиктором підвищення активності РА ($\beta = 0,210$) за умов коморбідності з ФМ.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, фіброміалгія, центральна сенситизація, мозковий нейротрофічний фактор, інтерлейкін-1 β .

Вступ

Накопичується все більше даних, що фіброміалгія (ФМ) є незалежним чинником підвищення клінічної важкості захворювання, погіршення загального рівня фізичного та психічного здоров'я, зниження якості життя у хворих на ревматоїдний артрит (РА) [Joharatnam et al., 2015; Ranzolin et al., 2009]. Поширеність ФМ серед хворих з хронічними больовим синдромом є більш високою, ніж в загальній популяції, і становить при РА - 15,4 (12,2-19,8)%; системному червоному вовчаку - 16,2 (5,0-25,3)%; акілозуючому сподиліті (у жінок) - 30,4 (10,8-50,0)%; остеоартрозі - 11% [Woolf, 2011]. Діагностика ФМ при РА та інших ревматологічних захворюваннях залишається складною, оскільки базується лише на клінічних критеріях. Специфічних лабораторних чи інструментальних маркерів фіброміалгії досі не встановлено.

Провідну роль в патогенезі ФМ відіграє феномен центральної сенситизації, клінічними ознаками якого є генералізований м'язовий біль, зниження порогу больової чутливості, наявність специфічних чутливих точок [Коляденко, Станіславчук, 2006; Lee, Nassikas et al., 2011]. Патологічною основою ФМ вважають порушення центральних механізмів контролю ноціцепції, які ґрунтуються на нейрогормональній дисфункції та порушенні низхідного інгібіторного контролю болю [Latremoliere, Woolf, 2009; Woolf, 2011]. Нейрогормональна дисфункція асоціюється з дефіцитом інгібіторних нейротрансмітерів (серотоніну, енкефаліну, норадреналіну) та надлишком екситаторних нейромедiatorів (субстанції Р, глутамату, брадикініну)

[Milligan, Watkins, 2009]; дисбалансом між про- та протизапальними цитокінами [Коляденко, Станіславчук, 2006; Ueyler, Huser et al., 2011]; порушенням продукції нейротрофінів [Latremoliere, Woolf, 2009], що підтверджується змінами вмісту цих речовин в спинномозковій рідині та плазмі крові у хворих з ФМ.

При РА хронічний больовий синдром є результатом сенситизації ноціцептивних шляхів різними медіаторами - прозапальними цитокінами (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6), хемокінами, ейкозаноїдами, кінінами та іншими речовинами, що активно продукуються в суглобових тканинах [Lee, Nassikas et al., 2011; Woolf, 2011]. Периферичний запальний процес може виступати тригером для включення центральних механізмів гіперчутливості у зв'язку із стимуляцією продукції прозапальних медіаторів в задніх рогах спинного мозку, які викликають активацію NMDA-рецепторів та вивільнення сенситайзерів - субстанції Р, мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та інших медіаторів [Latremoliere, Woolf, 2009]. Відмінності нейромедіаторного дисбалансу у хворих на ФМ та РА виявляються переважно при аналізі спинномозкової рідини, а не сироватки крові [Kosek et al., 2015]. Спектр нейрогормональних порушень при коморбідності РА та ФМ залишається не визначеним. Тому пошук чутливих та специфічних маркерів центральної сенситизації у хворих на РА, які можна дослідити в периферичній крові, залишається відкритим.

У зв'язку з цим нашу увагу привернув мозковий нейротрофічний фактор, який синтезується ноціцеп-

торними нейронами та регулює синаптичні функції [Latremoliere, Woolf, 2009; Lu, Nagappan, 2014]. Біля 70-80% синтезованого в головному мозку BDNF надходить в циркуляторне русло і виявляється в плазмі крові [Rasmussen et al., 2009]. Підвищення вмісту BDNF в плазмі крові розглядають як можливий предиктор центральної сенситизації у здорових осіб та маркер персистоючої ноціцепції у осіб з больовим синдромом [Deitos et al., 2014], але його роль при РА не визначена. В якості іншого маркера ми обрали інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) - відомий медіатор імунозапального процесу та суглобової деструкції при РА, який не залучений в механізми центральної сенситизації на відміну від інших прозапальних цитокінів [Kosek et al., 2015].

