

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БОМБЕЛА ВІТАЛІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК: 616.72-002.77-07-08-036.1

ДИСЕРТАЦІЯ
**ЦЕНТРАЛЬНА СЕНСИТИЗАЦІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ
АРТРИТ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Бомбела В.О.

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2025

АНОТАЦІЯ

Бомбела В.О. Центральна сенситизація у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2025.

У дисертаційній роботі запропоновано новий підхід до вирішення актуальної задачі сучасної ревматології - підвищення ефективності діагностики РА, за умови наявності ЦС.

На підставі результатів комплексного дослідження, що включало соціально-демографічні, клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи, було досягнуто низку науково обґрунтованих результатів: проведено переклад, крос-культуральну адаптацію та валідизацію україномовної версії анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory - CSI) для оцінки ЦС у пацієнтів з РА; визначено поширеність ЦС у хворих на РА; встановлено особливості клінічного перебігу, функціональної здатності та стану здоров'я хворих на РА залежно від наявності ЦС; виявлено зв'язки між показниками CSI та хворобо-специфічними показниками РА; визначено рівень пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) у плазмі крові пацієнтів з РА залежно від наявності ЦС; проаналізовано взаємозв'язки між рівнем CGRP та показниками клінічної активності РА, функціональної здатності та загального стану здоров'я пацієнтів; оцінено ефективність стандартної терапії РА залежно від наявності ЦС та рівня CGRP; визначено роль ЦС та CGRP як потенційних маркерів тяжкості перебігу РА та предикторів резистентності до лікування.

У дослідженні взяли участь 168 пацієнтів зі встановленим діагнозом РА відповідно до класифікаційних критеріїв ACR/EULAR (2010), які проходили лікування у КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» в період з 2021 по 2024 роки.

Протоколи дослідження були схвалені комітетом з питань етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 9 від 20.10.2021 р. та протокол № 4 від 23.04.2025 р.). Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

У рамках дослідження було здійснено переклад, крос-культуральну адаптацію та валідизацію україномовної версії анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory - CSI). Високу надійність інструменту підтверджено результатами оцінки внутрішньої узгодженості: значення коефіцієнта альфа-Кронбаха склало 0,914, що свідчить про високу внутрішню узгодженість анкети. Додатково було проведено аналіз внутрішньокласового коефіцієнта кореляції (ВКК), який становив 0,914 (95% довірчий інтервал: 0,883–0,940), що також підтверджує надійність інструменту.

Надійність повторного тестування (відтворюваність) було перевірено за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. Виявлено тісний позитивний зв'язок між результатами першого та повторного тестувань ($r = 0,976$, $p < 0,01$).

Усі обстежені були поділені на дві групи на підставі результатів за анкетною CSI: «без ЦС» (значення CSI < 40 балів) - 106 пацієнтів та «з ЦС» (значення CSI ≥ 40 балів) - 62 пацієнти. Загалом по групі середній показник за анкетною CSI у хворих на РА склав $32,8 \pm 16,45$ балів. У хворих на РА з ЦС середній бал за анкетною CSI становив $50,63 \pm 7,96$, що було статистично достовірно вищим, ніж у пацієнтів без ЦС - $22,37 \pm 9,81$ ($p < 0,01$). Крім того, показники CSI у обох груп достовірно відрізнялися від значень контрольної групи, в якій середнє значення складало $13,6 \pm 10,65$ ($p < 0,01$). Поширеність ЦС у пацієнтів з РА була на рівні 36,9 %.

Аналіз клініко-демографічних характеристик обстежених хворих на РА засвідчив наявність статистично достовірних відмінностей залежно від наявності ЦС. Середній вік усіх пацієнтів становив $53,21 \pm 13,05$ років, проте у групі з ЦС цей показник був вищим - $57,75 \pm 11,13$ проти $50,71 \pm 13,4$ років у пацієнтів без ЦС ($p < 0,01$). Встановлено, що тривалість захворювання у хворих із ЦС була майже вдвічі більшою - $12,42 \pm 9,42$ років, у той час як у пацієнтів без ЦС - $6,6 \pm 6,11$ років ($p < 0,01$).

Переважає більшість пацієнтів мали серопозитивний РА - 64,9 %, тоді як серонегативна форма РА була виявлена у 35,1 % випадків. При цьому у групі з ЦС частка серопозитивних пацієнтів була достовірно вищою - 79,0 % порівняно з 56,6 % у групі без ЦС ($p < 0,01$).

Виявлено, що серед усіх обстежених найчастіше діагностувалась II рентгенологічна стадія, яка спостерігалася у 48,2 % випадків. У хворих без ЦС переважали ранні стадії - I та II, тоді як у пацієнтів із ЦС частіше виявлялися більш пізні (III та IV) рентгенологічні стадії. Зокрема, I стадія була характерною лише для 6,4 % хворих із ЦС (проти 32,1 % без ЦС; $p < 0,01$), тоді як III і IV стадії частіше реєструвалися саме в групі з ЦС - 35,5 % і 11,3 %, відповідно, що значуще перевищувало частоту цих стадій у пацієнтів без ЦС (14,1 % і 4,7 %).

Встановлено, що пацієнти із РА без ЦС у 6,85 разів мають вищу ймовірність перебувати на I рентгенологічній стадії захворювання порівняно з тими, у кого виявлено ЦС [95% довірчий інтервал: 2,3–20,4; $p = 0,0006$]. Наявність ЦС асоціюється у 3,34 разів вищим ризиком прогресування до III рентгенологічної стадії [95% ДІ: 1,57–7,09; $p = 0,0017$]. Щодо IV стадії, у пацієнтів із ЦС спостерігалася тенденція до її більш частого виявлення - ризик був підвищений у 2,57 разів, однак ця різниця не була статистично значущою [95% ДІ: 0,78–8,48; $p = 0,1210$].

Виявлено, що пацієнти з ЦС демонстрували гірші клінічні показники та більш тяжкий перебіг захворювання.

Так, у хворих із ЦС КБС була значно вищою ($15,15 \pm 4,89$), ніж у пацієнтів без ЦС - $9,97 \pm 4,73$ ($p < 0,01$). Також, у хворих із ЦС відмічалась суттєво вища КПС - $8,37 \pm 3,12$, що суттєво перевищувало значення у групі без ЦС - $5,64 \pm 3,23$ ($p < 0,01$).

Пацієнти з ЦС характеризувались вищими значеннями ШОЕ порівняно з хворими без ЦС: $30,08 \pm 13,73$ проти $22,5 \pm 15,26$, $p < 0,01$.

У хворих з ЦС виявлено значуще ($p < 0,01$) вищі індекси активності РА, ніж у пацієнтів без ЦС: SDAI - $38,34 \pm 9,37$ проти $27,53 \pm 9,6$; CDAI - $37,56 \pm 8,99$ проти $26,76 \pm 9,0$; DAS-28 - $6,27 \pm 0,78$ проти $5,11 \pm 1,03$.

ЦС у пацієнтів із РА зумовлює у понад 10 разів вищу ймовірність до високої активності захворювання порівняно з групою хворих без ЦС: ВШ - 10,98 [95 % ДІ: 4,08–29,55; $p < 0,01$].

Встановлено, що ЦС у хворих на РА зумовлює значні обмеження функціональних можливостей (HAQ - $1,79 \pm 0,58$ проти $0,86 \pm 0,57$ у пацієнтів без ЦС, $p < 0,01$). Крім того, пацієнти з ЦС мають у 2,7 разів вищу ймовірність розвитку помірних функціональних порушень за HAQ, ніж хворі без ЦС: ВШ – 2,69 [95% довірчий інтервал: 1,41 – 5,13] ($p = 0,0028$) і у 26,6 разів вищий ризик мати важкі функціональні порушення – ВШ: 26,63 [95 % довірчий інтервал: 5,97 – 118,74] ($p < 0,01$).

У хворих на РА із ЦС відмічалися суттєво ($p < 0,01$) гірші показники загального стану здоров'я як за суб'єктивною оцінкою пацієнтів ($7,58 \pm 1,05$ проти $5,93 \pm 1,42$), так і за клінічною оцінкою лікаря ($6,4 \pm 1,09$ проти $5,18 \pm 1,2$).

Кореляційний аналіз засвідчив наявність значущих ($p < 0,01$) асоціативних зв'язків ЦС з активністю РА, функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів: DAS-28 ($r = 0,618$), CDAI ($r = 0,584$), SDAI ($r = 0,578$), HAQ ($r = 0,718$), ВАШ-п ($r = 0,628$) і ВАШ-л ($r = 0,562$).

У ході дослідження було визначено вміст CGRP у плазмі крові хворих на РА, який становив $84,7 \pm 32,8$ пг/мл. Однак у хворих з ЦС рівень CGRP був

суттєво вищим порівняно з групою без ЦС: $101,3 \pm 35,4$ пг/мл проти $74,3 \pm 26,4$ пг/мл відповідно ($p < 0,01$).

У хворих з ЦС виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем CGRP та віком пацієнтів ($r = 0,32$; $p < 0,01$), тривалістю РА ($r = 0,327$; $p < 0,01$), активністю захворювання за CDAI ($r = 0,54$; $p < 0,01$), SDAI ($r = 0,531$; $p < 0,01$), DAS-28 ($r = 0,653$, $p < 0,01$), значенням ШОЕ ($r = 0,514$; $p < 0,01$), оцінкою загального стану здоров'я за ВАШ-п та ВАШ-л ($r = 0,375$ і $r = 0,39$ відповідно; $p < 0,01$) та функціональним станом за HAQ ($r = 0,433$; $p < 0,01$).

Встановлено, що у пацієнтів із рівнем CGRP вище медіани ($79,9$ пг/мл) спостерігалася достовірно ($p < 0,01$) вища активність РА: DAS-28 був на рівні $6,4 \pm 0,7$ проти $5,6 \pm 0,8$ у групі з рівнем CGRP нижче медіани. Аналогічна тенденція відзначалась для CDAI ($37,9 \pm 7,8$ проти $31,3 \pm 8,9$) і SDAI ($38,9 \pm 8,4$ проти $31,9 \pm 9,3$), та показників ШОЕ - $35,4 \pm 15,7$ мм/год порівняно з $24,1 \pm 12,8$ мм/год. Також пацієнти з РА, у яких рівень CGRP перевищував значення медіани характеризувались гіршими показниками функціональних можливостей за HAQ ($1,7 \pm 0,7$ проти $1,2 \pm 0,7$ балів, $p < 0,01$) та загального стану здоров'я за ВАШ-п і ВАШ-л ($7,5 \pm 1,2$ проти $6,6 \pm 1,5$ балів, $p < 0,01$ та $6,3 \pm 1,2$ проти $5,7 \pm 1,2$ балів, $p < 0,05$ відповідно).

Виявлено, що пацієнти з РА та рівнем CGRP вище медіани мають більш ніж у 4 рази вищі шанси мати наявність ЦС: ВШ – $4,7$; 95% ДІ: $1,82 - 11,98$, $p < 0,01$, а показник CGRP на рівні $140,7$ пг/мл і вище може вказувати на наявність даного феномену у таких пацієнтів із чутливістю $76,5\%$ і специфічністю $42,8\%$.

У ході аналізу хворобо-специфічних показників було встановлено, що у хворих на РА з ЦС і рівнем CGRP вище медіанного значення спостерігався найгірший клінічний профіль: ШОЕ становила $39,0 \pm 14,7$ мм/год - найвищий показник серед досліджуваних груп ($p < 0,01$ порівняно з пацієнтами з ЦС і нижчим рівнем CGRP), DAS28 - $6,7 \pm 0,6$ балів ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ порівняно з іншими групами), SDAI - $42,1 \pm 8,5$ балів, CDAI - $41,1 \pm 8,1$ балів ($p < 0,01$ в обох

випадках). ВАШ-п та ВАШ-л відповідно становили $7,7 \pm 1,2$ та $6,7 \pm 1,2$ балів ($p < 0,01$). Ця ж підгрупа продемонструвала й найбільш обтяжений рівень функціональних можливостей за HAQ - $1,9 \pm 0,6$ балів ($p < 0,01$).

Аналіз результатів 12-тижневої стандартної терапії показав нижчу її ефективність у пацієнтів із РА та ЦС: показники активності захворювання, загального стану здоров'я та функціональних можливостей залишалися гіршими порівняно з хворими без ЦС. Так, у пацієнтів без ЦС КБС зменшилася з $10,22 \pm 4,37$ до $6,84 \pm 2,86$, КПС - з $5,69 \pm 3,17$ до $3,15 \pm 1,75$ ($p < 0,01$ у обох випадках). У пацієнтів із ЦС також відзначено поліпшення (КБС: $9,06 \pm 2,56$; КПС: $4,54 \pm 1,74$; $p < 0,01$ порівняно з вихідними значеннями), проте суглобовий синдром залишався більш вираженим.

Також виявлено, що після 12 тижнів лікування у хворих на РА з ЦС всі показники активності захворювання залишалися статистично вищими порівняно з пацієнтами без ЦС: рівень ШОЕ становив $20,1 \pm 5,54$ мм/год у групі з ЦС проти $14,53 \pm 7,51$ мм/год у групі без ЦС ($p < 0,01$); DAS-28 $-5,1 \pm 0,49$ проти $4,47 \pm 0,91$ балів ($p < 0,01$); SDAI $-26,8 \pm 6,74$ порівняно з $21,1 \pm 7,26$ балів ($p < 0,01$); CDAI $-26,54 \pm 6,49$ проти $20,6 \pm 6,54$ балів ($p < 0,01$). Суб'єктивна оцінка стану здоров'я пацієнтами (ВАШ-п) також залишалась вищою у групі з ЦС - $6,44 \pm 1,09$ балів, тоді як у пацієнтів без ЦС вона складала $5,5 \pm 1,41$ балів ($p < 0,01$). Аналогічна тенденція простежувалась за оцінкою лікаря (ВАШ-л): $5,5 \pm 0,99$ проти $4,68 \pm 1,02$ балів ($p < 0,01$). Показники функціональної здатності за HAQ залишалися вищими у пацієнтів із ЦС - $1,3 \pm 0,44$ балів проти $0,76 \pm 0,52$ балів у групі без ЦС ($p < 0,01$).

Встановлено, що через 12 тижнів лікування в групі без ЦС спостерігалось значне зростання частки пацієнтів із низькою активністю РА (9,5 % проти 0 %, $p < 0,05$), а також зменшення кількості пацієнтів із високою активністю (25,6 % проти 47,9 %, $p < 0,05$). Водночас, у групі хворих із ЦС зросла частка осіб із помірною активністю РА з 6,3 % до 52,1 %. За розрахунком ВШ доведено, що ЦС

у хворих на РА є фактором збереження високої активності захворювання за індексом DAS-28 після завершення 12-тижневої стандартної терапії (ВШ = 2,7; 95% ДІ: 1,23 – 5,75; $p < 0,05$).

За результатами оцінки ефективності лікування відповідно до критеріїв ACR20/50/70 було встановлено, що після 12 тижнів терапії 63,1 % пацієнтів відповідали критеріям ACR20, 29,5 % - ACR50, і лише 3,3 % - ACR70. При цьому серед пацієнтів без ЦС відповідь за ACR20 спостерігалася у 68,9 % (51 особа), за ACR50 - у 33,8 % (25 осіб), а за ACR70 - у 5,4 % (4 особи). Натомість у групі з наявною ЦС відповідь за ACR20 була зафіксована у 54,2 % (26 осіб), за ACR50 - у 22,9 % (11 осіб), тоді як респондентів за критеріями ACR70 у цій групі взагалі не виявлено.

Аналіз ефективності лікування залежно від виразності ЦС виявив, що у пацієнтів із менш вираженою ЦС (субклінічна, легка та помірна форми) частота досягнення терапевтичної відповіді становила 72,7 % за критерієм ACR20 та 35,4 % за ACR50. Натомість у хворих із тяжкими (важка та екстремальна) формами ЦС відповідь спостерігалася лише у 21,7 % за ACR20 та у 4,3 % за ACR50 ($p < 0,01$). Слід зазначити, що жоден пацієнт із важкою чи екстремальною ЦС не досяг критеріїв ACR70.

Встановлено суттєву різницю між групами за початковими показниками анкети CSI та ефективністю лікування. До початку терапії середній бал CSI у пацієнтів без ЦС становив $19,92 \pm 9,02$, тоді як у пацієнтів із ЦС - $51,5 \pm 7,91$ ($p < 0,01$). Після 12 тижнів лікування спостерігалася зниження показників CSI до $15,84 \pm 6,87$ у групі без ЦС та до $45,92 \pm 5,7$ у групі з ЦС. Тобто, незважаючи на певне покращення, у пацієнтів із ЦС рівень сенситизації залишався значно вищим, що вказує на обмежену ефективність стандартної терапії в цій категорії.

Важливим доповненням до отриманих результатів стали дані щодо впливу рівня CGRP на ефективність терапії у хворих на РА за умов ЦС. Встановлено, що наявність ЦС у поєднанні з підвищеним рівнем CGRP асоціюється з більш

тяжким перебігом захворювання, вищими показниками активності захворювання, погіршенням функціонального стану та загального здоров'я пацієнтів. У групі хворих із ЦС і рівнем CGRP вище медіани ШОЕ до лікування становила $39,0 \pm 14,7$ мм/год, після лікування - $32,4 \pm 12,6$ мм/год, що залишалося вищим порівняно з іншими підгрупами. Індекс DAS28 у цій групі знизився незначно - з $6,7 \pm 0,6$ до $6,3 \pm 0,9$ балів. Аналогічні результати отримано за SDAI ($42,1 \pm 8,5$ до лікування і $38,0 \pm 10,2$ після) та CDAI ($41,1 \pm 8,1$ і $37,4 \pm 10,3$ балів відповідно), що суттєво перевищували показники інших груп. Суб'єктивна оцінка загального стану здоров'я також була гіршою у пацієнтів із ЦС і високим рівнем CGRP: ВАШ-п становила $7,7 \pm 1,2$ балів до лікування і $7,4 \pm 1,4$ після, тоді як оцінки в інших групах були нижчими. За результатами HAQ функціональні порушення у цій підгрупі були на рівні $1,9 \pm 0,6$ балів до лікування та $1,8 \pm 0,5$ після, що свідчить про мінімальну позитивну динаміку.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше встановлено поширеність ЦС у хворих на РА в українській когорті хворих, і засвідчено, що у 36,9 % пацієнтів наявні ознаки ЦС за даними анкети CSI.

На основі комплексного аналізу встановлено, що наявність ЦС у хворих на РА пов'язана з вищою активністю захворювання (за індексами DAS-28, SDAI, CDAI), гіршими функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів (за HAQ, ВАШ-п та ВАШ-л). Доведено статистично значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,01$) між виразністю ЦС за CSI та показниками HAQ ($r_{\text{Pearson}} = 0,718$), DAS-28 ($r_{\text{Pearson}} = 0,618$), CDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,584$), SDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,578$), ВАШ-п ($r_{\text{Pearson}} = 0,628$) і ВАШ-л ($r_{\text{Pearson}} = 0,562$).

Вперше визначено рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів із РА за наявності ЦС. Виявлено вищі показники рівня CGRP у хворих на РА за наявності ЦС ($101,3 \pm 35,4$ пг/мл проти $74,3 \pm 26,4$ пг/мл ($p < 0,01$)). У пацієнтів із РА із наявною ЦС та підвищеними рівнями CGRP встановлено асоціативні зв'язки з вищою

активністю захворювання (ШОЕ, DAS-28, ВАШ, HAQ), обмеженими функціональними можливостями та гіршою оцінкою загального стану здоров'я. Це дозволяє припустити, що підвищений рівень CGRP за наявності ЦС спричиняє посилення запалення та порушення механізмів больової регуляції, що в підсумку зумовлює гіршу клінічну маніфестацію РА.