Мета роботи - оцінка діагностичного та прогностичного значення вмісту BDNF та ІЛ-1 β в сироватці крові у хворих на РА при коморбідності з ФМ.

Матеріали та методи

Обстежено 125 хворих на РА (100% жінки) віком 49,6 \pm 12,8 років, з помірною та високою активністю захворювання (DAS28 > 3,2) та тривалістю 87,1 \pm 57,7 місяців. Діагноз РА встановлювали за критеріями ACR/EULAR (2010) [Aletaha, Neogi et al., 2010]. Визначали кількість болючих та набряклих суглобів (КБС, КНС), ШОЕ, ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до цитрулінованого циклічного пептиду (АЦЦП), СРБ, проводили рентгенографію суглобів. Активність РА оцінювали за DAS28 [Prevo et al., 1995] та CDAI [Aletaha et al., 2005], функціональну здатність - за індексом HAQ [Bruce, Fries, 2003]. Критеріями виключення з дослідження були: хворобомодифікуюча протиревматична терапія будь-яким біологічним препаратом; будь-яке лікування у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій; верифіковані захворювання, які супроводжуються ураженням м'язової, нервової та ендокринної систем; важкі та декомпенсовані стани.

Скринінг пацієнтів з РА на наявність ФМ проводили за критеріями ACR1990 [Wolfe et al., 1990] та новими модифікованими критеріями mACR 2010 [Wolfe, 2011]. Діагноз ФМ встановлювали при виявленні у хворих на РА щонайменше 11 (з 18) специфічних чутливих точок (ЧТ \geq 11) та щонайменше 13 балів (з 31) за шкалою фіброміалгічності (ШФ \geq 13). Специфічні ЧТ визначали шляхом натискання на них пальцем з силою 4 кг/см² (до ефекту побіління нігтьового ложа дослідника) і вважали позитивними, якщо пацієнт відчував біль. Для розрахунку ШФ (0-31 бали) визначали індекс поширеності болю (ІПБ 0-19 балів), який оцінює наявність дифузного болю в 19 ділянках специфічної локалізації упродовж останнього тижня (кожна ділянка - 1 бал) та шкалу важкості симптомів (ШВС 0-12 балів), яка характеризує наявність та важкість трьох симптомів ФМ (втома; розбитість вранці; когнітивні порушення) за останні 7 днів та присутність 3-х соматичних симптомів (біль чи спазми внизу живота; депресія; головний біль) упродовж останніх 6 місяців.

Вміст BDNF, ІЛ-1 β , СРБ в сироватці крові визначали методом ELISA за наборами "BDNF Quantikine ELISA" (R&D Systems, США), "ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета-ИФА-БЕСТ" та "СРБ-ИФА-БЕСТ (высоочутливый)" (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. Сироватку отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 г упродовж 20 хвилин при 18-22 $^{\circ}$ С до проведення дослідження зберігали при -20 $^{\circ}$ С. Для встановлення референтних величин BDNF та ІЛ-1 β 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, скарг з боку внутрішніх органів та патологічних змін при фізикальному та лабораторному обстеженні.

Вірогідність відмінностей за середніми величинами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (для парних або незалежних груп даних), при порівнянні частоти змін користувались точним методом Фішера та критерієм χ^2 . Зв'язок показників визначали на основі кореляційного аналізу за Спірманом, проводили ROC-аналіз та множинний регресійний аналіз. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Результати наведено як $M \pm \sigma$; $Me [P_{25}; P75]$.