Уперше проведено аналіз ефективності лікування РА з урахуванням ЦС та рівня CGRP. Встановлено, що наявність ЦС знижує ефективність стандартної терапії: через 12 тижнів лікування показники активності РА, функціональних можливостей та загального стану здоров'я у пацієнтів із ЦС залишалися значно гіршими порівняно з тими, хто не мав ознак ЦС, що вказує на тяжкий перебіг захворювання в цій категорії хворих. Це підкреслює необхідність врахування ЦС, зокрема її виразності, при виборі оптимальної терапевтичної тактики. Особливої уваги потребують пацієнти з тяжкою або вираженою ЦС, оскільки вони демонструють суттєво нижчу відповідь на лікування: майже 80 % таких пацієнтів не досягають ефекту за критерієм ACR-20, а у 95,7 % випадків не спостерігається клінічно значущого покращення за критерієм ACR-50. Пацієнти з високими показниками CSI у 3,3 рази рідше досягають ACR-20 (21,7 % проти 72,7 %) і у 8 разів рідше відповідають критеріям ACR-50 (4,3 % проти 35,4 %) порівняно з тими, у кого рівень ЦС є менш вираженим.

У дослідженні встановлено нові дані щодо прогностичного значення ЦС та рівня CGRP як чинників, що впливають на резистентність до терапії у хворих на РА. Показано, що ЦС асоціюється з гіршою клінічною маніфестацією захворювання, зниженням функціональних можливостей і загального стану здоров'я пацієнтів. Феномен ЦС розглядається як предиктор недостатньої ефективності лікування у таких пацієнтів. Крім того, підвищений рівень CGRP у хворих на РА та наявною ЦС є предиктором тяжкого перебігу захворювання та менш сприятливої відповіді на лікування, що робить його потенційним маркером активності й прогнозу хвороби.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці більш ефективних методів діагностики РА з урахуванням клінічних та лабораторних показників.

Було проведено переклад, валідизацію та крос-культуральну адаптацію анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory). Запровадження україномовної версії цього інструменту в клінічну практику забезпечує ідентифікацію ознак ЦС та покращує розуміння патогенезу больового синдрому у хворих на РА. Отримані результати підтвердили високу надійність та валідність україномовної версії анкети CSI. Зважаючи на це, анкету CSI можна рекомендувати для використання як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці з метою виявлення ЦС у пацієнтів з РА в українській популяції.

Встановлення ЦС, як предиктора гіршого клінічного перебігу РА, функціональних можливостей та загального стану здоров'я дозволяє виокремити пацієнтів із РА та ЦС в окрему групу для більш детального обстеження і лікування, що створює умови для персоніфікації лікувально-реабілітаційних заходів у цій когорті хворих.

Визначення ролі CGRP у клініко-патогенетичних механізмах РА дозволило вдосконалити та персоніфікувати підходи до прогнозування перебігу захворювання та оцінки ефективності терапії з урахуванням феномену ЦС. Зокрема, наявність підвищеного рівня CGRP у пацієнтів з РА та супутньою ЦС має важливе практичне значення, оскільки дозволяє прогнозувати тяжкий перебіг захворювання та ймовірну резистентність до лікування, що дає змогу індивідуалізувати терапевтичну тактику та покращити результати лікування.

Ключові слова: Central Sensitisation Inventory, больовий синдром, ревматоїдний артрит, центральна сенситизація, біль, запалення, остеоартрит, спондилоартрит, фіброміалгія, клінічне значення, ноципластичний біль, функціональні порушення, якість життя, treatment.

ANNOTATION

Bombela V.O. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: clinical and pathogenetic significance. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine.
– National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2025.

The dissertation proposes a new approach to solving the urgent problem of modern rheumatology - increasing the efficiency of RA diagnostics, provided that there is a CS.

Based on the results of a comprehensive study that included socio-demographic, clinical, laboratory, instrumental and statistical methods, a number of scientifically substantiated results were achieved: the translation, cross-cultural adaptation and validation of the Ukrainian version of the Central Sensitization Inventory (CSI) for assessing CS in RA patients was carried out; the prevalence of CS in RA patients was determined; the features of the clinical course, functional ability and health status of RA patients were established depending on the presence of CS; the relationships between CSI indicators and disease-specific RA indicators were identified; the level of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the blood plasma of RA patients was determined depending on the presence of CS; the relationships between the level of CGRP and indicators of clinical activity of RA, functional ability and general health status of patients were analyzed; the effectiveness of standard RA therapy was assessed depending on the presence of CS and the level of CGRP; The role of CS and CGRP as potential markers of RA severity and predictors of treatment resistance has been identified.

The study involved 168 patients with a diagnosis of RA according to the ACR/EULAR (2010) classification criteria who were treated at the Communal nonprofit enterprise "Vinnytsya regional Clinical Hospital named after. N.I. Pirogov Vinnytsia Regional Council" in the period from 2021 to 2024..

The study protocols were approved by the Ethics Committee of Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov (protocol No. 9 dated 20.10.2021 and protocol No. 4 dated 23.04.2025). All participants provided written informed consent to participate in the study.

The study included translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Ukrainian version of the Central Sensitization Inventory (CSI). The high reliability of the CSI was confirmed by the results of the internal consistency assessment: the Cronbach's alpha coefficient was 0.914, indicating high internal consistency of the questionnaire. Additionally, an analysis of the intraclass correlation coefficient (ICC) was conducted, which was 0.914 (95 % confidence interval: 0.883 – 0.940), which also confirms the reliability of the CSI..

Test-retest reliability (reproducibility) was tested using Spearman's correlation coefficient. A strong positive correlation was found between the results of the first and second tests ($r = 0.976$, $p < 0.01$).

All subjects were divided into two groups based on the results of the CSI questionnaire: “without CS” (CSI value < 40 points) - 106 patients and “with CS” (CSI value ≥ 40 points) - 62 patients. Overall, the average score of the CSI questionnaire in RA patients in the group was 32.8 ± 16.45 points. In RA patients with CS, the average score of the CSI questionnaire was 50.63 ± 7.96 , which was statistically significantly higher than in patients without CS - 22.37 ± 9.81 ($p < 0.01$). In addition, the CSI indicators in both groups were significantly different from the values of the control group, in which the average value was 13.6 ± 10.65 ($p < 0.01$). The prevalence of CS in RA patients was 36.9 %.

Analysis of the clinical and demographic characteristics of the examined RA patients showed statistically significant differences depending on the presence of CS. The average age of all patients was 53.21 ± 13.05 years, but in the group with CS this indicator was higher - 57.75 ± 11.13 versus 50.71 ± 13.4 years in patients without CS ($p < 0.01$). It was found that the duration of the disease in patients with CS was almost

twice as long - 12.42 ± 9.42 years, while in patients without CS - 6.6 ± 6.11 years ($p < 0.01$).

The vast majority of patients had seropositive RA - 64.9 %, while seronegative RA was detected in 35.1 % of cases. At the same time, in the group with CS, the proportion of seropositive patients was significantly higher - 79.0% compared to 56.6% in the group without CS ($p < 0.01$).

It was found that among all examined, the most frequently diagnosed radiological stage was II, which was observed in 48.2 % of cases. In patients without CS, early stages - I and II - prevailed, while in patients with CS, later (III and IV) radiological stages were more often detected. In particular, stage I was characteristic of only 6.4 % of patients with CS (versus 32.1 % without CS; $p < 0.01$), while stages III and IV were more often registered in the group with CS - 35.5 % and 11.3 %, respectively, which significantly exceeded the frequency of these stages in patients without CS (14.1 % and 4.7 %).

It was found that patients with RA without CS were 6.85 times more likely to be in radiological stage I of the disease compared to those with CS [95 % confidence interval: 2.3 – 20.4; $p = 0.0006$]. The presence of CS was associated with a 3.34 times higher risk of progression to radiological stage III [95 % CI: 1.57 – 7.09; $p = 0.0017$]. Regarding stage IV, patients with CS had a tendency to have it more frequently - the risk was increased by 2.57 times, however, this difference was not statistically significant [95 % CI: 0.78 – 8.48; $p = 0.1210$].

It was found that patients with CS demonstrated worse clinical outcomes and a more severe course of the disease..

In patients with CS, the TJC was significantly higher (15.15 ± 4.89) than in patients without CS - 9.97 ± 4.73 ($p < 0.01$). Also, in patients with CS, a significantly higher SJC was noted - 8.37 ± 3.12 , which significantly exceeded the value in the group without CS - 5.64 ± 3.23 ($p < 0.01$).

Patients with CS were characterized by higher ESR values compared to patients without CS: 30.08 ± 13.73 versus 22.5 ± 15.26 , $p < 0,01$.

Patients with CS had significantly ($p < 0.01$) higher RA activity indices than patients without CS: SDAI - 38.34 ± 9.37 vs. 27.53 ± 9.6 ; CDAI - 37.56 ± 8.99 vs. 26.76 ± 9.0 ; DAS-28 - 6.27 ± 0.78 vs. 5.11 ± 1.03 .

CS in patients with RA causes more than 10 times higher probability of high disease activity compared to the group of patients without CS: OR - 10.98 [95 % CI: 4.08 – 29.55; $p < 0.01$].

It was found that CS in RA patients causes significant functional limitations (HAQ - 1.79 ± 0.58 versus 0.86 ± 0.57 in patients without CS, $p < 0.01$). In addition, patients with CS have a 2.7 times higher probability of developing moderate functional impairment according to HAQ than patients without CS: OR - 2.69 [95% confidence interval: 1.41 - 5.13] ($p = 0.0028$) and a 26.6 times higher risk of having severe functional impairment - OR: 26.63 [95 % confidence interval: 5.97 - 118.74] ($p < 0.01$).

In RA patients with CS, significantly ($p < 0.01$) worse overall health indicators were observed both according to the subjective assessment of patients (7.58 ± 1.05 vs. 5.93 ± 1.42) and according to the clinical assessment of the doctor (6.4 ± 1.09 vs. $5.18 \pm 1,2$).

Correlation analysis showed significant ($p < 0.01$) associative relationships between CS and RA activity, functional capabilities and general health of patients: DAS-28 ($r = 0.618$), CDAI ($r = 0.584$), SDAI ($r = 0.578$), HAQ ($r = 0.718$), VAS-p ($r = 0.628$) and VAS-d ($r = 0.562$).

During the study, the content of CGRP in the blood plasma of RA patients was determined, which was 84.7 ± 32.8 pg/ml. However, in patients with CS, the level of CGRP was significantly higher compared to the group without CS: 101.3 ± 35.4 pg/ml versus 74.3 ± 26.4 pg/ml, respectively. ($p < 0,01$).

In patients with CS, positive correlations were found between CGRP levels and patient age ($r = 0.32$; $p < 0.01$), RA duration ($r = 0.327$; $p < 0.01$), disease activity

according to CDAI ($r = 0.54$; $p < 0.01$), SDAI ($r = 0.531$; $p < 0.01$), DAS-28 ($r = 0.653$, $p < 0.01$), ESR value ($r = 0.514$; $p < 0.01$), assessment of general health status according to VAS-p and VAS-d ($r = 0.375$ and $r = 0.39$, respectively; $p < 0.01$), and functional status according to HAQ ($r = 0.433$; $p < 0.01$).

It was found that patients with CGRP levels above the median (79.9 pg/mL) had significantly ($p < 0.01$) higher RA activity: DAS-28 was 6.4 ± 0.7 versus 5.6 ± 0.8 in the group with CGRP levels below the median. A similar trend was observed for CDAI (37.9 ± 7.8 versus 31.3 ± 8.9) and SDAI (38.9 ± 8.4 versus 31.9 ± 9.3), and ESR - 35.4 ± 15.7 mm/h versus 24.1 ± 12.8 mm/h. Also, RA patients with CGRP levels above the median were characterized by worse functional capacity scores according to HAQ (1.7 ± 0.7 vs. 1.2 ± 0.7 points, $p < 0.01$) and general health status according to VAS-p and VAS-d (7.5 ± 1.2 vs. 6.6 ± 1.5 points, $p < 0.01$ and 6.3 ± 1.2 vs. 5.7 ± 1.2 points, $p < 0.05$, respectively).

It was found that patients with RA and CGRP levels above the median have more than 4 times higher chances of having CS: OR – 4.7; 95% CI: 1.82 – 11.98, $p < 0.01$, and a CGRP level of 140.7 pg/ml and above may indicate the presence of this phenomenon in such patients with a sensitivity of 76.5% and a specificity of 42.8 %.

In the analysis of disease-specific indicators, it was found that RA patients with CS and CGRP levels above the median value had the worst clinical profile: ESR was 39.0 ± 14.7 mm/h - the highest indicator among the studied groups ($p < 0.01$ compared to patients with CS and lower CGRP levels), DAS28 - 6.7 ± 0.6 points ($p < 0.05$ and $p < 0.01$ compared to other groups), SDAI - 42.1 ± 8.5 points, CDAI - 41.1 ± 8.1 points ($p < 0.01$ in both cases). VAS-p and VAS-d were 7.7 ± 1.2 and 6.7 ± 1.2 points, respectively ($p < 0.01$). This same subgroup also demonstrated the most severe level of functional capacity according to HAQ - 1.9 ± 0.6 points ($p < 0.01$).

Analysis of the results of 12-week standard therapy showed lower efficacy in patients with RA and CS: disease activity, general health status, and functional capacity remained worse compared to patients without CS. Thus, in patients without CS, the TJC

decreased from 10.22 ± 4.37 to 6.84 ± 2.86 , the SJC - from 5.69 ± 3.17 to 3.15 ± 1.75 ($p < 0.01$ in both cases). In patients with CS, improvement was also noted (TJC: 9.06 ± 2.56 ; SJC: 4.54 ± 1.74 ; $p < 0.01$ compared to baseline), but the joint syndrome remained more pronounced.

It was also found that after 12 weeks of treatment in RA patients with CS, all disease activity indicators remained statistically higher compared to patients without CS: ESR level was 20.1 ± 5.54 mm/h in the group with CS versus 14.53 ± 7.51 mm/h in the group without CS ($p < 0.01$); DAS-28 -5.1 ± 0.49 versus 4.47 ± 0.91 points ($p < 0.01$); SDAI - 26.8 ± 6.74 versus 21.1 ± 7.26 points ($p < 0.01$); CDAI - 26.54 ± 6.49 versus 20.6 ± 6.54 points ($p < 0.01$). Subjective assessment of health status by patients (VAS-p) also remained higher in the group with CS - 6.44 ± 1.09 points, while in patients without CS it was 5.5 ± 1.41 points ($p < 0.01$). A similar trend was observed in the assessment of the doctor (VAS-d): 5.5 ± 0.99 versus 4.68 ± 1.02 points ($p < 0.01$). Functional capacity indicators according to HAQ remained higher in patients with CS - 1.3 ± 0.44 points versus 0.76 ± 0.52 points in the group without CS ($p < 0.01$).

It was found that after 12 weeks of treatment in the group without CS, there was a significant increase in the proportion of patients with low RA activity (9.5 % vs. 0 %, $p < 0.05$), as well as a decrease in the number of patients with high activity (25.6 % vs. 47.9 %, $p < 0.05$). At the same time, in the group of patients with CS, the proportion of people with moderate RA activity increased from 6.3 % to 52.1 %. The calculation of the OR proved that CS in patients with RA is a factor in maintaining high disease activity according to the DAS-28 index after completing 12 weeks of standard therapy (OR = 2.7; 95 % CI: 1.23 – 5.75; $p < 0.05$).

According to the results of the assessment of the effectiveness of treatment according to the ACR20/50/70 criteria, it was found that after 12 weeks of therapy, 63.1 % of patients met the ACR20 criteria, 29.5 % - ACR50, and only 3.3 % - ACR70. At the same time, among patients without CS, the response according to ACR20 was observed in 68.9 % (51 subject), according to ACR50 - in 33.8 % (25 subject), and

according to ACR70 - in 5.4 % (4 subject). In contrast, in the group with existing CS, the response according to ACR20 was recorded in 54.2 % (26 subject), according to ACR50 - in 22.9 % (11 subject), while no responders according to the ACR70 criteria were found in this group at all..

Analysis of treatment efficacy by severity of CS revealed that in patients with less severe CS (subclinical, mild, and moderate forms), the response rate was 72.7 % by ACR20 and 35.4 % by ACR50. In contrast, in patients with severe (severe and extreme) forms of CS, the response rate was only 21.7 % by ACR20 and 4.3 % by ACR50 ($p < 0.01$). It should be noted that no patient with severe or extreme CS achieved the ACR70 criteria.

A significant difference was found between the groups in terms of the initial CSI questionnaire and the effectiveness of treatment. Before the start of therapy, the average CSI score in patients without CS was 19.92 ± 9.02 , while in patients with CS - 51.5 ± 7.91 ($p < 0.01$). After 12 weeks of treatment, a decrease in CSI scores was observed to 15.84 ± 6.87 in the group without CS and to 45.92 ± 5.7 in the group with CS. That is, despite some improvement, the level of sensitization in patients with CS remained significantly higher, which indicates limited effectiveness of standard therapy in this category.

An important addition to the results obtained was the data on the influence of CGRP levels on the effectiveness of therapy in RA patients with CS. It was found that the presence of CS in combination with an elevated CGRP level is associated with a more severe course of the disease, higher indicators of disease activity, deterioration of the functional state and general health of patients. In the group of patients with CS and a CGRP level above the median, ESR before treatment was 39.0 ± 14.7 mm/h, after treatment - 32.4 ± 12.6 mm/h, which remained higher compared to other subgroups. The DAS28 index in this group decreased slightly - from 6.7 ± 0.6 to 6.3 ± 0.9 points. Similar results were obtained for SDAI (42.1 ± 8.5 before treatment and 38.0 ± 10.2 after) and CDAI (41.1 ± 8.1 and 37.4 ± 10.3 points, respectively), which significantly

exceeded the indicators of other groups. Subjective assessment of general health was also worse in patients with CS and high levels of CGRP: VAS-p was 7.7 ± 1.2 points before treatment and 7.4 ± 1.4 after, while the scores in other groups were lower. According to the results of HAQ, functional impairment in this subgroup was at the level of 1.9 ± 0.6 points before treatment and 1.8 ± 0.5 after, which indicates minimal positive dynamics.

Scientific novelty of the results obtained.

The dissertation study first established the prevalence of CS in RA patients in a Ukrainian cohort of patients, and demonstrated that 36.9 % of patients had signs of CS according to the CSI.

Based on a comprehensive analysis, it was found that the presence of CS in RA patients is associated with higher disease activity (according to DAS-28, SDAI, CDAI indices), worse functional capabilities and general health status of patients (according to HAQ, VAS-p and VAS-d). Statistically significant correlations ($p < 0.01$) were proven between the severity of CS according to CSI and the indicators of HAQ ($r_{\text{Pearson}} = 0.718$), DAS-28 ($r_{\text{Pearson}} = 0.618$), CDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0.584$), SDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0.578$), VAS-p ($r_{\text{Pearson}} = 0.628$) and VAS-d ($r_{\text{Pearson}} = 0.562$).

For the first time, the level of CGRP in the blood plasma of patients with RA in the presence of CS was determined. Higher levels of CGRP were found in patients with RA in the presence of CS (101.3 ± 35.4 pg/ml versus 74.3 ± 26.4 pg/ml ($p < 0.01$)). In patients with RA with the presence of CS and elevated levels of CGRP, associative relationships were established with higher disease activity (ESR, DAS-28, VAS, HAQ), limited functional capabilities and a worse assessment of general health. This suggests that elevated levels of CGRP in the presence of CS cause increased inflammation and impaired pain regulation mechanisms, which ultimately leads to worse clinical manifestations of RA.