Результати. Обговорення

В обстеженій когорті хворих ранній РА (до 2 років) відмічали у 15,2% хворих, 65,6% хворих були серопозитивними за РФ та 68,0% - за АЦЦП. У 84,8% хворих на РА виявлена II-III рентгенологічна стадія ураження суглобів, у 88,8% хворих - порушення функції суглобів II ступеню. У 34 (27,2%) хворих виявлені позасуглобові прояви: у 30 (24%) осіб - анемія хронічного захворювання, у 15 (12%) - ревматоїдні вузлики, у 26 (20,8%) осіб - лімфаденопатія. У 45 (36%) хворих на РА виявлені супутні захворювання: артеріальна гіпертензія - у 21,6% осіб, стабільна стенокардія напруги I-II ФК - у 13,6%, остеоартроз - у 4,8%, інша патологія - 2,4%. У 49,6% хворих відмічали високу активність РА за DAS28 (> 5,1) та у 64,0% хворих за CDAI (> 22). У 30 (24%) хворих на РА одночасно виявлена кількість ЧТ \geq 11 та ШФ \geq 13, що свідчить про наявність ФМ (фенотип РАФМ); у 16 (12,8%) хворих виявлена субпорогова кількість ЧТ (9-10) та ШФ \geq 13, що свідчить про наявність неповного синдрому ФМ (фенотип РАФМн). Хворі на РАФМн відрізнялись від хворих на РАФМ меншими ознаками синдрому центральної сенситизації, але не поступались за виразністю психологічних та соматичних симптомів.

Встановлено, що у хворих на РА рівні 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. У загальній когорті хворих на РА вміст BDNF становив 23,59 (10,27; 35,54) нг/мл проти 10,6 (4,72; 15,91) нг/мл

Таблиця 1. Характеристика хворих на РА 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
		Квартиль 1 (n=31)	Квартиль 2 (n=33)	Квартиль 3 (n=30)	Квартиль 4 (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:	n (%)				
I		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)
ПФС II	n (%)	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*#
СДАІ	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) ***
Маркери ФМ					
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) *	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****§

Примітки: * - p<0,05 та ** - p<0,001 відносно квартилю 1; # - p<0,05 та ## - p<0,001 відносно квартилю 2; § - p<0,05 відносно квартилю 3.

в контролі, а вміст ІЛ-1β - 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-1β в сироватці крові у хворих на РА не залежав від віку та тривалості захворювання, але достовірно асоціювався з активністю основного захворювання (табл. 1, 2). Зростання рівнів BDNF та ІЛ-1β в сироватці крові супроводжувалося підвищенням активності РА за DAS28 (ШОЕ та СРБ) і СДАІ, але зв'язок біохімічних маркерів із больовою та запальною складовою клінічних індексів був протилежним. В квартилі 4 (рівень BDNF>35,54 нг/мл) накопичу-

вались хворі на РА з високою активністю захворювання - DAS28>5,1 виявлений у 77,4% проти 41,9% в квартилі 1 (BDNF<10,27 нг/мл). При розподілі хворих на РА за рівнем ІЛ-1β особи з DAS28>5,1 також накопичувались у квартилі 4 (ІЛ-1β>4,42 пг/мл) - 87,1% проти 22,6% в 1-ому квартилі (ІЛ-1β < 2,05 пг/мл). Аналогічні закономірності виявлені і при аналізі СДАІ. Підвищення рівня BDNF корелювало 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-1β 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 СДАІ більш тісно корелювали з вмістом ІЛ-1β (r=0,46; 0,46; 0,44, p<0,01), ніж з вмістом BDNF в сироватці крові (r=0,39; 0,32; 0,35, p<0,01). У хворих на РА між вмістом BDNF та ІЛ-1β у сироватці крові зв'язку не виявлено (r=0,053).

Протилежним виявився зв'язок BDNF та ІЛ-1β з фіброміалгічними феноменами у хворих на РА. У хворих з рівнем BDNF>35,54 нг/мл кількість ЧТ, показники ШФ (ІПБ, ШВС) були достовірно вищими в 1,44-2,0 рази, ніж у хворих з рівнем BDNF<35,54 нг/мл. Підвищення сироваткового вмісту BDNF тісно асоціювалось із наявністю та виразністю симптомів ФМ - кількістю ЧТ, інтенсивністю больового синдрому та виразністю психологічних розладів за ШФ (r=0,60; 0,63; 0,56, p<0,01), в той час як зміни вмісту ІЛ-1β в сироватці крові не корелювали із маркерами ФМ.