For the first time, the effectiveness of RA treatment was analyzed taking into account CS and CGRP levels. It was found that the presence of CS reduces the

effectiveness of standard therapy: after 12 weeks of treatment, RA activity indicators, functional capabilities and general health status in patients with CS remained significantly worse compared to those who did not have signs of CS, which indicates a more severe course of the disease in this category of patients. This emphasizes the need to take into account CS, in particular its severity, when choosing the optimal therapeutic tactics. Patients with severe or severe CS require special attention, since they demonstrate a significantly lower response to treatment: almost 80 % of such patients do not achieve the effect according to the ACR20 criterion, and in 95.7 % of cases there is no clinically significant improvement according to the ACR50 criterion. Patients with high CSI scores are 3.3 times less likely to achieve ACR20 (21.7 % vs. 72.7 %) and 8 times less likely to meet ACR50 criteria (4.3 % vs. 35.4 %) compared to those with lower CSI scores.

The study provides new data on the prognostic significance of CS and CGRP levels as factors influencing resistance to therapy in patients with RA. It has been shown that CS is associated with worse clinical manifestations of the disease, decreased functional capabilities and general health of patients. The phenomenon of CS is considered as a predictor of insufficient treatment effectiveness in such patients. In addition, increased CGRP levels in patients with RA and existing CS are a predictor of a more severe course of the disease and a less favorable response to treatment, which makes it a potential marker of disease activity and prognosis.

Practical significance of the results obtained.

The practical significance of the results obtained lies in the development of more effective methods for diagnosing RA, taking into account clinical and laboratory indicators..

The Central Sensitization Inventory (CSI) questionnaire was translated, validated, and cross-culturally adapted. The introduction of the Ukrainian version of this instrument into clinical practice ensures the identification of CS signs and improves understanding of the pathogenesis of pain syndrome in patients with RA. The results

confirmed the high reliability and validity of the Ukrainian version of the CSI questionnaire. Given this, the CSI questionnaire can be recommended for use both in scientific research and in clinical practice to identify CS in patients with RA in the Ukrainian population..

Establishing CS as a predictor of a worse clinical course of RA, functional capabilities, and general health status allows patients with RA and CS to be separated into a separate group for more detailed examination and treatment, which creates conditions for personalizing treatment and rehabilitation measures in this cohort of patients..

Determining the role of CGRP in the clinical and pathogenetic mechanisms of RA has allowed us to improve and personalize approaches to predicting the course of the disease and assessing the effectiveness of therapy, taking into account the phenomenon of CS. In particular, the presence of elevated levels of CGRP in patients with RA and concomitant CS is of important practical importance, as it allows us to predict a more severe course of the disease and probable resistance to treatment, which allows us to individualize therapeutic tactics and improve treatment outcomes..

Keywords: Central Sensitisation Inventory, pain syndrome, rheumatoid arthritis, central sensitization, pain, inflammation, osteoarthritis, spondyloarthritis, fibromyalgia, clinical significance, nociplastic pain, functional impairment, quality of life, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Станіславчук, М.А., Бомбела, В.О., Шкарівський, Ю.Л. (2022). Переклад, крос-культуральна адаптація і валідація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит. Львівський клінічний вісник, 1(37) – 2(38), 21-27.
2. Бомбела, В.О., Шаповал, І.І., Швець, Л.В., Перебетюк, Л.С., Андрушко, І.І., Станіславчук, М.А. (2023). Центральна сенситизація при ревматичних захворюваннях. Український ревматологічний журнал, 4 (94), 41-46.
3. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2024). Клінічне значення центральної сенситизації у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал, 4 (98), 24-29.
4. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2025). Якість життя у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з центральною сенситизацією. Сімейна Медицина. Європейські практики, (1), 64–69.
5. Bombela, V., Neblett, R., Stanislavchuk, M., Smiianov, V., & Smiianova, O. (2025). The effectiveness of rheumatoid arthritis treatment is negatively associated with signs of central sensitization. Eastern Ukrainian Medical Journal, 13(1), 149-158.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації

6. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2021). Крос-культуральна адаптація, валідація та апробація україномовної версії опитувальника Central Sensitization Inventory (CSI) у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал, 3 (85), 76-77.

7. Bombela, V., Stanislavchuk, M. (2022). Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, Volume 81 Supplement 1., 224.
8. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2022). Функціональний статус хворих на ревматоїдний артрит за наявності центральної сенситизації. *Український ревматологічний журнал*, 3 (89), 2.
9. Bombela, V., Shalkovskyi, Y., Stanislavchuk, M. (2023). The relationship between the central sensitization and alexithymia in patients with rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 29(4S1):p S1-S112, 88-89.
10. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2023). Оцінка вираженості центральної сенситизації за допомогою Central Sensitization Inventory у хворих на ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*, 3 (93), 47.
11. Bombela, V., Shapoval, I., Stanislavchuk, M. (2023). Central sensitization as a predictor of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82 (Suppl 1), 1915.
12. Stanislavchuk, M., Shapoval, I., Bombela, V., Shvets, L., Perebetiuk, L., Kulchytska, O. (2024). Prevalence of central sensitization in patients with axial spondyloarthritis: influence on quality of life and potential risk of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83 (Suppl 1), 1301 - 1302.
13. Stanislavchuk, M., Bombela, V. (2024). Assessment of the central sensitization by the central sensitization inventory in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83 (Suppl 1), 1309.
14. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2025). Роль пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну у хворих на РА за наявності центральної сенситизації. *Матеріали XXII Міжнародної науково-практичної студентської конференції «Uzhhorod Medical Students Conference»*, 86.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION	12
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	22
ЗМІСТ	24
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ. РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕНСИТИЗАЦІЇ ТА ПЕПТИДУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНІНУ В ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	37
1.1. Вступ	37
1.1.1. Обґрунтування вибору теми	37
1.1.2. Актуальність проблеми	39
1.2. Ревматоїдний артрит: епідеміологія, етіопатогенетичні механізми, клінічно-діагностичні особливості захворювання	41
1.2.1. Епідеміологія та соціальне значення	41
1.2.2. Патогенетичні механізми розвитку РА	45
1.2.3. Клініко-діагностичні особливості РА	50
1.3. Біль та центральна сенситизація при ревматоїдному артриті	58
1.4. Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, як маркер центральної сенситизації у хворих на ревматоїдний артрит	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	69
2.1. Дизайн дослідження	69

2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів	71
2.3. Методи дослідження	74
2.3.1. Клінічні методи дослідження	75
2.3.2. Лабораторні методи дослідження	79
2.3.3. Інструментальні методи дослідження	79
2.3.4. Імуноферментні методи дослідження	80
2.3.5. Статистичні методи дослідження	80
Висновки до розділу 3	81
РОЗДІЛ 3. ПЕРЕКЛАД, КРОС-КУЛЬТУРАЛЬНА АДАПТАЦІЯ І ВАЛІДИЗАЦІЯ АНКЕТИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕНСИТИЗАЦІЇ (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY)	82
3.1. Процес перекладу, валідизації та крос-культуральної адаптації	84
3.2. Результати валідизації та крос-культуральної адаптації	85
Висновки до розділу 3	94
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ З ЦЕНТРАЛЬНОЮ СЕНСИТИЗАЦІЄЮ	96
4.1. Особливості проявів ЦС у хворих на РА	97
4.2. Клінічні особливості РА в залежності від наявності ЦС	101
4.3. Кореляційні зв'язки між показниками анкети CSI та хворобо-специфічними показниками РА.	110
Висновки до розділу 4	121
РОЗДІЛ 5. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПЕПТИДУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНІНУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. ЗВ'ЯЗОК З ЦЕНТРАЛЬНОЮ СЕНСИТИЗАЦІЄЮ	124
5.1. Вміст CGRP у плазмі крові хворих на РА: зв'язок з ЦС	125
5.2. Клінічна маніфестація РА залежно від рівня CGRP	130

Висновки до розділу 5	137
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З ЦЕНТРАЛЬНОЮ СЕНСИТИЗАЦІЄЮ ТА ПЕПТИДУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНІНУ (CGRP)	138
6.1. Ефективність лікування хворих на РА залежно від наявності ЦС	139
6.2. Ефективність лікування хворих на РА залежно від рівня CGRP в крові	154
Висновки до розділу 6	161
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	163
ВИСНОВКИ	180
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	183
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	184
ДОДАТОК А	213
ДОДАТОК Б	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АПК - антигенпрезентуючі клітини

АС – анкілозивний спондиліт

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ВКК - внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції

ВШ – відношення шансів

ДІ – довірчий інтервал

КБС – кількість болісних суглобів

КПС – кількість припухлих суглобів

М – середнє значення

ОА - остеоартрит

РА – ревматоїдний артрит

РФ – ревматоїдний фактор

СВ – стандартне відхилення

СРБ - С-реактивний білок

ФМ - фіброміалгія

ХМППП - хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати

ЦНС – центральна нервова система

ЦС – центральна сенситизація

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

А-ССР - антицитрулінові антитіла

ACR – American College of Rheumatology

CDAI – Clinical Disease Activity Index

CGRP - Calcitonin gene-related peptide

CSI - Central Sensitization Inventory

DALY – Disability-adjusted Life Year

DAS-28 – Disease Activity Score

DRI – The Disability Rating Index

ESR - Erythrocyte sedimentation rate

EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology

HAQ – Health Assessment Questionnaire

HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index

IHME - Institute for Health Metrics and Evaluation

IL – інтерлейкін

QST - Quantitative Sensory Testing

ROC - receiver operating characteristic

SD - standard deviation

SDAI – Simplified Disease Activity Index

TNF - фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне запальне захворювання, що супроводжується переважним ураженням периферичних суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту, а також системними проявами [28]. На сьогодні РА є одним із найпоширеніших захворювань у ревматологічній практиці та належить до групи хронічних системних аутоімунних хвороб [42, 77]. Захворювання характеризується інтенсивним больовим синдромом, що зумовлює прогресуючу втрату функціональних можливостей, значне зниження якості життя пацієнтів і високу частоту інвалідизації [39, 134].

Сучасні дослідження все більше фокусуються на патогенетичних механізмах формування хронічного болю при РА. Зокрема, окрім класичних ноцицептивного та нейропатичного компонентів, ключову роль відіграє феномен центральної сенситизації (ЦС) [60]. ЦС визначається як підвищення збудливості нейронів центральної нервової системи (ЦНС), що призводить до змін у модуляції болю та підтримує його хронічний характер [108].

Результати останніх наукових робіт вказують на високу частоту розвитку центрального компонента болю у хворих на РА, який не завжди прямо корелює з інтенсивністю запального процесу в суглобах [48, 96]. Це створює певні труднощі у клінічному веденні таких пацієнтів, адже стандартна протизапальна терапія (зокрема, НПЗП та базисні протиревматичні препарати) виявляється недостатньо ефективною в усуненні больового синдрому. У зв'язку з цим зростає потреба у комплексному, мультидисциплінарному підході до діагностики та лікування болю, що охоплює й нейропатолофізіологічні механізми.

Окрім цього, ЦС часто супроводжується коморбідними станами — такими як фіброміалгія, депресія та тривожні розлади, що ускладнює клінічну картину та модифікує індивідуальну відповідь на терапію [177]. Це ще більше актуалізує

потребу у поглибленому вивченні ЦС як окремого патогенетичного феномена в структурі больового синдрому при РА.

Попри значний прогрес у розумінні механізмів центральної сенситизації, клініко-патогенетичне значення цього явища при РА залишається недостатньо дослідженим. На сьогодні відсутні чіткі діагностичні критерії, стандартизовані підходи до оцінки ЦС та ефективні терапевтичні стратегії, адаптовані до цієї патолофізіології.

У зв'язку з вищезазначеним, актуальним є проведення комплексного дослідження, спрямованого на оцінку ролі ЦС у патогенезі хронічного болю при РА. Це дозволить не лише поглибити наукове розуміння механізмів болю, але й сприятиме розробці індивідуалізованих, більш ефективних підходів до лікування та покращення якості життя пацієнтів. Таким чином, вивчення ЦС у контексті РА має вагоме наукове і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах плану науково-дослідної діяльності кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та є складовою наукової теми «Маркери важкості перебігу та предиктори резистентності до лікування основних ревматичних захворювань» (державний реєстраційний номер 0121U100280). Автор є співвиконавцем цієї наукової теми.

Об'єкт дослідження – ЦС у хворих на РА.

Предмет дослідження – клінічні особливості РА, функціональні можливості, загальний стан здоров'я пацієнтів та їх зв'язок з ЦС; рівні CGRP у плазмі крові та їх зв'язок з хворобо-специфічними показниками захворювання та ефективністю лікування РА.

Методи дослідження: соціально-демографічні, клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Соціально-демографічний метод використано для оцінки соціальних та демографічних характеристик хворих на РА.

Клінічний метод виконували для оцінки активності РА, функціональних можливостей, загального стану здоров'я та оцінки виразності ЦС у хворих на РА.

Активність РА оцінювали за допомогою індексів DAS-28, SDAI, CDAI, функціональні можливості пацієнтів - за допомогою опитувальника HAQ.

Загальний стан здоров'я пацієнтів оцінювали за суб'єктивною думкою пацієнта та лікаря за допомогою ВАШ.

Визначення рівня CGRP у плазмі крові хворих на РА виконано за допомогою імуноферментного методу ELISA.

Рентгенологічні стадії РА визначали за допомогою рентгенографічного методу.

Серопозитивність РА встановлювали за допомогою серологічного методу.

Також у дослідженні застосовувалися стандартні клініко-лабораторні методи обстеження, зокрема загальний аналіз крові.

Оцінку ЦС виконували за допомогою валідизованої україномовної версії анкети центральної сенситизації (CSI).

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням сучасних методів статистико-математичного аналізу. Для оцінки достовірності розбіжностей між групами використовували t-критерій Стюдента. Порівняння категоріальних ознак здійснювали за точним критерієм Фішера. Зв'язки між показниками аналізували за допомогою кореляційного аналізу Пірсона та Спірмена. Відносний ризик оцінювали шляхом розрахунку відношення шансів із 95% довірчим інтервалом. Діагностичну цінність показників визначали за допомогою ROC-аналізу з подальшою оцінкою чутливості та специфічності.

Мета роботи – удосконалити діагностику РА, за умов наявності ЦС, на основі вивчення патогенетичної ролі CGRP.

Для реалізації зазначеної мети нами були вирішені **завдання**:

1. Провести переклад, валідацію та крос-культуральну адаптацію анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory).
2. З використанням україномовної версії анкети центральної сенситизації (CSI) вивчити поширеність ЦС у хворих на РА.
3. Оцінити особливості клінічної маніфестації захворювання та функціональних можливостей пацієнтів з РА залежно від наявності ЦС.
4. Оцінити наявність зв'язку між показниками анкети CSI та хворобоспецифічними показниками РА.
5. Визначити рівень CGRP у плазмі крові хворих на РА та проаналізувати його зв'язок з ЦС.
6. Оцінити асоціативні зв'язки між рівнями CGRP та показниками активності РА, функціональної здатності та загального стану здоров'я пацієнтів.
7. Вивчити ефективність лікування хворих на РА залежно від наявності ЦС, з урахуванням рівня CGRP в крові та оцінити роль CGRP та ЦС як потенційних маркерів тяжкості перебігу РА та предикторів резистентності до терапії.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше встановлено поширеність ЦС у хворих на РА в українській когорті хворих, і засвідчено, що у 36,9 % пацієнтів наявні ознаки ЦС за даними анкети CSI.

На основі комплексного аналізу встановлено, що наявність ЦС у хворих на РА пов'язана з вищою активністю захворювання (за індексами DAS-28, SDAI, CDAI), гіршими функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів (за HAQ, ВАШ-п та ВАШ-л). Доведено статистично значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,01$) між виразністю ЦС за CSI та показниками HAQ ($r_{\text{Pearson}} = 0,718$), DAS-28 ($r_{\text{Pearson}} = 0,618$), CDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,584$), SDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,578$), ВАШ-п ($r_{\text{Pearson}} = 0,628$) і ВАШ-л ($r_{\text{Pearson}} = 0,562$).

Вперше визначено рівень CGRP у плазмі крові пацієнтів із РА за наявності ЦС. Виявлено вищі показники рівня CGRP у хворих на РА за наявності ЦС ($101,3 \pm 35,4$ пг/мл проти $74,3 \pm 26,4$ пг/мл ($p < 0,01$)). У пацієнтів із РА із наявною ЦС та підвищеними рівнями CGRP встановлено асоціативні зв'язки з вищою активністю захворювання (ШОЕ, DAS-28, ВАШ, HAQ), обмеженими функціональними можливостями та гіршою оцінкою загального стану здоров'я. Це дозволяє припустити, що підвищений рівень CGRP за наявності ЦС спричиняє посилення запалення та порушення механізмів больової регуляції, що в підсумку зумовлює гіршу клінічну маніфестацію РА.

Уперше проведено аналіз ефективності лікування РА з урахуванням ЦС та рівня CGRP. Встановлено, що наявність ЦС знижує ефективність стандартної терапії: через 12 тижнів лікування показники активності РА, функціональних можливостей та загального стану здоров'я у пацієнтів із ЦС залишалися значно гіршими порівняно з тими, хто не мав ознак ЦС, що вказує на тяжкий перебіг захворювання в цій категорії хворих. Це підкреслює необхідність врахування ЦС, зокрема її виразності, при виборі оптимальної терапевтичної тактики. Особливої уваги потребують пацієнти з тяжкою або вираженою ЦС, оскільки вони демонструють суттєво нижчу відповідь на лікування: майже 80% таких пацієнтів не досягають ефекту за критерієм ACR-20, а у 95,7% випадків не спостерігається клінічно значущого покращення за критерієм ACR-50. Пацієнти з високими показниками CSI у 3,3 рази рідше досягають ACR-20 (21,7% проти 72,7%) і у 8 разів рідше відповідають критеріям ACR-50 (4,3% проти 35,4%) порівняно з тими, у кого рівень ЦС є менш вираженим.

У дослідженні встановлено нові дані щодо прогностичного значення ЦС та рівня CGRP як чинників, що впливають на резистентність до терапії у хворих на РА. Показано, що ЦС асоціюється з гіршою клінічною маніфестацією захворювання, зниженням функціональних можливостей і загального стану здоров'я пацієнтів. Феномен ЦС розглядається як предиктор недостатньої

ефективності лікування у таких пацієнтів. Крім того, підвищений рівень CGRP у хворих на РА та наявною ЦС є предиктором тяжчого перебігу захворювання та менш сприятливої відповіді на лікування, що робить його потенційним маркером активності й прогнозу хвороби.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці більш ефективних методів діагностики РА з урахуванням клінічних та лабораторних показників.

Було проведено переклад, валідизацію та крос-культуральну адаптацію анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory). Запровадження україномовної версії цього інструменту в клінічну практику забезпечує ідентифікацію ознак ЦС та покращує розуміння патогенезу больового синдрому у хворих на РА. Отримані результати підтвердили високу надійність та валідність україномовної версії анкети CSI. Зважаючи на це, анкету CSI можна рекомендувати для використання як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці з метою виявлення ЦС у пацієнтів з РА в українській популяції.

Встановлення ЦС, як предиктора гіршого клінічного перебігу РА, функціональних можливостей та загального стану здоров'я дозволяє виокремити пацієнтів із РА та ЦС в окрему групу для більш детального обстеження і лікування, що створює умови для персоніфікації лікувально-реабілітаційних заходів у цій когорті хворих.

Визначення ролі CGRP у клініко-патогенетичних механізмах РА дозволило вдосконалити та персоніфікувати підходи до прогнозування перебігу захворювання та оцінки ефективності терапії з урахуванням феномену ЦС. Зокрема, наявність підвищеного рівня CGRP у пацієнтів з РА та супутньою ЦС має важливе практичне значення, оскільки дозволяє прогнозувати тяжчий перебіг захворювання та ймовірну резистентність до лікування, що дає змогу індивідуалізувати терапевтичну тактику та покращити результати лікування.

Результати дисертаційного дослідження лягли в основу практичних рекомендацій, які впроваджені в роботу КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (акт впровадження від 01.04.2025 р.) та Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ (акт впровадження від 18.03.2025 р.), а також використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 12.01.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено пошук, аналіз та реферування джерел літератури, сформульовано мету та завдання дослідження, побудовано структуру та етапи роботи, розроблено оригінальні анкети для опитування учасників дослідження. Крім того, здійснено відбір хворих, проведено їх клінічне обстеження, а також виконано статистичну обробку даних. Дисертантом проаналізовано, узагальнено та інтерпретовано результати дослідження. Автор самостійно сформулював висновки та основні положення дисертації, а також підготував публікації на основі отриманих результатів. У опублікованих дисертантом у співавторстві роботах визначено актуальність дослідження, його цілі та завдання, розроблено підхід до дослідження, проведено обстеження пацієнтів, здійснено підготовку та статистичний аналіз даних, а також підготовлено статті до друку.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження були представлені на XVIII Науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021. (Вінниця, 15 квітня 2021р.); VIII Національному конгресі ревматологів України з міжнародною участю (Київ, 26-29 жовтня, 2021р.); Європейському конгресі ревматологів (EULAR-2022) (Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022) – постерна доповідь та публікація тез; науково-практичній конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022); The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) (Río de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023) – стендова доповідь та публікація тез;

Європейському конгресі ревматологів (EULAR-2023) (Milan, Italy, 31 May – 3 June, 2023); науково-практичній конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2023 з міжнародною участю» (м. Київ, 25-27 жовтня 2023); Панамериканському конгресі ревматологів (PANLAR 2024) (Barranquilla, Colombia. 10 – 13 April 2024); Європейському конгресі ревматологів (EULAR-2024) (Vienna, Austria, 12 - 15 June 2024); науково-практичній конференції «Інноваційні технології в ревматології: діагностика та лікування» (м. Київ, 20-21 березня 2025); XXII міжнародній науково-практичній конференції «Uzhhorod Medical Students' Conference» (м. Ужгород, 9-11 квітня 2025).

Публікації. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових робіт, у тому числі 5 статей у фахових виданнях України згідно переліку, затвердженому МОН України, 2 з яких індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus та 9 тез у матеріалах конференцій загальнодержавного і міжнародного рівня.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 223 сторінках друкованого тексту. Структура роботи включає: вступ, огляд літератури, загальну характеристику обстежених пацієнтів і методів дослідження, чотири розділи, присвячених власним дослідженням, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел і два додатки. Матеріал ілюстровано 29 таблицями та 34 рисунками. Список літератури налічує 204 наукових джерел, з яких 11 — українських, а 193 — іноземних.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ. РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕНСИТИЗАЦІЇ ТА ПЕПТИДУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНІНУ В ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Вступ.

1.1.1. Обґрунтування вибору теми

Ревматоїдний артрит (РА) - це хронічне запальне захворювання, що характеризується переважним ураженням периферичних суглобів по типу ерозивно-деструктивного поліартриту та системними проявами [28, 127]. На сьогоднішній день РА займає провідне місце серед ревматологічних захворювань і є однією із найпоширеніших хронічних системних автоімунних хвороб [42, 77]. Захворювання супроводжується вираженим больовим синдромом, внаслідок чого, несе за собою прогресуючу втрату функціональних можливостей пацієнтів, стійке погіршення їх якості життя і, як результат, спричинюючи значну інвалідизацію таких хворих [39, 134]. Останнім часом, велика увага приділяється патогенетичним механізмам больового синдрому при РА, де поруч із ноцицептивним та нейропатичним варіантами болю, велике значення має феномен центральної сенситизації (ЦС) [60]. ЦС – один з ключових механізмів підтримки хронічного болю, що супроводжується підвищеною збудливістю нейронів центральної нервової системи (ЦНС) та порушенням больової модуляції [108].

Дослідження останніх років, що приділялись вивченню ЦС при ревматичних захворюваннях, значно розширили розуміння механізмів хронічного болю, зокрема при РА [48, 96]. Встановлено, що у значної частки хворих на РА розвивається центральний компонент болю, який не завжди

корелює із запальними змінами у суглобах [173]. Це в свою чергу, зумовлює потребу до комплексного підходу щодо діагностики, лікування та подальшого контролю больового синдрому, що виходить за межі традиційної терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та базисним лікуванням.

Крім того, ЦС асоціюється з такими станами, як фіброміалгія, депресія, тривога, що ще більше ускладнює клінічну маніфестацію РА, модифікує виразність больового синдрому, погіршує якість життя пацієнтів, та ускладнює лікування [48, 177]. Детальна оцінка впливу ЦС на клінічний перебіг РА, ступінь її виразності може зумовлювати розробку індивідуалізованих підходів до ведення таких пацієнтів.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні ролі ЦС у фізіології хронічного болю, клініко-патогенетичне значення даного феномену у хворих на РА залишається недостатньо вивченим. Відсутність чітких критеріїв діагностики, встановлених методів оцінки та конкретних терапевтичних стратегій зумовлює актуальність подальших досліджень даної галузі.

Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP) є важливим нейропептидом, що бере участь у модуляції больових сигналів і широко експресується як у периферичній, так і в центральній нервовій системі. У контексті РА він відіграє ключову роль у розвитку ЦС, спричиняючи гіперактивацію ноцицептивних шляхів. CGRP не лише ініціює нейрогенне запалення, але й сприяє сенситизації як центральних, так і периферичних структур, що зумовлює підвищену чутливість до болю та формування хронічного больового синдрому, характерного для РА [24, 175].

Таким чином, вивчення ЦС у хворих на РА та встановлення ролі нейропептидів, зокрема CGRP є важливим для розширення розуміння патогенетичних механізмів хронічного больового синдрому та розробки ефективних методів його контролю. Поглиблене вивчення даної проблематики має як наукове, так і практичне значення, оскільки може удосконалити стандарти

лікування хворих на РА, покращити їх функціональний стан та підвищити якість життя.

1.1.2. Актуальність проблеми

РА на сьогоднішній час залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної ревматології. Враховуючи значні досягнення у діагностиці та лікуванні захворювання, кількість зареєстрованих випадків РА з роками все збільшується [31, 42]. Перебіг РА, який супроводжується виразним хронічним больовим синдромом досить негативно впливає на якість життя пацієнтів [135]. Таким чином, резистентний до традиційного лікування больовий синдром, є однією з ключових складових РА, суттєво знижує функціональні можливості хворих, спричиняючи ранню інвалідизацію та втрату працездатності.

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про високу поширеність РА, що невпинно зростає і несе за собою суттєвий соціально-економічний вплив. Так, захворювання уражує близько 1% дорослого населення всього світу, а більшість випадків зустрічаються у осіб жіночої статі [30, 172]. Пацієнти відчують труднощі у виконанні повсякденних завдань, включаючи самообслуговування, професійну діяльність і соціальну взаємодію [178]. За відсутності адекватного лікування понад 50% хворих втрачають працездатність протягом перших 10 років від початку захворювання, що обумовлює значне економічне навантаження на систему охорони здоров'я [2].

Больовий синдром при РА – один з основних симптомів захворювання, який справляє значний вплив на зниження якості життя хворих [161]. В дебюті захворювання біль носить переважно запальний характер і асоціюється з активністю імунного процесу [187]. Надалі, поступово перебіг больового синдрому трансформується в хронічний, з'являються механізми ноципластичного болю, зумовлюючи його персистенцію навіть за успішного

контролю запалення. Внаслідок таких змін, велика частка хворих на РА стикається з постійним болем, що не контролюється стандартною терапією та поширюється поза межі уражених суглобів [71].

Феномен ЦС, як основна складова ноципластичного варіанту больового синдрому, відіграє велику роль у механізмах формування хронічного болю при РА та впливає на його стійкість та інтенсивність [111]. Цей феномен характеризується підвищеною збудливістю нейронів ЦНС, зумовлюючи посилення больових імпульсів, які проявляються алодинією та гіпералгезією [35]. Важливу роль у розвитку та підтримці ЦС відіграють нейропептиди, які є ключовими медіаторами ноцицепції та нейрозапалення. Відомо, що центральна модуляція болю супроводжується гіперпродукцією таких нейромедіаторів, як глутамат, аспартат, аденозинтрифосфат (АТФ), субстанція Р, нейрокінін А, мозковий нейтрофічний фактор (Brain derived neurotrophic factor - BDNF), пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (calcitonin gene-related peptide - CGRP) тощо [29, 169]. Серед них особливу увагу привертає CGRP – пептид, що відіграє важливу роль у модуляції болю, вазодилатації та запальній реакції [64]. Встановлено, що надмірна продукція CGRP сприяє сенситизації ноцицепторів, підвищенню збудливості нейронів задніх рогів спинного мозку та активації гліальних клітин, що в результаті призводить до посилення хронічного болю [56]. Крім того, окремі дослідження вказують про підвищений рівень CGRP у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів з РА, що підтверджує його значення в патогенезі захворювання [24].

На сьогодні відсутні чіткі стандарти лікування ЦС як окремого феномену, так і за умов поєднання з іншими патологічними станами, зокрема у пацієнтів з РА. Традиційні протизапальні методи лікування не завжди ефективні для зменшення проявів больового синдрому, зумовленого ЦС, що обумовлює необхідність пошуку нових підходів щодо діагностики та подальшого ведення таких пацієнтів [170, 180].

Таким чином, вивчення механізмів болю у хворих на РА, в тому числі, за присутності феномену ЦС, встановлення ролі нейропептидів, зокрема CGRP, та розробка нових підходів до терапії хронічного больового синдрому при РА є надзвичайно актуальними. Поглиблення знань у цій галузі можуть сприяти покращенню діагностики та лікування таких пацієнтів, що робить дану тему важливою як з наукової, так і з клінічної точки зору.

1.2. Ревматоїдний артрит: епідеміологія, етіопатогенетичні механізми, клініко-діагностичні особливості

1.2.1. Епідеміологія та соціальне значення

РА - це хронічне запальне автоімунне захворювання, що характеризується ерозивно-деструктивними змінами суглобів і призводить до їх деформацій та системних ускладнень [65]. Захворювання виявляється в усіх регіонах світу без чітко вираженого впливу географічних чи кліматичних факторів, а поширеність його невинно зростає [165].

Поширеність в Україні РА складає близько 60 випадків на 10 тис. населення. Загальна кількість пацієнтів з РА складає близько 125 тисяч осіб. Пік захворювання в основному становить для жінок – в середньому 41 рік, а для чоловіків – 45 років. Жінки хворіють РА у 2–4 рази частіше за чоловіків, при цьому співвідношення жінок до чоловіків становить 3:1 [202, 203].

За офіційними даними відділу медичної статистики МОЗ, у 2010 році кількість зареєстрованих випадків РА становила 116 492, з яких понад 52 000 становили особи працездатного віку. За цей же період захворюваність була зареєстрована у 6190 нових випадків [202]. Однією із значущих соціально-економічних проблем для хворих на РА є втрата працездатності та зростання

рівня інвалідності [160]. Вже на початкових етапах захворювання велика кількість пацієнтів стикаються з обмеженнями у професійній діяльності. У 27 % хворих протягом перших трьох років від дебюту РА виникає стійка непрацездатність, а вже через 8-11 років, близько 85 % пацієнтів потребують постійного медикаментозного лікування, реабілітаційних заходів та обов'язкової госпіталізації під час загострень. Крім того, смертність серед осіб із РА удвічі перевищує показники загальної популяції, і цей рівень щорічно погіршується [203].

Глобальне дослідження тягара захворювань (Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050) що координувалось Інститутом оцінки показників здоров'я (Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME) проаналізувало поширеність РА у 204 країнах світу. Згідно з опублікованими даними спостерігалась висока поширеність та тенденція щодо зростання кількості зареєстрованих випадків захворювання [40, 41, 43, 44].

У період з 1990 по 2019 рік стандартизований за віком показник поширеності РА у світі, загалом збільшився з 207,46 випадків на 100 000 осіб (95% ДІ: 189,99–226,95) до 224,25 на 100 000 осіб (95% ДІ: 204,94–245,99), з середньорічним темпом приросту 0,37%. Стандартизований за віком показник захворюваності також зріс за цей період, демонструючи середньорічний приріст на 0,3%. Крім того, стандартизований за віком показник загального тягара через хворобу (Disability-adjusted Life Year - DALY) підвищився з 39,12 на 100 000 осіб (95% ДІ: 30,13–48,56) у 1990 році до 39,57 на 100 000 осіб (95% ДІ: 30,51–49,53) у 2019 році, з показником середньорічного приросту 0,12%. Найбільш значний рівень зростання РА та показника DALY спостерігався в Андському регіоні Латинської Америки. У більшості регіонів, згідно з індексом соціально-демографічного розвитку, тягар РА збільшувався, проте у регіонах, де цей індекс був високим, стандартизований за віком показник DALY дещо знизився – з 47,62

(95% ДІ: 36,29–59,68) у 1990 році до 45,02 (95% ДІ: 33,28–57,74) на 100 000 осіб у 2019 році [40, 41, 43, 44].

Оприлюднені дані GBD за 2020 рік, свідчать про поширеність РА із середнім показником 208,8 випадків на 100 000 осіб, що відповідає 17,6 мільйонам пацієнтів. Це на 14,1% більше порівняно з 1990 роком. За попередніми прогнозами IHME до 2050 року кількість хворих може зрости до 31,7 мільйона. Дослідження підтвердило закономірності щодо демографічної складової РА. А саме, що захворювання більше притаманне особам жіночої статі, причому віковий стандартизований коефіцієнт співвідношення жінок до чоловіків становить 2,45:1. Також встановлено, що частота РА прогресивно збільшується з віком, досягаючи свого максимуму серед осіб 70-79 років, при цьому рівень поширеності складає 828,2 випадків на 100 000 населення. При чому, найвища поширеність захворювання реєструється в країнах Північної Європи, Північної та Латинської Америки, а також в Австралазії. У Північній Європі поширеність в середньому складає 44,5 випадків на 100 000 осіб, з найвищими показниками в Ірландії (85,3), Фінляндії (75,6) та Великій Британії (71,8). У країнах Північної Америки цей показник сягає 46,3 на 100 000 осіб, у Латинській Америці – від 45,5 до 48,7, а в Андських країнах він зростає до 68,2. У країнах Австралазії рівень поширеності РА становить 55,9 випадків на 100 000 осіб [40, 41, 43, 44].

Епідеміологічні дослідження, проведені в Північній Америці, свідчать про поширеність РА у межах 0,5–1,1% [57, 66]. У Європі вища поширеність спостерігається у північних регіонах [17, 54, 119, 128]. Наприклад, у Німеччині та Швеції поширеність складає близько 0,65% [54], в той час, як у Франції та Італії ці показники були дещо нижчими і коливались у межах 0,19–0,41% [17, 128]. Крім того, значні відмінності спостерігаються залежно від віку та статі: у чоловіків поширеність коливається в межах 0,09-0,16%, тоді як серед жінок може досягати 1,54% [192].

В Іспанії показник поширеності складає 0,82% (95% ДІ: 0,59–1,15) серед дорослого населення (EPISER 2016). Як і в інших країнах, у жінок має місце вища поширеність РА (0,8%) порівняно з чоловіками (0,2%). Виходячи з чисельності населення Іспанії на момент дослідження, оцінювалося, що кількість дорослих осіб (старше 20 років) з діагнозом РА становила від 150 000 до 200 000 осіб. Вік понад 60 років виявився статистично значущим фактором, пов'язаним із наявністю РА (ВШ: 6,436; 95% ДІ 1,775–23,345; $p = 0,005$) [146].

РА є мультифакторним захворюванням, що виникає внаслідок дії як генетичних, так і зовнішніх чинників. До ключових генетичних факторів належать HLA-DRB1 та ген тирозин-фосфатази RPTN22 [162, 183]. Серед факторів навколишнього середовища досить сильні зв'язки із розвитком РА мають такі, як дієта, перенесені інфекції, паління, тощо. Останній не лише підвищує ризик виникнення захворювання, а й призводить до тяжчого його перебігу [41, 52, 88].

Дослідження The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, США) у 2021 році опублікувало результати щодо зв'язку між факторами способу життя та ймовірністю розвитку РА серед дорослого населення США. Аналіз полягав в ідентифікації поведінкових та екологічних факторів, які можуть сприяти виникненню РА, що є важливим для профілактики цього захворювання. Висвітлені результати NHANES свідчать, що певні поведінкові фактори значно підвищують ризик розвитку РА. Зокрема, паління значно підвищує ризик розвитку РА: відносний ризик (ВР) для колишніх курців становив 1,22 (95% ДІ: 1,10–1,36), а для нинішніх – 1,47 (95% ДІ: 1,29–1,68). Ще одним вагомим чинником є ожиріння, яке, за результатами дослідження, показало прямі кореляційні зв'язки з підвищеним ризиком розвитку РА. Встановлено, що зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) на 5 кг/м² збільшується ризик розвитку РА на 9% (ВШ: 1.09; 95% ДІ: 1,04–1,15). Категоріальний мета-аналіз підтвердив цю закономірність: надмірна маса тіла асоціювалась з 27%

вищим ризиком РА (ВШ: 1,27; 95% ДІ: 1,09–1,48). Вивчення ролі алкоголю у ризику розвитку РА мало варіабельні результати. Таким чином, споживання алкоголю в дозі 50 г / тиждень асоціювалось із зниженням ризику РА (ВШ: 0,92; 95% ДІ: 0,84–1,00) [184].

РА є однією з основних причин ранньої інвалідизації. Майже половина пацієнтів з тривалістю РА більше 10 років, стають непрацездатними. У розвинених країнах, таких як США та Великобританія, близько 30% хворих втрачають працездатність вже через 5 років після встановлення діагнозу [150]. В країнах Європи рівень інвалідизації становить 40–50% протягом перших 10–15 років від дебюту захворювання [38, 44].

1.2.2. Патогенетичні механізми розвитку РА

Як відомо, РА є хронічним, системним, автоімунним захворюванням, що характеризується запальним ураженням суглобів, розвитком ерозійного артрити та залученням внутрішніх органів. Основою патогенезу РА є складні імунні механізми, що включають генетичну схильність, автоімунну відповідь, хронічне запалення та деструкцію суглобових тканин. Упродовж останніх десятиліть патогенетичні аспекти РА все ж залишаються предметом інтенсивних досліджень [115, 148, 149].

Згідно з дослідженням Zeng L. та співавт. (2022), для автоімунних захворювань властивий складний патогенез через участь різних типів клітин, а їхній механізм залишається недостатньо вивченим. Однак сучасні дослідницькі підходи, зокрема секвенування транскриптома на рівні окремих клітин, є ефективним методом для виявлення патогенних клітинних популяцій і з'ясування процесів, що спричиняють розвиток автоімунних розладів, в тому числі РА [186]. Одним з ключових чинників, який відіграє важливу роль в патогенезі РА є генетичний фактор. Важливими генами, пов'язаними з розвитком

захворювання, є HLA-DRB104 та HLA-DRB101, які належать до головного комплексу гістосумісності класу II [183]. Наявність алелів HLA-DRB1 формує так званий «shared epitope» (антицитрулінові антитіла – А-ССР), що підвищує ризик розвитку РА та супроводжується важчим перебігом захворювання [190]. Крім того, поліморфізми у генах PTPN22, STAT4, TRAF1/C5 та TNFAIP3 також асоціюються з підвищеним ризиком захворювання (Okada et al., 2014) [116]. Крім того, були виявлені генетичні відмінності між А-ССР-позитивним та А-ССР-негативним РА. Так, варіанти генів HLA-DRB1, PTPN22, BLK, ANKRD55 та IL6ST пов'язані з РА незалежно від серологічного статусу. Водночас гени AFF3, CD28 і TNFAIP3 виявляються лише при серопозитивному РА, тоді як гени PRL і NFIA асоційовані виключно з серонегативною формою захворювання [149].