При розподілі хворих на РА за сироватковим рівнем BDNF частота ФМ чітко зростала від квартилю 1 до квартилю 4 (рис. 1). Наприклад, в квартилі 4 (BDNF>35,54 нг/мл) виявлено 90,3% хворих з ФМ, а в квартилі 1 (BDNF<10,27 нг/мл) - лише 6,5%, відповідно. При розподілі хворих на РА за сироватковим рівнем ІЛ-1β суттєвих відмінностей за частотою ФМ в різних квартилях не виявлялось.

Пацієнти з фіброміалгічними фенотипом РА мали більш високий (в 2-2,5 рази) вміст BDNF в сироватці крові і не відрізнялись за рівнем ІЛ-1β від пацієнтів з

Таблиця 2. Характеристика хворих на РА залежно від вмісту ІЛ-1β в сироватці крові.

Показники		Розподіл хворих за вмістом ІЛ-1β (пг/мл)			
		< 10,27	10,27-23,59	23,60-35,54	> 35,54
		Квартиль 1 (n=31)	Квартиль 2 (n=33)	Квартиль 3 (n=30)	Квартиль 4 (n=31)
Вік, роки	M±σ	47,4±12,4	50,2±14,3	48,8±12,0	52,1±12,3
Тривалість РА, міс.	M±σ	80,3±50,8	88,2±64,4	90,8±52,4	89,0±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)
ПФС II	n (%)	29 (93,5)	31 (94,0)	25 (83,4)	26 (83,9)
КБС	M±σ	8,00±3,20	8,73±3,50	8,60±3,10	11,3±0,65**§
КНС	M±σ	3,81±1,80	4,36±1,32	4,87±1,17*	7,61±2,49***§
"КБС-КНС"	M±σ	4,19±2,50	4,36±3,23	3,73±3,22	3,68±3,12
"КБС-КНС" > 7	n (%)	9 (29,0)	6 (18,2)	5 (16,7)	6 (19,4)
ШОЕ, мм/год	M±σ	25,4±2,50	27,7±10,7	31,3±8,43*	39,7±11,4***§
СРБ, мг/л	M±σ	11,9±8,59	12,4±10,6	14,8±12,0	24,2±18,4**§
ЗОАЗП, мм ВАШ	M±σ	4,90±0,65	5,09±0,60	5,19±0,51	5,86±0,60***§
DAS28(ШОЕ)	M±σ	4,47±0,66	4,61±0,55	4,68±0,45	5,35±0,62***§
DAS28 (СРБ)	M±σ	20,4±6,41	21,9±5,68	22,2±4,53	28,9±6,41***§
CDAI	M±σ	7 (22,6)	14 (42,4)	14 (46,7) *	27 (87,1) **§
DAS28 > 5,1	n (%)				
Маркери ФМ					
ЧТ	M±σ	8,61±3,21	8,61±3,50	7,90±3,57	9,52±3,63
ЧТ ≥11	n (%)	9 (29,0)	7 (21,2)	6 (20,0)	8 (25,8)
ШФ	M±σ	12,5±5,01	12,1±10,0	11,1±4,71	13,3±5,64
ШФ ≥13	n (%)	14 (45,2)	11 (33,3)	8 (26,7)	13 (41,9)
ІПБ	M±σ	6,55±2,61	6,39±2,71	6,07±2,99	7,00±3,42
ШВС	M±σ	5,90±2,74	5,70±2,87	5,00±2,23	6,26±2,97

Примітки: * - p<0,05 та ** - p<0,001 відносно квартилю 1; # - p<0,05 та ## - p<0,001 відносно квартилю 2; § - p<0,05 відносно квартилю 3.

ізолюваним РА. 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 (рис. 2). В середньому, вміст BDNF в сироватці крові у хворих на ізолюваний РА був достовірно вищим в 2,67 та 2,05 рази, ніж у хворих на РАФМ та РАФМн (p<0,001). Вміст ІЛ-1β 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, множинного лінійного регресійного аналізу встановлено діагностичне та прогностичне значення рівня BDNF та ІЛ-1β в сироватці крові

у хворих на РА. Високий сироватковий рівень BDNF (із точкою відсікання >30 нг/мл) виявився незалежним предиктором центральної сенситизації у хворих на РА із чутливістю 71,7% та специфічністю 88,6%, площею під кривою (AUC) - 0,879 (95% CI 0,811; 0,947), що свідчить про дуже добру якість моделі. Вміст ІЛ-1β в сироватці крові виявився незалежним предиктором активності захворювання у хворих на РА, асоційований з ФМ, в комплексі із такими клінічними маркерами як КНС, КБС-КНС (коефіцієнти регресії β=0,210; 0,765; 0,365, p<0,001).