Окрім генетичних чинників, не менш важливу роль у розвитку РА відіграють зовнішні фактори, серед яких слід виділити інфекційні агенти, паління, стрес та гормональні зміни. Дослідження підтвердили, що хронічна інфекція, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, може провокувати автоімунну відповідь шляхом цитрулінування білків і гіперпродукції А-ССР [86]. Паління також є потужним екологічним фактором ризику, що підвищує експресію антигенів HLA-DRB1 ініціює продукцію А-ССР [100]. Окрема увага приділялась вивченню ролі стресу, як тригерного фактора у розвитку та прогресуванні РА. Хронічний стрес сприяє активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатoadреналової системи, що веде до гіперпродукції кортизолу та катехоламінів. У хворих на РА спостерігається порушення регуляції цієї системи, що призводить до порушення імунної толерантності та хронічного запалення [45, 62]. Крім того, стрес асоційований з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), які відіграють ключову роль у патогенезі РА [120]. Дослідження Chaudhary, R. та колег (2023) підтверджують роль хронічного стресу, як предиктора у розвитку автоімунних захворювань, включаючи РА [27].

Josef Smolen та співавтори зазначають, що ключовим механізмом розвитку РА є порушення імунологічної толерантності до власних антигенів. Активація Т-лімфоцитів, зокрема CD4⁺ Т-клітин, відіграє основну роль у запуску автоімунної відповіді. Антигенпрезентуючі клітини (АПК), такі як дендритні клітини та макрофаги, представляють автоантигени Т-клітинам, що призводить до їх активації та проліферації. Це супроводжується секрецією прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), інтерлейкіну-1 (IL-1) та інтерлейкіну-6 (IL-6), які відіграють вирішальну роль у розвитку запалення [148].

Активація В-лімфоцитів є ще однією важливою ланкою патогенезу РА. Під впливом Т-клітин В-лімфоцити диференціюються у плазматичні клітини, що продукують автоантитіла, зокрема ревматоїдний фактор (РФ) та А-ССР. Ці автоантитіла утворюють імунні комплекси, що осідають у синовіальній оболонці суглобів, активуючи систему комплементу, провокуючи подальше запалення [69].

Van Delft M. і Huizinga T. (2020) зазначають, що автоантитіла до А-ССР і РФ відіграють важливу роль у розвитку запального процесу в суглобах, а також пов'язані з прогресуючими ерозивними змінами суглобів і підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень при РА. Окрім цього, у патогенезі та прогресуванні захворювання задіяні й інші автоантитіла, зокрема ті, що діють проти специфічних хрящових антигенів, антитіла до карбамойльованих пептидів, а також автоантитіла до позаклітинних антигенів, таких як глюкозо-6-фосфат-ізомераза або гетерогенний ядерний рибонуклеопротейн-A2. Автоантитіла є важливим маркером захворювання, наявність яких обумовлюється як генетичною схильністю, так і впливом зовнішніх факторів. Вони утворюють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) в синовіальній оболонці, активуючи імунну відповідь. Ці антитіла можна виявити задовго до клінічних проявів хвороби, а з появою симптомів спостерігається широкий спектр їхніх ізотипів, що може

служувати прогностичним маркером розвитку РА. Останні дослідження вказують на значну роль слизових оболонок у пускових реакціях, пов'язаних із виникненням РА. На думку авторів, вивчення активності різних ізотипів автоантитіл, їхнього молекулярного та біохімічного складу може допомогти глибше зрозуміти механізми розвитку захворювання, його імунопатологічні особливості та сприяти пошуку нових терапевтичних підходів у лікуванні РА [166].

Nygaard G. та Firestein G.S. (2020) стверджують, що при РА синовіальна оболонка значно потовщується і набуває здатності проникати в навколишні тканини, що призводить до руйнування хряща та кісткової структури. Фібробластоподібні синовіоцити, які є основними клітинами синовіальної оболонки, при РА набувають стійких змін у своїй активності, що робить їх більш агресивними. Вони активно виробляють запальні молекули, такі як цитокіни та ферменти, які підтримують запалення та сприяють прогресуванню хвороби [114].

Таким чином, внаслідок хронічного запального процесу у синовіальній оболонці при РА формується паннус – патологічна тканина, що агресивно проростає у суглобовий хрящ та субхондральну кістку. Паннус складається з активованих фібробластоподібних синовіоцитів, макрофагів, ендотеліальних клітин та лімфоцитів. Він є основним чинником руйнування суглобових структур, оскільки продукує матриксні металопротеїнази, які розщеплюють компоненти позаклітинного матриксу, спричиняючи деградацію хряща та ерозії кісткової тканини [87, 188].

Rao D.A. та співавт. (2017) у своїх дослідженнях зазначають, що CD4⁺ Т-клітини є ключовими учасниками автоімунного процесу, хоча їхні механізми дії при різних автоімунних захворюваннях залишаються недостатньо вивченими. Авторами було виявлено значну кількість PD-1⁺CXCR5⁺CD4⁺ Т-клітин у синовіальній оболонці пацієнтів із РА. Ці клітини здатні стимулювати В-

лімфоцити та сприяти їхній трансформації в плазматичні клітини, що відіграє важливу роль у прогресуванні захворювання [125].

Також дослідження підкреслюють вагому роль В-клітин у патогенезі РА. Зокрема, Scherer H.U. та співавт. (2022) вказують, що присутність специфічних автоантитіл при РА, а також ефективність терапії, спрямованої на В-клітини, підтверджують їхню важливу участь у патогенезі хвороби. Це може пояснювати механізми імунної аутореактивності при РА та слугувати прогностичним маркером активності захворювання [140].

Реакції В-клітин на цитруліновані антигени сприяють утворенню А-ССР, які зазнають значних модифікацій у варіабельних доменах через наявність великої кількості N-зв'язаних гліканів. Авторами стверджується, що сучасні дані про активацію аутореактивних В-клітин у відповідь на антигени з посттрансляційними модифікаціями, а також властивості автоантитіл, включаючи їхній ізотип, специфічність до певних епітопів, авідність та глікозилювання, дозволяють встановити їхній зв'язок із чинниками ризику розвитку РА та клінічними особливостями хвороби [140].

Значна роль В-клітин у розвитку РА також висвітлюється Wu F. та співавт. (2021), які вказують, що активовані В-клітини виконують кілька ефektorних функцій. Зокрема, вони сприяють секреції як запальних, так і регуляторних цитокінів, через презентацію антигену активують Т-клітини та сприяють диференціації Т-клітин у клітини, що виробляють антитіла [181].

Також вагому роль у патогенетичних механізмах РА відіграють інтерлейкіни. Kondo N. та співавт. (2021), стверджують, що окрім NTF- α та IL-6, які є основними цитокінами у розвитку РА, важливе значення мають і інші компоненти: IL-7, IL-17, IL-21, IL-23, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ), IL-1 β , IL-18, IL-33 та IL-2 [132]. Важлива увага приділяється інтерлейкіну-17А (IL-17A), як потужному прозапальному цитокіну, що сприяє активації стромальних клітин, стимуляції

ангіогенезу і остеокластогенезу [78, 158]. Як зазначають Walsh M. та Choi Y. (2021) активація остеокластів через рецепторний шлях RANK/RANKL зумовлює деструкцію кісткової тканини [176].

Численні дослідження виділяють роль макрофагів у патогенезі РА. Зокрема, Hasegawa T. та співавт. (2019) зазначають, що остеокластам властива здатність до руйнування кісткової тканини, виконуючи ключову роль у процесах постійного ремоделювання кісток і ерозивно-деструктивних змінах кістки. При дослідженнях паннуса, авторами було виявлено, що остеокласти є похідними з циркулюючих клітин кісткового мозку, а не з місцевих макрофагів. Вони також визначали макрофаги, що асоціюються з артритом і виконують остеокластогенну функцію, як популяцію, яка містить попередники остеокластів у зонах запалення синовіальної оболонки. Ці макрофаги відрізняються від звичайних попередників остеокластів, що беруть участь у гомеостатичному ремоделюванні кісток. Автори стверджують, що як одну з потенційних мішеней при лікуванні РА, слід розглядати інгібування остеокластогенезу [51].

Таким чином, патогенез РА включає складну взаємодію генетичних факторів, автоімунних механізмів та хронічного запального процесу, що призводить до руйнування структур суглоба та хряща в цілому. Вивчення патогенетичних механізмів захворювання дозволяє розробляти нові терапевтичні підходи до лікування таких пацієнтів. Подальші дослідження патогенезу РА сприятимуть створенню більш ефективних та безпечних методів лікування.

1.2.3. Клініко-діагностичні особливості РА

Важливою ланкою ведення хворих з РА є всебічна оцінка клінічних характеристик захворювання. Це включає аналіз симптомів, визначення прогностичних лабораторних біомаркерів, проведення диференційної діагностики, прогнозування можливих ускладнень і позасуглобових проявів.

Точна діагностика РА на ранніх стадіях має вирішальне значення, оскільки дозволяє розрізнити різні форми перебігу захворювання, визначити наявність системних ускладнень, а також своєчасно призначити ефективне лікування, щоб запобігти проресуванню хвороби.

Перебіг РА включає кілька послідовних стадій, кожна з яких характеризується специфічними патологічними змінами [11, 117].

Рання стадія (безсимптомна), характеризується початковими патологічними процесами в імунній системі. Відбувається судинна та клітинна активація, порушення мікроциркуляції, запуск імунної відповіді, формування автоімунної реакції з активацією В-лімфоцитів і синтезом РФ та анти-ССР антитіл. Активується запальний процес за рахунок надмірної продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкінів, $\text{TNF-}\alpha$), що сприяє подальшому ураженню суглобів. Клінічно дана стадія може супроводжуватись загальною слабкістю, субфебрильною температурою та ранковою скутістю, хоча явні ураження суглобів ще відсутні [49, 81, 126, 204].

Розгорнута стадія, яка супроводжується активним запаленням та прогресивною хронізацією процесу. Проявляється типовою клінічною картиною РА із залученням суглобів і розвитком системних ускладнень. На цій стадії відбувається порушення ангіогенезу, активація ендотелію та міграція клітин імунної системи, зокрема CD4^+ Т-лімфоцитів, макрофагів і нейтрофілів у синовіальну тканину. Що в свою чергу, призводить до розвитку синовіту та супроводжується потовщенням синовіальної оболонки, накопиченням рідини, болем, набряком і порушенням рухливості суглобів. Внаслідок посиленої секреції прозапальних цитокінів (IL-1 , IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$), металопротеаз і колагеназ, відбувається руйнація хряща та кісткової тканини [49, 81, 126, 204].

Для пізньої стадії властивими є незворотні зміни в суглобах і системні ускладнення. Відбуваються соматичні мутації та порушення апоптозу, внаслідок чого синовіоцити перестають проходити запрограмовану загибель, що

призводить до утворення паннусу – потовщеної запальної тканини. Розвивається деструкція суглобових структур, включаючи руйнування хряща, зв'язок і субхондральної кістки. Це призводить до характерних РА деформацій суглобів із прогресуючим обмеженням їх рухливості та втратою функцій. Крім того, на цьому етапі можуть розвиватися позасуглобові прояви та системні ускладнення [49, 81, 126, 204].

Одними з основних і найбільш поширених клінічних проявів РА є біль і набряк суглобів, які зазвичай розвиваються поступово, протягом кількох тижнів або навіть місяців [132, 173]. У дебюті захворювання до патологічного процесу переважно залучаються дрібні суглоби кистей і стоп, однак з прогресуванням хвороби запальний процес поширюється і на великі суглоби, такі як колінні, ліктьові та плечові [189]. З часом, гострий біль у таких хворих трансформується в хронічний (тривалістю понад 3 міс.) та може зберігатися навіть за умови ефективного контролю запального процесу [35, 133]. Хронізацію больового синдрому зумовлюють різні механізми, включаючи запалення, порушення периферичної та центральної ноцицепції, а на пізніх стадіях – структурні зміни в суглобах [113]. Характеристики болю у таких хворих варіюються: він може бути постійним або періодичним, локалізованим або поширеним, мати різну інтенсивність, а також супроводжуватися психологічним дискомфортом і втомою [60]. За даними Fowzia I. та співавт. (2022). Інтенсивність болю у пацієнтів з РА тісно асоціюється активністю захворювання. Було встановлено сильний зв'язок між різною активністю РА та інтенсивністю болю в динаміці: при зниженні активності захворювання біль також зменшувався, а при її підвищенні – посилювався [59]. Зв'язок інтенсивності больового синдрому з активністю РА також підтверджують Н. Singh та співавт. (2019). А саме, було виявлено значущі кореляційні зв'язки шкали болю при РА (Rheumatoid Arthritis Pain Scale – RAPS) з активністю захворювання за DAS28 ($r=0.811$) та CDAI ($r=0.770$) [147]. Гіпотезу щодо збереження больового синдрому за успішного контролю запалення

підтверджують P. Vergne-Salle та співавт. (2020). Загалом було відібрано 295 пацієнтів з РА, 83% з яких отримували біологічну терапію. На кінець дослідження 38,4% продовжували відчувати помірний або сильний біль за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Було виявлено, що біль пов'язаний з рівнями тривоги та депресії, а також його впливом на повсякденне життя [173]. Це підкреслює важливість комплексного підходу до лікування РА, який включає не тільки контроль запалення, але й оцінку психоемоційного стану пацієнтів для ефективного контролю больового синдрому і прийняття оптимальних стратегій лікування.

Не менш важливим симптомом, який відчують хворі на РА є скутість у суглобах, яка найбільш виражена вранці або після тривалого періоду спокою. Чіткого визначення скутості суглобів немає, оскільки цей стан ґрунтується на суб'єктивних відчуттях пацієнта і не може бути точно виміряний за допомогою об'єктивних методів [97]. Саме тому ранкова скутість не була включена до загальновідомих індексів активності РА, таких як DAS28, CDAI та SDAI. Однак багато пацієнтів повідомляють, що цей симптом має вагомий вплив на їх повсякденне життя і чинить суттєвий дискомфорт [92]. Ранкова скутість може тривати годинами, суттєво обмежуючи рухливість і впливаючи на функціональний стан хворого. Тим самим, знижуючи мобільність суглобів, що призводить до труднощів у виконанні звичних рухів, таких як стискання предметів, ходьба або навіть підйом по сходах [19]. За даними D. Krijbolder та співавт. (2021) ранкова скутість у хворих з РА тісно пов'язана із активністю запаленням суглобів і підвищеним рівнем СРБ. І чим довшою була її тривалість, тим вищою була активність запального процесу. У пацієнтів з запальним артритом, яким згодом був встановлений діагноз РА, ранкова скутість виявилася ще сильніше пов'язаною із запальними процесами. Зокрема, такі пацієнти мали підвищену частоту субклінічного синовіту (ВШ: 2,56; 95% ДІ 1,04–6,52) та підвищений рівень СРБ (ВШ: 3,86; 95% ДІ 1,45–10,24) [80]. В іншому

дослідженні (D. Orange та співавт., 2020), показано, що тривалість та вираженість ранкової скутості у хворих на РА значно корелювали з активністю захворювання за DAS28. Виявлено, що наявність нейтрофілів та фібрину в синовіальній тканині суттєво асоціюється з тривалістю скутості більше 1 год. ($p < 0,0001$), а їхні накопичення локалізувалися вздовж синовіальної оболонки. [118]. Таким чином, врахування ранкової скутості у клінічній практиці може сприяти ранньому виявленню пацієнтів із високим ризиком розвитку РА та своєчасному втручання для запобігання подальшому прогресуванню захворювання.

Під час об'єктивного обстеження хворих на РА спостерігається біль при русі або пальпації суглобів, часто супроводжуваний набряком та потовщенням синовіальної оболонки, що створює характерне «болотисте» відчуття при натисканні. При цьому уражені суглоби зазвичай не мають характерних ознак почервоніння чи підвищеної температури. Для хронічної прогресуючої форми РА характерними є такі деформації, як ульнарна девіація п'ястно-фалангових суглобів, ураження пальців кистей за типом “бутон’єрки” або “шиї лебедя”, деформація кисті за типом “лорнета”. Пізні стадії захворювання супроводжуються обмеженням рухливості у плечових, ліктьових, колінних суглобах і ускладню і можуть ускладнюватись деформацією колінних суглобів, підвивихами голівок плюсне фалангових суглобів стоп латеральною девіацією та деформацією великого пальця стопи [28, 99, 151].

Окрім вищевказаних ознак РА, у багатьох пацієнтів можуть спостерігатись позасуглобові ураження. Найпоширенішими серед позасуглобових уражень є ревматоїдні вузлики, які зустрічаються у 20-30% серопозитивних пацієнтів. Зазвичай ці вузлики щільні, безболісні та розташовані в місцях тиску, над дрібними суглобами кистей і в ділянці ліктьових суглобів [25].

Локальне та системне зниження кісткової маси є характерною особливістю РА, що розвивається внаслідок деградації трабекулярної та кортикальної кісткової тканини. Втрата кісткової маси сприяє розвитку остеопорозу, який є

одним із ключових ускладнень РА. Підвищена крихкість кісток при РА обумовлена поєднанням системного запалення, наявності автоантитіл у кровообігу та секреції прозапальних цитокінів [1]. За даними S. Moshayedi та співавт. (2022) поширеність цього стану може сягати 30% серед пацієнтів із РА [101].

Численні дослідження свідчать, що 30-60% хворих на РА страждають на серцево-судинні захворювання. Найбільш поширеними серед них є перикардит, який виявляється у 15% хворих [182], міокардит, що зустрічається в 15-20% випадків [7], а також серцева недостатність, поширеність якої становить 7% [68].

Ураження легень також є досить поширеним позасуглобовим проявом РА і зустрічається приблизно у 40% хворих [6]. Ризик розвитку інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ) у хворих на РА оцінюється в 6%–15%. ІХЛ може виникати ще до появи суглобових проявів захворювання [14]. Згідно з результатами дослідження Hyldgaard et al., у 14% пацієнтів з РА були діагностовані ІХЛ за 1-5 років до встановлення діагнозу [58]. Ризик розвитку ІХЛ зростає з тривалістю РА. До основних факторів ризику розвитку ІХЛ у пацієнтів з РА належать старший вік, чоловіча стать, куріння, наявність позитивних антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP) або IgM-ревматоїдного фактора. Окремі дослідження висвітлюють зв'язок між активністю РА та розвитком ІХЛ [14].

Серед офтальмологічних проявів РА найбільш часто можна спостерігати вторинний синдром Шегрена, який проявляється сухістю очей та слизових оболонок. L. R. Harrold та співавтори (2020) повідомляють про поширеність синдрому Шегрена у хворих на РА з показником у 30% [50]. Рідше можна спостерігати синдром Фелті, який зустрічається приблизно у 1% хворих на РА і характеризується поєднанням тривалого серопозитивного РА, лейкопенії та спленомегалії, а також хронічними виразками, що погано загоюються і часто схильні до вторинних інфекцій [182].

Лабораторна діагностика РА базується на виявленні запальних маркерів, які можуть з'являтися за кілька місяців або навіть років до прояву перших клінічних симптомів. РФ, як один з ключових показників, виявляється у 80–90% пацієнтів з РА [28]. Також значущими для діагностики є анти-ССР, що зустрічаються у 70–80% [63]. Наявність РФ або анти-ССР дозволяє класифікувати захворювання як серопозитивний РА, що є найбільш поширеним варіантом перебігу. Одночасне виявлення обох маркерів значно підвищує точність діагнозу [28]. Однак у 10% пацієнтів РФ і анти-ССР можуть бути відсутніми, і такі випадки класифікують як серонегативний РА. Важливо зазначити, що сам по собі РФ не є специфічним тільки для РА – він може виявлятися при інших автоімунних захворюваннях, таких як системний червоний вовчак, склеродермія, гранулематоз або синдром Шегрена, а також у пацієнтів із хронічними інфекціями та навіть у здорових людей. Окрім діагностичного значення, виявлення РФ і анти-ССР у здорових родичів пацієнтів з РА може слугувати прогностичним фактором розвитку хвороби в майбутньому [28].

До неспецифічних маркерів запального процесу відносяться швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівень С-реактивного білка (СРБ), які зазвичай підвищені у пацієнтів з активною формою РА. Проте для точної оцінки стану хворого їх необхідно розглядати у поєднанні з іншими клінічними та лабораторними показниками [13].

Рентгенологічна діагностика РА є важливим інструментом для оцінки ступеня ураження суглобів та стадійності захворювання [28]. Одним із найбільш поширених методів класифікації рентгенологічних змін при РА є критерії за Штейнброкером, з яких виділяють 4 стадії ураження. Перша (початкова) стадія характеризується остеопорозом та незначними змінами в навколосуглобових тканинах, без явних ерозій або деформацій. При другій (ранній) стадії захворювання спостерігаються звуження суглобової щілини та поява перших ерозій кісткової тканини. На третій (розгорнутій) стадії відзначаються множинні

ерозії, значне звуження суглобових щілин та деформації суглобів, що обмежують їх мобільність. Четверта (пізня) стадія включає попередні зміни, до яких приєднується анкілоз (зрощення кісток) та деформації суглобів [16].

Варто підкреслити, що діагностика РА залишається складним завданням через різноманітність клінічних проявів та відсутність специфічних діагностичних інструментів, що ускладнює його раннє та точне виявлення.

З роками підходи до класифікації РА зазнавали змін, що відображає поглиблення розуміння його патогенезу та удосконалення діагностичних методів. Найбільш поширеними на сьогоднішній день є критерії Американського коледжу ревматології (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) (2010) [4], які дозволяють диференціювати РА від інших запальних артропатій та визначати його ранні стадії.

Критерії включають наступні складові:

1. Ураження суглобів, що оцінюється від 0 до 5 балів:

- 1 великий суглоб (плечовий, ліктьовий, колінний, гомілковостопний, кульшовий) – 0 балів;
- 2–10 великих суглобів – 1 бал;
- 1–3 малі суглоби (п'ястково-фалангові, міжфалангові, проксимальні, зап'ястя) – 2 бали;
- 4–10 малих суглобів – 3 бали;
- 10 суглобів (включно з принаймні 1 малим суглобом) – 5 балів.

2. Серологічні маркери (0–3 бали):

- Негативні РФ та анти-ССР – 0 балів;
- Слабко позитивні РФ та анти-ССР – 2 бали;
- Високопозитивні РФ та анти-ССР – 3 бали.

3. Показники гострофазового запалення (0–1 бал):

- Нормальний рівень СРБ та ШОЕ – 0 балів;
- Підвищений рівень СРБ та/або ШОЕ – 1 бал.

4. Тривалість симптомів (0–1 бал):

- Менше 6 тижнів – 0 балів;
- 6 тижнів та довше – 1 бал.

Згідно цих критеріїв для встановлення діагнозу РА необхідно набрати ≥ 6 балів із 10 можливих, при цьому слід виключити інші запальні захворювання суглобів.

Підсумовуючи ефективність класифікаційних критеріїв РА ACR/EULAR 2010, Н. Radner із співдослідниками зазначають, що дані критеріїв демонструють високу чутливість (82%) у виявленні випадків захворювання серед різних популяцій населення. Порівняно з критеріями 1987 року, нові критеріїв мають вищу чутливість (+0.11) за рахунок нижчої загальної специфічності (–0.04), що свідчить про їхню ефективність у ранньому виявленні РА. Загалом, критеріїв 2010 року довели свою практичність і є цінним інструментом у клінічній практиці та дослідженнях РА [123].

1.3. Біль та центральна сенситизація при ревматоїдному артриті

Біль є одним із найпоширенішим симптомом у пацієнтів із РА. Хоча впровадження таргетної терапії та застосування біологічних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (бХМПРП), суттєво покращили лікування РА, однак багато пацієнтів все ще продовжують відчувати біль [124, 136]. Результати С. Radawski та співавт. (2019) стверджують, що не завжди терапія ХМПРП є ефективною для зменшення інтенсивності больового синдрому у хворих на РА. Вибірку становили хворі на РА, котрі приймали ХМПРП на момент дослідження або в минулому (90% від обстежених), протягом, не менше 6 місяців. З них 67% користувались ХМПРП під час дослідження (65% з яких приймали один та більше звичайний синтетичний ХМПРП, а 40% - виключно метотрексат). Лише 26% пацієнтів були задоволені своїм лікуванням. Ті, хто не

відчував задоволення від терапії, повідомляли про більш інтенсивний рівень больового синдрому. Навіть серед тих, хто висловлював задоволення лікуванням, часто спостерігалася помірна інтенсивність больового синдрому [122].

Дослідження свідчать, що існує розбіжність між активністю запального процесу та больовими відчуттями, про які повідомляють хворі на РА. Зокрема, за даними D. F. McWilliams та співавт. (2019) у 64% пацієнтів під час загострення больового синдрому не спостерігалось підвищення показника активності захворювання DAS28, і навпаки, 60% випадків з підвищенням індексу DAS28 не супроводжувались одночасним загостренням болю [94]. За даними Y. C. Lee та співавт. біль зберігається у 11,9% пацієнтів з РА навіть при досягненні клінічної ремісії за індексом DAS28 ($<2,6$ балів). Саме тому існує потреба у більш детальному вивченні патогенетичних механізмів болю при РА для розробки нових стратегій лікування больового синдрому [84].

Як відомо, больовий синдром при РА виникає внаслідок взаємодії різних механізмів периферичної та ЦНС. Пацієнти часто описують його як ниючий, гризучий біль, що характерно для ноцицептивного варіанту больового синдрому. В той час інші описують його як «стріляючий» або «пекучий», що вказує на нейропатичний характер больового синдрому [60]. Останні дослідження свідчать, що у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів, окрім ноцицептивного та нейропатичного болю, може формуватися ноципластичний варіант больового синдрому [107]. Він виникає внаслідок аномальної обробки больових імпульсів, зумовлених модуляцією ЦНС і характеризується поширеним дискомфортом без очевидних ознак пошкодження тканин чи нервів. На відміну від ноцицептивного болю, який виникає внаслідок ушкодження тканин або запалення та нейропатичного болю, спричиненого ураженням нервів, в основі ноципластичного болю лежить явище ЦС, що зумовлює підвищену чутливість ЦНС до сенсорних відчуттів [107]. ЦС спричиняє підвищену збудливість ноцицептивних нейронів ЦНС, в основному в задніх рогах спинного мозку, в

результаті чого, звичайні допорогові стимули сприймаються як більш інтенсивні та викликають больові відчуття. А тривала дія подібних стимулів на периферичну або ЦНС є ключовим фактором хронізації больового синдрому [111, 130].

Дослідження ЦС в контексті формування больового синдрому бере свій початок з фундаментальних робіт Кліффорда Вульфа, який у 1980-х роках вперше описав цей феномен, вивчаючи нейропластичність спинного мозку та її вплив на хронічний біль. Результати його досліджень показали, що тривала дія ноцицептивних стимулів викликає гіперзбудливість нейронів заднього рогу спинного мозку, що є одним із ключових механізмів формування хронічного болю. Внаслідок таких змін тривале збудження зберігається навіть після припинення дії периферичних больових подразників. Як правило, це збудження зберігається протягом тривалого часу та підтримується дією різних стимулів мінімальної інтенсивності. Таким чином, звичайні стимули, які в нормі не викликають больових відчуттів, сприймаються як біль (алодинія), а відповідь ЦНС на больові імпульси значно посилюється (гіперальгезія) [35, 180].

Вважається, що близько 50% хворих на РА страждають від хронічного болю, незважаючи на ефективне пригнічення запального процесу, що підтверджує залучення центральних механізмів обробки болю, а також розвитком вторинної фіброміалгії у таких пацієнтів [91]. Дослідження L. Arendt-Nielsen та колег (2018) показало, більш ніж у 70% пацієнтів із хронічним суглобовим синдромом до патогенезу формування болю залучені механізми ЦС [9].

На додаток до тверджень К. Вульфа, клінічні дослідження характерних розладів, зокрема фіброміалгії, розширили значення ЦС при хронічних больових станах. Як відомо, фіброміалгія є досить поширеним коморбідним станом серед хворих на РА, що зазвичай проявляється хронічним, поширеним м'язово-суглобовим болем, загальною втомою, порушеннями сну, пам'яті та уваги. Дослідження R. Staud та співавт. підтвердили роль ЦС у пацієнтів з

фіброміалгією [154]. Їхні дослідження підкреслили гіперзбудливість ЦНС до больових стимулів та підвищену відповідь на подразники, які зазвичай не провокують больові відчуття, надаючи важливі клінічні докази ЦС, як ключової ознаки фіброміалгії. А. С. Gist із співавт. (2018) встановили, що фіброміалгія у хворих на РА зустрічається у 33,3% випадків [46]. В той час, S. S. Zhao та співавт. (2019) стверджують про поширеність фіброміалгії серед пацієнтів з РА на рівні 18-24%. Н. El-Kasmi та колеги (2024) заявляють що цей показник сягає 30,9%, а відносний ризик розвитку фіброміалгії у когорті хворих на РА становить 5,9 (95% ДІ 1,91-18,3, $p=0.002$) [36].

ЦС діагностують на основі її основних проявів - гіперальгезії та алодинії. Однак, вона може мати й інші особливості, хоч і менш поширені. ЦС спричиняє не лише підвищену чутливість до больових стимулів, але й до інших подразників. Деякі пацієнти з хронічним болем повідомляють про надмірну чутливість до світла, звуків і запахів. Наприклад, стандартний рівень освітлення в кімнаті може сприйматися як надто яскравий, а аромат парфумів провокувати головний біль, запаморочення чи нудоту [45]. Крім того, ЦС може маскуватися під когнітивними порушеннями, такими як проблеми з пам'яттю та концентрацією уваги, або ж проявлятися у вигляді психоемоційних розладів, зокрема тривожності, депресії та катастрофізації болю [33, 111, 121].

Таким чином, феномен ЦС важливо розглядати як процес, що виходить за межі виключно ноцицептивної системи і не обмежується лише больовими відчуттями. Розуміння цих аспектів є важливою складовою розробки ефективних підходів до її діагностики.

Важливим та специфічним інструментом оцінки ЦС є Анкета центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory — CSI), яка слугує сучасним скринінговим інструментом для визначення симптомів, що асоціюються з ЦС. Цей інструмент був розроблений у 2012 році T.G. Mayer та його колегами й складається з двох частин [93].

Перша частина (частина А) включає 25 тверджень, що найкраще ідентифікують прояви ЦС. Оцінка результатів відбувається за шкалою Лайкерта, а значення відповідей коливаються від 0 до 4 балів. Таким чином, максимальний бал може сягати 100, а отримане значення в 40 балів та більше свідчить про ймовірну наявність ЦС [93].

Як зазначають автори, інша частина анкети (частина В) не використовується для підрахунку кінцевого результату, а лише визначає, чи було у пацієнта раніше діагностовано одне або кілька з семи захворювань, пов'язаних із ЦС (мігрень або головний біль напруги, фіброміалгія, синдром подразненого кишечника, синдром неспокійних ніг, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, синдром хронічної втоми, підвищена чутливість до хімічних речовин), а також три стани, що супроводжуються симптомами ЦС (депресія, тривожність або панічні атаки, травма шиї) .

На сьогодні існує україномовна версія анкети CSI [201]. Процес перекладу, валідизації та крос-культуральної адаптації описано у розділі 3.

За допомогою україномовної версії анкети CSI було встановлено поширеність ЦС у 40% хворих на РА, що узгоджується з світовими дослідженнями.

За даними М.А. Guler та колег (2020), серед 193 пацієнтів із ревматологічними захворюваннями, поширеність ЦС варіювала залежно від діагнозу. Так, при РА показник поширеності складав 41%, 45,2% мали ЦС при АС, 62,2% при остеоартриті та 94% при фіброміалгії [48].

Відомо, що у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів підвищена больова чутливість, пов'язана з ЦС, сприяє розвитку хронічного дифузного болю («widespread pain»), що проявляється відчуттям болю в зонах, віддалених від уражених суглобів [139, 145].

Дослідження М. Andersson та співавторів, демонструють наявність хронічного дифузного болю, який проявляється у віддалених зонах від уражених

суглобів у 46% пацієнтів РА [8]. Крім того, результати перехресного дослідження А. Bilberg та колег (2018) підтвердили наявність дифузного больового синдрому в осіб жіночої статі з раннім РА. А саме, з вибірки 102 жінок тривалістю РА менше 20 місяців наявність дифузного болю була зафіксована у 35,9% випадків. Його присутність корелювала з вищою активністю захворювання, більш вираженим больовим синдромом та погіршенням функціональних можливостей [15].

Схожі дані були опубліковані Y. Lee та співавторами (2018), де зазначалось, що в 139 пацієнтів із РА низький больовий поріг і посилена часова сумація болю суттєво корелювали з вищою активністю захворювання, гіршими показниками загального стану пацієнтів та залученням більшої кількості болючих суглобів [82].

К. Noda та співавт. (2022) вказують про поширеність ЦС у 7,5% хворих на РА, яка також асоціювалася з підвищеною активністю захворювання, погіршенням самопочуття та вищими показниками болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [112].

Бостонське дослідження за участі Y.C. Lee та колег, висвітлює поширеність ЦС у половини (47,3%) залучених учасників, яким було діагностовано РА. Основними проявами спостерігались помірний або сильний біль, втома, катастрофізація болю та порушення сну, при цьому ознаки периферичного запалення були мінімальними [85].

Нещодавнє дослідження, що координувалось N. Mesci та співавт. (2024) вказує, що ЦС зустрічається у 48,3% випадків РА. Цікавим фактом даного дослідження було те, що такі показники, як ШОЕ, СРБ та кількість набряклих суглобів не мали значимої відмінності між хворими з та без ЦС. Однак у групі хворих із ЦС були зафіксовані вищі показники болю за ВАШ, більша кількість болючих суглобів та вище значення індексу DAS28 (в даному випадку усі $p < 0,05$) [98].

Результати різних досліджень твердять, що ЦС є досить поширеним феноменом і при інших ревматичних захворюваннях. Останні дані визначають ЦС ключовим фактором, що сприяє хронізації болю у пацієнтів з остеоартритом. Результати кількох метааналізів свідчать, що такі пацієнти відмічають підвищені за часом та інтенсивністю больові відчуття, які ширяться за межі уражених суглобів. Також у них фіксувалась підвищена чутливість до тиску, термічних подразників і посилена часова сумація болю.

Дослідження The Nor-Hand (Steen Pettersen P. та співавт., 2022) висвітлює дані щодо високої поширеності ЦС у пацієнтів з ОА та її зв'язок із вираженим болем уражених суглобів [155]. Також проведено низку невеликих досліджень, які демонструють підвищену больову чутливість та порушене сприйняття болю у хворих на ОА колінного суглоба порівняно з контрольною групою, а загальний показник частоти ЦС склав 36% (95% ДІ 12-59%) [193].

Загалом результати вивчення поширеності ЦС у пацієнтів з ОА колінного суглоба є доволі варіабельними. Наприклад, оприлюднені дані G.G. Elsehrawy та співавт. (2023), зазначають, що у 85,3% хворих з ОА було діагностовано ЦС за допомогою анкети CSI [37]. Водночас S.H. Kim з групою дослідників виявили ЦС у 48% із 941 пацієнта з ОА, а за результатами дослідження I.J. Koh та колег (2019) – ЦС була зареєстрована у 24% із 422 таких пацієнтів [73, 76].

Було встановлено високу поширеність ЦС і у хворих з АС. Зокрема, за результатами Нідерландського дослідження (Kieskamp S.C. та співавт., 2022) цей показник був на рівні 45%, а наявність ЦС суттєво асоціювалась з гіршими показниками якості життя та вищими значеннями індексів захворювання [72].

S. Şaş та колеги (2018), встановили поширеність ЦС у 46,6% пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, що значно більше в порівнянні з контрольною групою, у яких дане значення становило 13,7% [137].

Отже, ЦС є досить поширеним феноменом, що зумовлює розвиток хронічного болю у пацієнтів з ревматичними захворюваннями. ЦС

характеризується довшою тривалістю та вищою інтенсивністю больового синдрому, складними асоціативними зв'язками з активністю запального процесу та впливом на клінічну маніфестацію захворювання. Розуміння патогенетичних механізмів ЦС та її симптоматики є ключовими складовими для діагностики та правильного вибору контролю больового синдрому у пацієнтів з ревматичними захворюваннями.

Особливо важливою є оцінка ЦС у хворих на РА, оскільки її вплив може суттєво коригувати хворобо-специфічні показники захворювання. Тому своєчасне виявлення ЦС є важливим аспектом лікування РА, що сприятиме поліпшенню загального стану пацієнтів, їх функціональних можливостей та якості життя.

1.4. Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, як маркер центральної сенситизації у хворих на ревматоїдний артрит

Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (Calcitonin gene-related peptide - CGRP) - це 37-амінокислотний нейропептид, який переважно міститься у С і А δ сенсорних волокнах, що походять із дорсального корінця та трійчастих гангліїв, а також ЦНС. Він належить до родини пептидів, до якої входять адреномедулін, амелін і кальцитонін, що виконують різні біологічні функції як на периферії, так і в ЦНС [24]. CGRP експресується приблизно у 45% нейронів спинномозкових гангліїв, головним чином у дрібнокаліберних немієлінізованих С-волокнах. Ці пептидергічні ноцицептори, які також коекспресують субстанцію Р, становлять близько половини всіх С-волоконних ноцицепторів [75]. Крім того, нейрони спинномозкових гангліїв експресують рецептор тирозинкінази А (TrkA), що робить їх чутливими до фактора росту нервів (NGF). CGRP також виявляється у дрібних і середніх А δ -волокнах, близько 70% з яких є ноцицепторами, а також у деяких великокаліберних сенсорних А β -волокнах і моторних нейронах А α [64].

CGRP відіграє важливу роль у серцево-судинній, травній та сенсорній функціях. Хоча його судинорозширювальні властивості добре вивчені, на сьогоднішній день все більше уваги приділяється його ролі у сенситизації нейронів ЦНС та посиленні больових відчуттів. CGRP бере участь у розвитку нейрогенного запалення, а його експресія підвищується при запальному та нейропатичному болю (R. Yevgi та співавт., 2023). (105, 185].

Відомо, що CGRP є функціональним компонентом молекулярних шляхів, до яких також входять такі нейропептиди, як субстанція Р, рецептори до TRP (трансмембранного потенціалу), як-от TRPA1 (анкриновий рецептор 1) та TRPV1 (ванілоїдний рецептор 1), а також рецептори TrkA (кінази-А рецептора тропоміозину) для NGF (фактора росту нервів). Під час розвитку артрити активність CGRP-залежних шляхів зростає. Субстанція Р накопичується разом із CGRP у секреторних гранулах периферичних сенсорних нервів. NGF, діючи через TrkA-рецептори, сприяє підвищенню рівня експресії CGRP і субстанції Р, а також їх транспорту до периферичних нервових закінчень. Як і CGRP, рівні субстанції Р і TRPV1 збільшуються в сенсорних нервах при запальному артриті. Активація TRPV1 або TRPA1 призводить до спільного вивільнення CGRP і субстанції Р з нервових закінчень. Рівень NGF зростає при запальних захворюваннях суглобів, зокрема РА. Встановлено, що це пов'язано з підсиленням больових відчуттів. NGF також стимулює фосфорилування TRPV1, що підвищує чутливість нейронів до лігандів TRPV1 та TRPA1. CGRP може виступати посередником активації TRPV1 або TRPA1, що проявляються у вигляді болю, запалення або вазодилатації. Пептидергічні сенсорні нерви також можуть взаємодіяти з іншими типами нейронів, зокрема з симпатичними волокнами, які іннервують суглоби [67, 83, 90].