Отримані нами результати щодо вмісту BDNF в сироватці крові у практично здорових осіб та хворих на РА з ФМ в українській популяції не суперечать даним літератури. В роботі S.A. Zanette et al. (2014) показано, що у хворих на первинну ФМ вміст BDNF в сироватці крові становив 43,37 (30,03-69,99) нг/мл і обернено корелював з порогом больової чутливості [Zanette et al., 2014]. Підвищення вмісту BDNF в сироватці крові хворих на ФМ не залежало від статі, віку, тривалості захворювання, проявів депресії та лікування антидепресантами [Laske et al., 2007]. 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 [Klein et al., 2012]. Посилення периферичної продукції BDNF в умовах запального процесу може мати певний внесок у розвиток синдрому центральної сенситизації при РА, однак це питання потребує окремого вивчення. Результати наших досліджень підтвердили відсутність зв'язку ІЛ-1β з фібриналітичними феноменами, що відзначалось і раніше [Kosek et al., 2015]. Існують дані, що ІЛ-1β одночасно підвищує активність повільних ноціцепторних С-волокон і при цьому пригнічує активність швидких ноціцепторних Аδ-волокон, тому підвищення його продукції не спричиняє розвитку механічної гіпералгезії [Ebbinghaus et al., 2012].

Отже, нами вперше показано, що підвищення рівня BDNF в сироватці крові у хворих на РА тісно асоціюється із симптомами ФМ і має достовірне діагностичне та прогностичне значення. В той же час, вміст ІЛ-1β в сироватці крові корелює з активністю запального процесу і є незалежним лабораторним предиктором активності

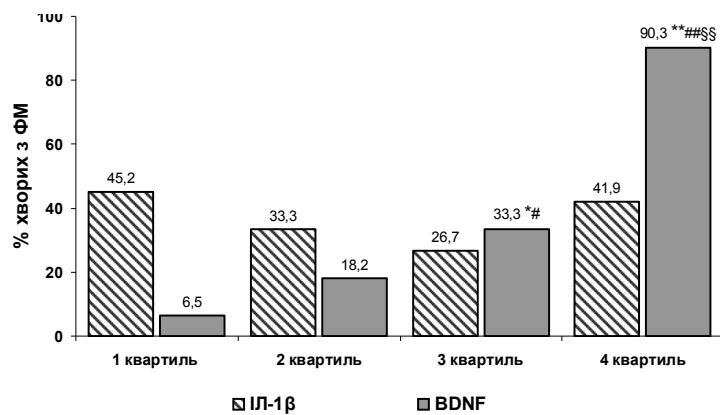


Рис. 1. Частота ФМ у хворих на РА залежно від рівня BDNF та ІЛ-1β в сироватці крові.

Примітки: * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,001$ відносно квартилю 1; # - $p < 0,05$ та ## - $p < 0,001$ відносно квартилю 2; § - $p < 0,05$ та §§ - $p < 0,01$ відносно квартилю 3.

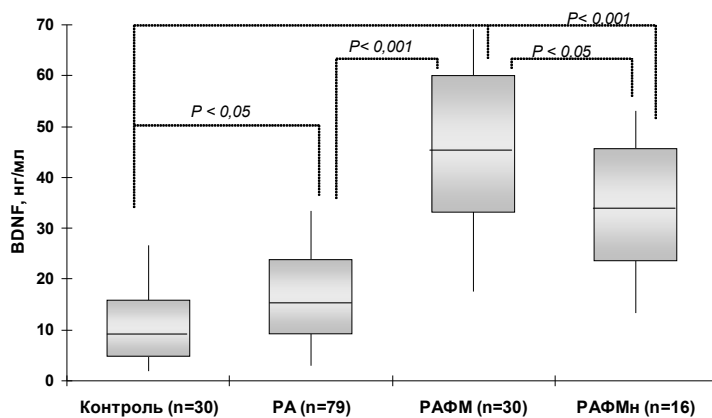


Рис. 2. Процентильний розподіл вмісту BDNF в сироватці крові у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією.

Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P25 та P75, лінії за межами боксів - P5 та P95, лінія у середині боксів - медіана.

Список літератури

Коляденко С. В. Мелатоніновий профіль і рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на фіброміалгію / С. В. Коляденко, М. А. Станіславчук // Укр. реumatол. журн. - 2006. - № 1 (23). - С. 65-69.

A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis / N. Joharatnam, D. F. McWilliams, D. Wilson [et al.] // Arthritis Res. Ther. - 2015. - Vol. 17, № 1. - P. 11.

Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score / D. Aletaha, V. P. Nell, T. Stamm [et al.] // Arthritis Res. Ther. - 2005. - Vol. 7. - R796-R806.

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, J. C. Brenol, M. Bredemeier [et al.] // Arthritis. Rheum. - 2009. - Vol. 61, № 6. - P. 794-800.

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.

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. - Режим доступу: <http://www.hqlo.com/content/1/1/20>

Clinical value of serum neuroplasticity mediators in identifying the central

sensitivity syndrome in patients with chronic pain with and without structural pathology / A. Deitos, J. A. Dussan-Sarria, A. de Souza [et al.] // Clin. J. Pain. - 2014. - Dec 30. - Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25551477>

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

Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain- interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1β in rheumatoid arthritis / E. Kosek, R. Altawil, D. Kadetoff [et al.] // J. Neuroimmunol. - 2015. - Vol. 280. - P. 49-55.

захворювання у хворих на РА, асоційований з ФМ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на РА рівні BDNF та ІЛ-1β в сироватці крові є вищими в 2,26 та 1,95 рази, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,001$). Підвищення вмісту BDNF тісно асоціюється із маркерами ФМ - кількістю позитивних ЧТ, індексом поширеності болю, психологічними розладами ($r = 0,60; 0,63; 0,56, p < 0,01$) і не корелює з активністю запального процесу.

2. За умов коморбідності РА з ФМ незалежним предиктором підвищення активності захворювання є вміст ІЛ-1β в сироватці крові ($\beta = 0,210$). Вміст інтерлейкіну-1β прямо корелює із маркерами активності запального процесу ($r > 0,45, p < 0,01$) і не корелює з маркерами фіброміалгії.

3. Визначення вмісту BDNF в сироватці крові є доцільним для підвищення ефективності діагностики ФМ та вибору лікувальної тактики у хворих на РА з виразним больовим синдромом. Високий рівень BDNF (> 30 нг/мл) є маркером центральної сенситизації у хворих на РА із чутливістю 71,7% та специфічністю 88,6%. Для моніторингу активності захворювання у хворих на РА поєднаний з ФМ доцільно оцінювати вміст ІЛ-1β в сироватці крові.

Встановлення молекулярних механізмів центральної сенситизації за умов РА може сприяти підвищенню ефективності діагностики та контролю за перебігом захворювання у хворих на РА, асоційований з ФМ, і є перспективним напрямком подальших досліджень.

- Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia / F. Wolfe, D. J. Clauw, M. A. Fitzcharles [et al.] // J. Rheumatol. - 2011. - Vol. 38, № 6. - P. 1113-1122.
- Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia / S. A. Zanette, J. A. Dussan-Sarria, A. Souza [et al.] // Mol. Pain. - 2014. - Vol. 10. - P. 46. - doi: 10.1186/1744-8069-10-46.
- Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants / C. Laske, E. Stransky, G. W. Eschweiler [et al.] // J. Psychiatr. Res. - 2007. - Vol. 41, № 7. - P. 600-605.
- Latremoliere A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C. J. Woolf // J. Pain. - 2009. - Vol. 10, № 9. - P. 895-926.
- Lee Y. C. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia / Y. C. Lee, N. J. Nassikas, D. J. Clauw // Arthritis Res. Ther. - 2011. - Vol. 13, № 2. - P.211. doi: 10.1186/ar3306.
- Lu B. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction / B. Lu, G. Nagappan, Y. Lu // Handb. Exp. Pharmacol. - 2014. - Vol. 220. - P. 223-250.
- Milligan E. D. Pathological and protective roles of glia in chronic pain / E. D. Milligan, L. R. Watkins // Nat. Rev. Neurosci. - 2009. - Vol. 10, № 1. - P. 23-36.
- Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M.L.L. Prevo, M.A. van't Hof, H. H. Kuper [et al.] // Arthritis Rheum. - № 38. - P. 44-8.
- Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silmanet [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2010. - № 69. - P. 1580-1588.
- The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee / F. L. Wolfe, H. A. Smythe, M. B. Yunus [et al.] // Arthritis Rheum. - 1990. - Vol. 33, № 2. - P. 160-72.
- 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. - Vol. 64, № 12. - P. 3897-38907.
- Ulleyler N. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome / N. Ulleyler, W. Hluser, C. Sommer // BMC Musculoskelet. Disord. - 2011. - Vol. 12. - P. 245. doi: 10.1186/1471-2474-12-245.
- Woolf C. J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain / C. J. Woolf // Pain. - 2011. - Vol. 152, Suppl. 3. - P. 2-15.
- Yunus M. B. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions / M. B. Yunus // Pain Res. Treat. - 2012. - Vol. 2012. - P. 584-573.

Перебетюк Л.С., Станіславчук Н.А., Заїчко Н.В., Остапчук Е.И.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: СВЯЗЬ С ФИБРОМИАЛГИЕЙ

Резюме. Проведена оцінка діагностичного і прогностичного значення мозгового нейротрофічного фактора (BDNF) і інтерлейкіна-1 β (ИЛ-1 β) у больових ревматоїдним артритом (РА) при коморбидності з фіброміалгією (ФМ). Установлено, що у больових РА рівні BDNF і ИЛ-1 β в сировотці крові вище в 2,26 і 1,95 рази, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,001$). Підвищення рівня BDNF асоціюється з маркерами ФМ - кількістю чутливих точок (ЧТ), індексом розповсющеності болю, психологічними порушеннями ($p < 0,01$) і не пов'язано з активністю запального процесу. Високий сировоточний рівень BDNF (> 30 нг/мл) являється маркером центральної сенситизації у больових РА з чутливістю 71,7% і специфічністю 88,6%. Високий рівень ИЛ-1 β в сировотці крові являється предиктором підвищення активності РА при коморбидності з ФМ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фибромиалгия, центральная сенситизация, мозговой нейротрофический фактор, интерлейкин-1 β .

Perebetyuk L.S., Stanislavchuck M.A., Zaichko N.V., Ostapchuk O.I.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND INTERLEUKIN-1 β IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATION TO FIBROMYALGIA

Summary. It was evaluated diagnostic and prognostic value of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and interleukin-1 β (IL-1 β) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in case of comorbidity with fibromyalgia (FM). It was found that the levels of BDNF and IL-1 β in serum were above 2.26 and 1.95 times higher in RA patients than in healthy individuals ($p < 0,001$). Increased BDNF associated with FM markers - number of tender points, pain prevalence, psychological disturbances ($p < 0,01$), and was not related to the activity of the inflammatory process. High serum levels of BDNF (> 30 ng / mL) is a marker of central sensitization in patients with RA with a sensitivity of 71,7% and a specificity of 88,6%. High level of IL-1 β in the serum is an independent predictor of increased activity at the comorbidity RA with FM.

Key words: rheumatoid arthritis, fibromyalgia, central sensitization, brain-derived neurotrophic factor, interleukin-1 β .

Рецензент - д.мед.н., проф. Шевчук С.В.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2015 р.

Перебетюк Лариса Степанівна - асистент кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 050 906-03-61; perebetyuk812@ukr.net

Станіславчук Микола Адамович - д.мед.н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 050 698-66-84; mstanislav53@yahoo.com

Заїчко Наталія Валентинівна - д.мед.н., доц., зав. кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; nzaichko@mail.ru

Остапчук Олена Іванівна - к.мед.н., доц. кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 093 056-65-88