Окремі дослідження підтвердили, що CGRP та його рецептор відіграють важливу роль у модуляції болю та передачі больових сигналів у периферичній і ЦНС. Зокрема, Т. Dong з колегами (2015) виявили, підвищені рівні CGRP в

сироватці крові та синовіальній рідині у пацієнтів з хронічними болями колінного суглоба при остеоартриті ніж в групі контролю. Також було встановлену тісну асоціацію рівня CGRP у сироватці крові з інтенсивністю больового синдрому [34]. Аналогічні результати щодо рівня CGRP отримали Sato J. з співавторами. А саме, у синовіальній тканині пацієнтів із болем у скронево-нижньощелепному суглобі (СНЩС) було виявлено підвищені рівні CGRP порівняно з контрольною групою. Крім того, дослідження показало позитивний зв'язок між інтенсивністю болю та рівнем CGRP [138]. Також підвищення CGRP спостерігалось у пацієнтів з фіброміалгією, у патогенезі якої важливе значення відіграє феномен ЦС [3, 79, 129].

Дослідження щодо рівня CGRP, у пацієнтів із РА є обмеженими. Однак, наявні дані свідчать про потенційну роль CGRP у патофізіології РА. У дослідженні, опублікованому А. Hernanz та співавт., було вивчено вплив CGRP та інших нейропептидів на вироблення прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α) у хворих на РА та ОА. Результати показали, що CGRP значно стимулює вироблення цих цитокінів, причому стимуляція була більш вираженою у пацієнтів із РА порівняно з ОА. Це вказує на те, що CGRP може модулювати запальну та імунну відповідь при РА [55]. Огляд D. A. Walsh та колег підсумовує, що периферичне вивільнення CGRP сприяє вазодилатації при гострому нейрогенному запаленні. У контексті хронічного артрити, такого як РА, CGRP може сприяти запаленню та сенситизації суглобових ноцицепторів, що підкреслює його потенційну роль у прогресуванні захворювання та розвитку болю [175]. Дослідження проведене Т. Maleitzke та групою дослідників показало, що рівні CGRP у експериментальних моделях РА є підвищеними, що вказує на його залученість у розвиток запалення та пошкодження суглобів. Також встановлено, що відсутність α CGRP призводила до зменшення запалення та руйнування хряща, що підтверджує його роль при запальних процесах в суглобах [89]. О. Grimsholm з та колеги у своїй роботі повідомляють про підвищені рівні

CGRP у хворих на РА, що вказує на його залученість у механізми нейроімунної модуляції запального процесу. Підвищення CGRP сприяє посиленню запальної відповіді через взаємодію з прозапальними цитокінами, такими як TNF- α та IL-6, що може впливати на перебіг захворювання [47].

Таким чином, CGRP через свою участь у регуляції модуляції болю та запального процесу, слід розглядати як потенційний маркер ЦС у хворих із запальними захворюваннями суглобів, зокрема РА. Підвищені рівні CGRP в синовіальній рідині та плазмі крові пацієнтів із РА можуть свідчити про його можливу роль у підтримці хронічного болю та сенситизації ЦНС. Результати опублікованих досліджень показують, що CGRP може сприяти сенситизації ноцицепторів і підсилювати взаємодію між периферичною та ЦНС, що в результаті призводить до підвищеної больової чутливості навіть після зменшення запалення. Це робить CGRP можливим перспективним біомаркером для оцінки ЦС та потенційною терапевтичною мішенню для контролю больового синдрому при РА. Саме тому ЦС у хворих на РА в поєднанні з вивченням патогенетичної ролі CGRP лягли в основу нашого дисертаційного дослідження.

Дані щодо особливостей ЦС при ревматичних захворюваннях були представлені нами в оглядовій статті [200], опублікованій у фаховому українському виданні.

РОЗДІЛ II.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1. Дизайн дослідження.

Відповідно до основних принципів та правил біомедичної етики, усі, включені до дослідження хворі підписали інформовану згоду пацієнта про участь в дослідженні. У дослідження було включено 168 пацієнтів з РА, які перебували на лікуванні у «Високоспеціалізованому клінічному Центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії» Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» в період з 2021 по 2024 роки. Дослідження проведено згідно з основними положеннями GCP (2018 р.), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 9 від 20.10.2021 р. та № 4 від 23.04.2025 р.).

У ході дослідження нами була проведена адаптація і валідизація анкети Central Sensitization Inventory (CSI) (М. А. Станіславчук, В. О. Бомбела, Ю. Л. Шкарівський. (2022)). До процедури адаптації та валідизації було залучено 75 пацієнтів з встановленим діагнозом РА, відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматології/Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (American college of rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology — ACR/EULAR) (2010) [70], які проходили лікування у Високоспеціалізованому клінічному Центрі ревматології, остеопорозу та

біологічної терапії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради. В якості контролю було обстежено 15 осіб без РА чи наявності будь-яких інших захворювань з ознаками больового синдрому або гострих станів, які здатні суттєво вплинути на результати дослідження. Усі залучені пацієнти були віком понад 18 років та здатні адекватно співпрацювати в ході дослідження.

Перед початком дослідження усі пацієнти були поінформовані щодо мети та основних його завдань. Усі залучені пацієнти надали письмову інформовану згоду щодо участі в дослідженні. Стан пацієнтів оцінювали за спеціально розробленим протоколом, який включав алгоритми клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Критерії включення та невключення пацієнтів у дослідження наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Критерії включення / невключення пацієнтів в дослідження

Критерії включення:	Критерії невключення:
- Вік пацієнтів від 18 до 70 років. - Пацієнти з встановленим діагнозом РА за критеріями ACR/EULAR 2010. - Верифікований РА тривалістю ≥ 6 міс. - Стабільна терапія метотрексатом в дозі 10-15 мг на тиждень, щонайменше упродовж 4 тижнів до включення в дослідження і упродовж 12 тижнів контрольованої терапії. - ГК терапія не більше еквіваленту 10 мг преднізолону упродовж усього терміну спостереження.	- Вік менше 18 чи більше 70 років; - Тривалість ревматоїдного артриту < 6 міс. - Будь-які супутні захворювання або гострі стани, наявність яких здатне суттєво вплинути на результати дослідження: захворювання нервової системи (церебральні, спинальні), психічні розлади (з больовим синдромом, як основним), декомпенсована серцево-судинна, дихальна патологія, хронічна ниркова та печінкова недостатність).

- НПЗП за потреби у стабільній дозі упродовж дослідження. - Письмова інформована згода пацієнта на участь в дослідженні (із зазначеним переліком процедур, що передбачає дослідження). - Здатність пацієнта до адекватного співробітництва в процесі дослідження.	- Відмова пацієнта на участь в дослідженні.
---	---

На основі отриманих даних за анкетною CSI обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи. До першої групи, чисельністю 106 осіб, входили пацієнти без ознак ЦС (сума балів за анкетною CSI складає менше 40). До другої групи, чисельністю 62 осіб, входили пацієнти з ознаками центральної сенситизації (сума балів за CSI - 40 і вище). Пацієнти обох груп пройшли клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження, передбачені протоколом обстеження хворого, що бере участь в дослідженні.

2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів.

У дослідженні взяли участь 168 пацієнтів з РА, середній вік яких становив $53,21 \pm 13,05$ років, а тривалість захворювання в середньому - $8,67 \pm 7,93$ років (табл. 2.2). Серед пацієнтів взятих в дослідження, 136 (81%) пацієнтів складала жінки, а 32 (19%) пацієнти – особи чоловічої статі, тобто жінок було в чотири рази більше, ніж чоловіків.

Таблиця 2.2.

Демографічна характеристика обстежених хворих на РА залежно від наявності ЦС

Показник	Усі хворі, n=168	Хворі без ЦС, n=106	Хворі з ЦС, n=62	p
Вік, роки	53,21±13,05	50,71±13,4	57,75±11,13	<0,01
Стать, n (%)				
жінки	136 (81%)	83 (76%)	53 (90%)	>0,05
чоловіки	32 (19 %)	26 (24%)	6 (10%)	>0,05
Тривалість РА, років	8,67 ± 7,93	6,6±6,11	12,42±9,42	<0,01
< 5	72 (43%)	58 (55%)	14 (23%)	<0,01
5 – 10	47 (28%)	32 (30%)	15 (24%)	0,4
>10	49 (29%)	16 (15%)	33 (53%)	<0,01
Інвалідність:				
Є	51 (30%)	23 (22%)	28 (45%)	<0,05
немає	117 (70%)	83 (78%)	43 (55%)	
Серопозитивність:				
Серо (+)	59 (35%)	60 (79%)	49 (57%)	<0,05
Серо (-)	109 (65%)	46 (21%)	13 (43%)	
Рентгенологічна стадія				
- I	38 (23%)	34 (32%)	4 (6%)	<0,01
- II	81 (48%)	52 (49%)	29 (47%)	0,77
- III	37 (22%)	15 (14%)	22 (36%)	<0,01
- IV	12 (7%)	5 (5%)	7 (11%)	0,1
Активність РА за DAS-28, n (%)				
- Низька	5 (3%)	5 (5%)	-	0,07
- Помірна	52 (31%)	47 (44%)	5 (8%)	<0,01
- висока	111 (66%)	54 (51%)	57 (92%)	<0,01

Активність РА за SDAI, n (%)				
- низька	1 (0,6%)	1 (0,9%)	-	0,43
- помірна	55 (32,7%)	49 (46,2%)	6 (10%)	<0,01
- висока	112 (66,7%)	56 (52,9%)	56 (90%)	<0,01
Активність РА за CDAI, n (%)				
- низька	1 (0,6%)	1 (0,9%)	-	0,43
- помірна	40 (23,8%)	38 (35,9%)	2 (3%)	<0,01
- висока	127 (75,6%)	67 (63,2%)	60 (97%)	<0,01
HAQ-DI, n (%)				
- Легкі	78 (46%)	71 (67%)	7 (11%)	<0,01
- Помірні	60 (36%)	33 (31%)	34 (55%)	<0,01
- Тяжкі	30 (18%)	2 (2%)	21 (34%)	<0,01

Примітка: DAS-28 - The Disease Activity Score, SDAI - Simplified Disease Activity Index, CDAI - Clinical Disease Activity Index, HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index, p – статистична значущість розбіжностей між групою хворих «без ЦС» та групою хворих «з ЦС»

Група хворих з ЦС мали вищий вік в середньому в порівнянні з групою хворих без ЦС, а також характеризувалась майже вдвічі довшою тривалістю захворювання. Так, якщо тривалість захворювання у хворих без ЦС становила $6,6 \pm 6,11$ років, то для хворих з ЦС цей показник становив $12,42 \pm 9,42$ років.

На момент обстеження у більшості хворих (43%) давність захворювання складала менше 5 років, 47 пацієнтів (28%) хворіли на РА від 5 до 10 років і в 49 пацієнтів (29%) давність захворювання перевищувала 10 років. За середнім значенням можемо бачити, що група хворих на РА з наявною ЦС характеризувалась вдвічі більшою тривалістю захворювання ніж пацієнти з РА

без ЦС. Третина хворих (35%) мали серопозитивний РА, в той час, як у решти пацієнтів (65%) ревматоїдного фактора виявлено не було.

Рентгенологічну стадію РА визначали за Штейнброкером (1949). Таким чином, I рентгенологічна стадія спостерігалась у 38 (23%) хворих. Майже у половини хворих на РА – 81 пацієнт, було діагностовано II рентгенологічну стадію захворювання, що склало 48%. III рентгенологічна стадія РА була у 37 (22%) хворих і IV – у 12 хворих на РА, що відповідає 7%.

Майже всі хворі характеризувались помірною та високою активністю РА за індексами DAS-28, SDAI та CDAI. Так, за індексом DAS-28 лише 5 (3%) пацієнтів мали низьку активність РА. Помірна активність захворювання спостерігалась у 52 (31%) хворих на РА, а висока – у 111 хворих, тобто у 66%.

Майже аналогічні результати отримані за індексом активності РА - SDAI., Низьку активність РА було відмічено у 1 (1%) пацієнта, помірну – у 55 (33%) пацієнтів, висока активність спостерігалась у 112 (66%) хворих.

Аналіз активності РА за індексом CDAI показав, що низька активність РА спостерігалась у 1 (1%) хворого, помірна активність захворювання була зареєстрована у 40 (24%) пацієнтів, а висока – у 127 пацієнтів, що склало 75%.

У понад половини обстежених пацієнтів реєструвались помірні (36 %) або тяжкі (18 %) функціональні порушення за HAQ, тоді як легкі функціональні порушення спостерігались у 46 % випадків.

2.3. Методи дослідження

В ході дисертаційного дослідження використовували наступні методи:

- соціально-демографічні;
- клінічні;
- біохімічні;
- інструментальні;

- імуноферментні;
- статистико-математичні.

2.3.1. Клінічні методи дослідження.

Основними завданнями клінічного обстеження було отримати повну інформацію щодо скарг пацієнта, зібрати дані анамнезу та провести фізикальний огляд. Виявлення, аналіз та деталізація скарг, збір анамнестичних даних проводився у вигляді клінічної бесіди з пацієнтом, організованої за методом напівструктурованого клінічного інтерв'ю. Фізикальний огляд проводився за стандартною схемою. Отримані результати клінічного обстеження верифікувалися співставляючи їх з медичною документацією.

Визначення антропометричних показників виконували за стандартною методикою згідно критеріїв ВООЗ (1995 р.) [179]. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували шляхом ділення маси тіла (у кілограмах) на квадрат росту (у метрах квадратних).

$$IMT = m/h^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}$$

Результати оцінювались за загальноприйнятними стандартами (табл.2.3):

Таблиця 2.3.

Інтерпретація ІМТ для дорослих осіб

ІМТ (кг/м ²)	Класифікація
< 18,5	Дефіцит маси тіла
18,5-24,9	Норма
>25-29,9	Надмірна маса тіла

>30-34,9	Ожиріння I ступеню
>35-39,9	Ожиріння II ступеню
>40	Ожиріння III ступеню

Для виявлення ознак центральної сенситизації у хворих на РА нами використана анкета Central Sensitization Inventory (CSI).

Central Sensitization Inventory (CSI) [93] – новий скринінговий інструмент для оцінки наявності центральної сенситизації. Анкета складається з двох частин. Частина А містить 25 тверджень, пов’язаних з ЦС та оцінюється за 5-ти бальною шкалою Лайкерта від 0 (ніколи) до 4 (завжди). Діапазон отриманих результатів може коливатися від 0 до 100, де вищі бали вказують на більшу виразність ЦС. Загальний бал 40 і вище дає змогу запідозрити наявність ЦС. За думкою авторів CSI, частина В даної анкети не оцінюється для отримання кінцевого результату, а лише допомагає ідентифікувати, чи діагностовано у хворого раніше одну або декілька захворювань (із 7) з ознаками ЦС (мігрень або біль напруги, фіброміалгія, синдром подразненого кишечника, синдром неспокійних ніг, розлад скронево-нижньо-щелепного суглоба, синдром хронічної втоми та множинна чутливість до хімічних речовин) і 3 розлади, для яких характерні симптоми ЦС (депресія, тривожність або панічні атаки, травма ший).

Нами було проведено переклад, крос-культуральну адаптацію та валідизацію анкети CSI для хворих на РА. Процес валідизації та крос-культуральної адаптації, а також отримані результати описано в розділі 3.

У нашому дослідженні ми використовували валідизовану версію анкети CSI для українськомовної населення.

Для оцінки активності РА використовували наступні індекси: The Disease Activity Score (DAS-28).

The Disease Activity Score (DAS-28) [168] – один з основних клінічних показників активності РА. Розрахунок цього індексу виконують за допомогою програмованого калькулятора із застосуванням наступної формули:

$$DAS=0,56\sqrt{ЧБС}+0,28\sqrt{ЧПС}+0,70\lnШОЕ+0,014ОСЗ$$

Де, ЧБС – число болісних суглобів (загалом 28), ЧПС – число припухлих суглобів (загалом 28), ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, ОСЗ – оцінка хворим стану здоров'я за допомогою візуальної аналогової шкали – ВАШ (від 0 до 100).

DAS28-CRP – той самий індекс DAS28, у якому замість швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) враховується рівень С-реактивного білка (СРБ). Однак потреби для застосування саме цього варіанту індексу у нашому дослідженні не було.

Отримані результати індексу DAS-28 можуть варіюватись в діапазоні від 0 до 9,4 балів. Для оцінки активності РА використовували наступну інтерпретацію (табл. 2.4):

Таблиця 2.4.

Критерії активності РА за DAS28

Активність	DAS-28 (бали)
Ремісія	<2,6
Низький ступінь активності	2,6-3,2
Середній ступінь активності	3,2-5,1
Високий ступінь активності	>5,1

Simplified Disease Activity Index (SDAI) [5] – спрощений індекс активності захворювання, що розраховується шляхом підсумовування кількості болючих та припухлих суглобів (з 28 суглобів), загальної оцінки активності захворювання пацієнта та лікаря за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 10 та рівню С-реактивного білка у мг/дл.

Отримані результати індексу SDAI можуть бути в діапазоні від 0,1 до 86 балів.

Активність захворювання за даним індексом оцінювалась наступним чином: при значення сумарного показника 3,3 бали і менше визначається стан ремісії, показник від 3,3 до 11 балів вказує на низьку активність, показник від 11 до 26 балів вказує на середню активність, показник в 26 балів та вище вказує на високу активність захворювання.

Clinical Disease Activity Index (CDAI) [10] – клінічний індекс активності захворювання. Даний індекс є спрощеним варіантом SDAI, оскільки не вимагає вимірювання реагенту гострої фази - С-реактивного білка.

Отримані результати індексу CDAI можуть бути в діапазоні від 0,1 до 76 балів.

Активність захворювання за даним індексом оцінювалась наступним чином: сумарний показник в 2,8 бали і менше визначає стан ремісії, показник від 2,8 до 10 балів вказує на низьку активність, показник від 10 до 22 балів вказує на середню активність, показник понад 22 балів вказує на високу активність захворювання.

Для оцінки функціональної здатності у пацієнтів користувались опитувальником HAQ-DI.

Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) [167] – опитувальник, який має на меті оцінити функціональний стан пацієнта. Він складається з 20 пунктів у восьми категоріях, пов'язаних із труднощами в

повсякденному житті, що стосуються одягання, вставання, прийому їжі, прогулянки, гігієни, досягання, стискання та мобільної активності. Кожен пункт оцінюється за шкалою від 0 до 3, де 0 означає «без труднощів», а 3 означає «не в змозі зробити». Підрахунок кінцевого результату відбувається на основі середнього арифметичного найбільших значень з кожної категорії опитувальника. Інтерпретуючи фінальний результат, можна виділити такі функціональні порушення: легкі (HAQ-DI до 1), помірні (HAQ-DI від 1 до 2) та тяжкі (HAQ-DI більше 2).

Загальний стан здоров'я пацієнтів оцінено за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 100, де 0 відповідає найгіршому можливому стану, а 100 — найкращому можливому стану здоров'я.

2.3.2. Лабораторні методи дослідження.

Лабораторні дослідження включали: розгорнутий аналіз крові з визначенням ШОЕ, рівня ревматоїдного фактора (РФ), антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), визначення С-реактивного білку, загального білку, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, рівня глюкози.

Дослідження виконані за допомогою уніфікованих стандартизованих методів у клініко-діагностичній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької обласної Ради.

2.3.3. Інструментальні методи дослідження.

Рентгенологічна стадія РА здійснювалась за допомогою рентгенологічного методу.

2.3.4. Імуноферментні методи дослідження.

Вміст CGRP в плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного методу ELISA за набором Human CGRP1(Calcitonin Gene Related Peptide 1) ELISA Kit (E-EL-H0619) згідно інструкції виробника. Забір крові здійснювали в стандартних умовах, натще, використовуючи вакуумні системи. Загалом у кожного учасника дослідження було взяти 10 мл крові. Усі зразки крові центрифугували з подальшим зберіганням при температурі -70°C . Загалом, вимірювання рівня CGRP було проведено у 88 осіб (34 хворим з ЦС та 54 хворих без ЦС).).

2.3.5. Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку даних проводили з використанням сучасних методів статистико-математичного аналізу. Аналіз даних проводили за допомогою ліцензійного офісного пакету Microsoft Excel та пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics 22 (©SPSS Inc.) та STATISTICA (StatSoft Inc., США). Аналіз розбіжностей отриманих даних між групами здійснювався за допомогою критерію t Стюдента. Міжгруповий аналіз розбіжностей виконували за допомогою методів непараметричної статистики: для незалежних змінних – тест Манна-Уїтні, для залежних змінних – тести Вілкоксона та критерій знаків. Адекватність розподілу оцінювали за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Точний метод Фішера використовувався для міжгрупового аналізу розбіжностей категоризувальних ознак. Кореляційний аналіз для виявлення зв'язків між показниками здійснювали за допомогою кореляційного аналізу Пірсона та Спірмена. Оцінку відносного ризику здійснювали шляхом розрахунку відношення шансів із 95% довірчим інтервалом. Діагностична цінність

показників встановлювалась на основі ROC-аналізу з оцінкою чутливості та специфічності. Результати подано у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$). При перевірці гіпотез граничним рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

Висновки до розділу 2.

Використані нами критерії включення та невключення в дослідження, соціально-демографічні, клінічні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні та статистико-математичні методи дослідження в повній мірі відповідають меті та основним завданням дослідження, і є адекватними їм.

РОЗДІЛ III.

ПЕРЕКЛАД, КРОС-КУЛЬТУРАЛЬНА АДАПТАЦІЯ І ВАЛІДИЗАЦІЯ АНКЕТИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СЕНСИТИЗАЦІЇ (CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY)

Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне системне автоімунне захворювання, основним клінічним проявом якого є невинно прогресуючий запальний процес з виразним больовим синдромом, що призводить до стійкої втрати працездатності та зниження якості життя [65, 160]. Дослідження підтверджують, що біль при РА вражає не тільки фізичну складову, а й змінює емоційний стан пацієнтів, обмежуючи їх здатність працювати та вести активне соціальне життя [191]. На ранніх стадіях захворювання біль обумовлений в основному периферичними механізмами, а саме запальним процесом та периферичною сенситизацією [26]. Незважаючи на оптимальний контроль запалення при РА хворі можуть відмічати загострення больових відчуттів навіть поза межами ділянки уражених суглобів. Це говорить про те, що біль при РА є складним і багатофакторним феноменом, який включає як периферичні, так і центральні механізми [74, 102].

Все більше досліджень підтверджують, що окрім ноцицептивної та нейропатичної складової больового синдрому, вагому роль у механізмах перцепції болю відіграє феномен центральної сенситизації (ЦС) [135, 180]. ЦС являє собою посилену реакцію центральної нервової системи на сенсорні та периферичні ноцицептивні стимули. Внаслідок таких змін в ЦНС відбувається аномальна обробка сигналів, що впливає на відчуття болю, його локалізацію та інтенсивність [157].

Важливою особливістю ЦС є те, що біль може персистувати навіть після усунення або зниження активності периферичного запалення [174]. Провокуючи патологічне сприйняття болю, основними клінічними проявами ЦС виступають

алодинія (зниження больового порогу) та гіпералгезія (сприйняття звичайного больового стимулу як більш тривалого та високоінтенсивного) [35, 171, 174]. Така невідповідність між активністю РА та больовою маніфестацією обумовлюють певні труднощі в підборі оптимального лікування як основного захворювання в цілому, так і больового синдрому зокрема [99, 102].

Існують різні варіанти діагностувати наявність ЦС, включаючи кількісне сенсорне тестування (Quantitative Sensory Testing - QST) та нейровізуалізаційні методи. Однак ці інструменти є складними, трудомісткими та дорогими [67, 164]. Альтернативним інструментом для виявлення ключових симптомів, пов'язаних з ЦС, є анкета центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory — CSI) [103]. Оригінальна версія CSI була розроблена у 2012 р. T.G. Mayer та співавторами. Дана анкета досліджувалась на когорті хворих із хронічним больовим синдромом та групою здорових осіб для порівняння. Аналіз отриманих даних продемонстрував сильні психометричні властивості, клінічну корисність і початкову конструктивну валідність CSI для оцінки симптомів, пов'язаних із ЦС [93].

CSI складається з двох частин. Для основної оцінки симптомів, пов'язаних з ЦС використовують частину А даної анкети. Вона складається з 25 тверджень, які найкраще описують прояви ЦС та оцінюються за 5-бальною шкалою Р. Лайкерта в діапазоні від 0 (ніколи) до 4 (завжди). Таким чином, отримані результати можуть коливатись від 0 до 100, а загальний бал 40 і вище, оцінюється як наявність симптомів, пов'язаних з ЦС [103]. Також було встановлено 5 категорій клінічних рівнів тяжкості для CSI: субклінічний (0-29), легкий (30-39), помірний (40-49), важкий (50-59) та екстремальний (60 та більше) [104]. Автори вказують, що частина Б анкети CSI, для підрахунку фінального значення не використовується, однак має на меті з'ясувати, чи були у хворого діагностовані хвороби чи розлади, пов'язані з ЦС, а саме фіброміалгія, синдром подразненого кишківника, синдром неспокійних ніг, розлад скронєво-нижньощелепного

суглоба, синдром хронічної втоми, множинна чутливість до хімічних речовин, депресія, тривога або панічні атаки чи травма шиї.

Таким чином, CSI – доволі інформативний та простий у використанні інструмент для скринінгу ЦС у хворих. Слід зазначити, що анкета CSI була перекладена багатьма мовами та має клінічно значиму корисність у ідентифікації ЦС у різних країнах, проте україномовної версії даної анкети досі не існувало (<https://www.pridedallas.com/questionnaires/>). Метою даного розділу було провести переклад, крос-культуральну адаптацію анкети CSI з оцінкою валідності у хворих на РА.

3.1. Процес перекладу, валідації та крос-культуральної адаптації

Після отримання згоди від одного з авторів (R. Neblett) анкети процес перекладу, крос-культуральної адаптації та валідації проводився у 5 послідовних етапів згідно стандартних рекомендацій «Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures» [12].

На першому етапі здійснювався переклад оригінальної версії анкети CSI на українську мову двома незалежними перекладачами, де лише один з них був поінформований щодо мети дослідження.

Після аналізу обох варіантів перекладу анкети було створено об'єднану синтезовану україномовну версію.

На наступному етапі два перекладачі, носії англійської мови, виконували зворотній переклад об'єднаної синтезованої україномовної версії анкети CSI на мову оригіналу. На даному етапі, згідно рекомендацій, обов'язковою умовою була засліпленість перекладачів щодо оригінальної англійської версії CSI.

Далі робоча група за участю фахівців у сфері охорони здоров'я, незалежних перекладачів рідною українською й англійською мовами та методиста-філолога проаналізувала усі матеріали дослідження та узгодила префінальну версію

анкети CSI, для використання її під час крос-культуральної адаптації для україномовного населення.

Заключним етапом було тестування префінальної версії анкети CSI у хворих на РА з обов'язковим урахуванням гендерних та вікових особливостей, тривалості захворювання, рівня освіти та професійної діяльності.

Процес валідизації анкети CSI проходив на базі «Високоспеціалізованого центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії» КПН «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради». У дослідженні взяли участь 75 хворих із встановленим діагнозом РА згідно критеріїв ACR/EULAR (2010) [70]. В якості контролю було обстежено 15 осіб без РА чи інших захворювань з ознаками больового синдрому. Перед початком дослідження усі учасники були ознайомлені з метою дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі в ньому. Слід зазначити, що усі особи, що брали участь в дослідженні, анкету CSI заповнювали самостійно, без участі сторонніх осіб, а усі твердження анкети були чіткими та зрозумілими.

Надійність україномовної версії анкети CSI оцінювалася у 65 пацієнтів обраних рандомно з інтервалом у 7 днів. Внутрішню узгодженість анкети CSI оцінювали за допомогою коефіцієнта альфа-Кронбаха [159]. Відтворюваність анкети CSI було визначено внутрішньокласовим коефіцієнтом кореляції [18]. За допомогою підрахунку коефіцієнта кореляції Спірмена визначали чутливість CSI [141]. Наявність кореляційних зв'язків анкети CSI із клініко-демографічними показниками та показниками активності РА оцінювали шляхом підрахунку коефіцієнта кореляції К. Пірсона [141].

3.2. Результати валідизації та крос-культуральної адаптації.

У тестуванні префінальної версії анкети CSI взяли участь 75 хворих на РА, в тому числі 14 (19%) чоловіків та 61 (81%) жінка. Середній вік складав

53,21±13,17 років, а середня тривалість РА - 8,76 ± 8,82 років. Серед обстежених хворих на РА 30 осіб (40%) мали інвалідність з приводу основного захворювання.

Таблиця 3.1

Клініко-демографічні показники хворих на РА (n=75)

Характеристика		Частота
Стать: жінки	n (%)	61 (81 %)
Чоловіки		14 (19 %)
Вік, років	M±SD	53,21 ± 13,17
Тривалість РА, років	M±SD	8,76 ± 8,82
Інвалідність: є	n (%)	30 (40 %)
Немає		45 (60 %)
Рентгенологічна стадія:	n (%)	
• I		9 (12 %)
• II		43 (58 %)
• III		13 (17 %)
• IV		10 (13 %)
ПФС (Порушення функції суглобів):	n (%)	
• I		6 (8 %)
• II		57 (76 %)
• III		12 (16 %)
ШОЕ (Швидкість осідання еритроцитів)	M±SD, мм/год	29,53 ± 16,49
ВАШ-пацієнт	M±SD, бали	6,92 ± 1,55
ВАШ-лікар	M±SD, бали	5,89 ± 1,32
Активність РА за DAS-28:	M±SD, бали	4,99 ± 0,87

- Низька - Помірна - Висока	n (%)	1 (1 %) 42 (56%) 32 (43 %)
Активність РА за SDAI: - Помірна - Висока	M±SD, бали n (%)	35,90 ± 9,56 13(17%) 62 (83%)
Активність РА за CDAI: - Помірна - Висока	M±SD, бали n (%)	32,96 ± 9,46 8 (11%) 67 (89%)
Функціональні порушення за HAQ-DI: - Легкі - Помірні - Важкі	M±SD, бали n (%)	1,36 ± 0,70 30 (40%) 31 (41%) 14 (19%)

Примітка: M±SD - середнє значення зі стандартним відхиленням.

Оцінку активності РА проводили за допомогою специфічних опитувальників: The Disease Activity Score (DAS-28) [168], Clinical Disease Activity Index (CDAI) [10] та The Simplified Disease Activity Index (SDAI) [5]. Аналіз показників активності РА засвідчив, що в обстежених хворих переважала помірна та висока активність захворювання. Так, за індексом DAS-28 помірна активність РА (значення DAS-28 $> 3,2$ і $\leq 5,1$) спостерігалась у 42 (56%) пацієнтів, а висока (DAS-28 $> 5,1$) – у 32 (43%) пацієнтів. Середнє значення індексу DAS-28 було на рівні $4,99 \pm 0,87$ бала. Вища активність РА також підтверджується показниками індексів CDAI та SDAI. За CDAI 8 (11%) пацієнтів мали помірну (CDAI > 10 і ≤ 22) активність та 67 (89%) пацієнтів мали високу 9,46 бали. За даними SDAI помірна (SDAI > 11 і ≤ 26) активність РА була у 13

(17%) пацієнтів, висока (CDAI > 26) активність – у 62 (83%) пацієнтів. Середнім показником SDAI становив $35,90 \pm 9,56$ бали.

Функціональні порушення, що оцінювались за опитувальником Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) [167], були зафіксовані у всіх пацієнтів з РА. Так, легкі функціональні порушення (значення HAQ-DI до 1) відмічали 30 (40%) пацієнтів, помірні (HAQ-DI від 1 до 2) – 31 (41%) пацієнт та важкі (HAQ-DI більше 2) – 14 (19%) пацієнтів. Середній показник опитувальника HAQ-DI склав $1,36 \pm 0,70$ балів.

Для оцінки надійності україномовної версії CSI було проведено тест-ретест з інтервалом 7 днів у 65 хворих на РА, вибраних рандомно.

Отримані середні значення показників CSI-тесту відповідали середнім значенням показникам CSI-ретесту (табл. 2). Було встановлено тісний кореляційний зв'язок між тестом та ретестом за усіма складовими анкети CSI, що підтверджено коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Таблиця 3.2

Надійність CSI тесту-ретесту у хворих на РА (n = 65)

	Питання	Тест M±SD	Ретест M±SD	Кореляція Пірсона (тест-ретест)
1	Коли прокидаюся, я відчуваю себе втомленим/втомленою і невідпочившим/невідпочившою.	2,58±0,93	2,62±0,90	0,684
2	Мої м'язи задерев'яніли і болять.	1,97±1,02	2,03±0,98	0,830
3	У мене бувають напади тривоги.	1,25±1,17	1,12±1,07	0,886
4	Я скреготу зубами або стискаю зуби.	0,45±0,81	0,48±0,77	0,927
5	У мене проблеми з діареєю та/або	0,78±0,96	0,80±0,96	0,885
6	Мені потрібна допомога у виконанні моїх повсякденних справ.	1,98±1,14	2,06±1,06	0,791
7	Я чутливий до яскравого світла.	0,90±1,20	0,89±1,05	0,928
8	Я дуже легко втомлююся під час фізичної активності.	2,80±0,83	2,52±0,93	0,628
9	Я відчуваю біль у всьому тілі.	2,23±0,91	2,29±1,00	0,834
10	У мене бувають головні болі.	2,21±0,96	2,17±0,89	0,685
11	Я відчуваю дискомфорт у сечовому міхурі та/або печіння при сечовипусканні.	0,38±0,72	0,38±0,68	0,874
12	Я погано сплю.	2,30±1,06	2,30±1,07	0,767
13	Мені важко зосередитися.	1,22±0,96	1,30±1,03	0,839
14	У мене є проблеми зі шкірою, такі як сухість, свербіж або висип.	0,94±1,16	0,77±0,96	0,939
15	Стрес погіршує мої фізичні симптоми.	1,77±1,18	1,71±1,10	0,872
16	Я почуваюся сумним або пригніченим.	1,38±1,26	1,37±1,21	0,934
17	Я почуваюся знесиленим.	2,35±0,91	2,22±0,82	0,693
18	У мене напружені м'язи шиї та плечей.	1,62±1,28	1,62±1,06	0,910
19	У мене болить щелепа.	0,43±0,83	0,43±0,79	0,930
20	Деякі запахи, такі як парфуми, викликають у мене запаморочення і нудоту.	0,92±1,24	0,78±1,01	0,936
21	У мене часте сечовипускання.	1,05±0,99	0,94±0,90	0,880
22	Я відчуваю дискомфорт та неспокій у ногах, коли намагаюся заснути вночі.	2,43±0,95	2,48±0,94	0,730
23	Мені важко запам'ятувати речі.	1,40±1,21	1,49±1,19	0,905
24	У дитинстві я переніс травму.	0,31±0,68	0,31±0,66	0,966

25	У мене болять тазова область.	1,65±1,16	1,49±1,09	0,901
	CSI (Усього)	37,32±14,	36,52±14,3	0,979

Примітка: достовірність відмінностей між групами на рівні $p < 0,01$.

Внутрішню узгодженість анкети CSI було підтверджено підрахунком коефіцієнта альфа-Кронбаха (0,914) з урахуванням внутрішньокласового коефіцієнта кореляції. Отримані результати свідчать про відмінну надійність україномовної версії даної анкети. Відтворюваність анкети CSI оцінювалась підрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена, який показав наявність досить тісної парної кореляції ($r_{\text{Spearman}} = 0,976$, $p < 0,01$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Аналіз надійності та чутливості TSK-11

Надійність	Альфа-Кронбаха	0,914
	ВКК	0,914 (95% ДІ 0,883-0,940)
Чутливість	r_{Spearman}	0,976**
	**P	0,01

Примітки: r_{Spearman} — коефіцієнт кореляції Спірмана; ВКК — внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції.

Нами було проаналізовано наявність кореляційних зв'язків результатів CSI-тесту з клініко-демографічними показниками, показниками активності РА та функціональної здатності хворих на РА. Було встановлено наявність статистично значимого прямого зв'язку між усіма складовими анкети CSI та досліджуваними параметрами (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Істотні кореляції значень CSI-тесту з клінічно-демографічними показниками та активністю РА (n=75)

Показник	R_{Pirson}	P
Вік	0,299	<0,01
Тривалість РА	0,416	
ШОЕ	0,285	
ВАШ	0,505	
SDAI	0,626	
CDAI	0,584	
DAS-28	0,577	
HAQ-DI	0,665	

Примітка: p – достовірність між групами.

Отримані результати анкетування за допомогою CSI засвідчили наявність феномену ЦС у 40% хворих на РА.

Аналізуючи середні значення CSI було виявлено достовірно вищі показники у групі хворих на РА, ніж в групі контролю: $36,32 \pm 14,67$ проти $15,6 \pm 12,1$ ($p < 0,01$).

За класифікацією клінічних рівнів тяжкості за CSI було встановлено, що 25 (33%) пацієнтів з РА мали субклінічну ЦС, 20 (27%) пацієнтів – легку ЦС, 15 (20%) пацієнтів – помірну ЦС, 9 (12%) пацієнтів – важку ЦС, 6 (8%) пацієнтів – екстремальну ЦС.

Слід зазначити, що 15% (11 пацієнтів) з усієї когорти хворих на РА повідомили про один або більше випадок захворювання чи розладу, пов'язаних з ЦС у частині В анкети CSI. При цьому всього було зареєстровано 16 таких випадків. Пацієнти відмічали такі стани, як мігрень або головний біль напруги,

синдром хронічної втоми, травми ший, синдром подразненого кишківника, множинна чутливість до хімічних речовин та депресія (табл. 3.5, рис. 3.1).

В основному когорті хворих на РА з повідомленням про наявність захворювання чи розладу, передбачених частиною В анкети CSI, склала група пацієнтів з наявною ЦС. Серед них 9 (82%) пацієнтів повідомили про наявність того чи іншого захворювання чи розладу в анамнезі (всього 14 випадків, що складає 87,5%). Таким чином, у 5-ти пацієнтів спостерігались поодинокі випадки того чи іншого захворювання чи розладу, пов'язаного із ЦС, а саме мігрень або головні болі напруги, синдром подразненого кишківника, множинна чутливість до хімічних речовин, травма ший в минулому та синдром хронічної втоми. Щодо наявності двох захворювань чи розладів пов'язаних із ЦС, то таких пацієнтів було троє: перший пацієнт вказав про наявність синдрому хронічної втоми та мігрені або головного болю напруги, друга пацієнтка відмітила наявність мігрені або головного болю напруги та синдрому подразненого кишківника, у третьої пацієнтки спостерігалась наявність синдрому хронічної втоми та синдрому подразненого кишківника в анамнезі. Також у однієї пацієнтки було зафіксовано наявність 3-х розладів, пов'язаних із ЦС: синдром хронічної втоми, мігрень або головні болі напруги та депресія.

У групі хворих на РА без ЦС було зареєстровано всього 2 (12,5%) пацієнти з мігренню або головним болем напруги.

Таблиця 3.5

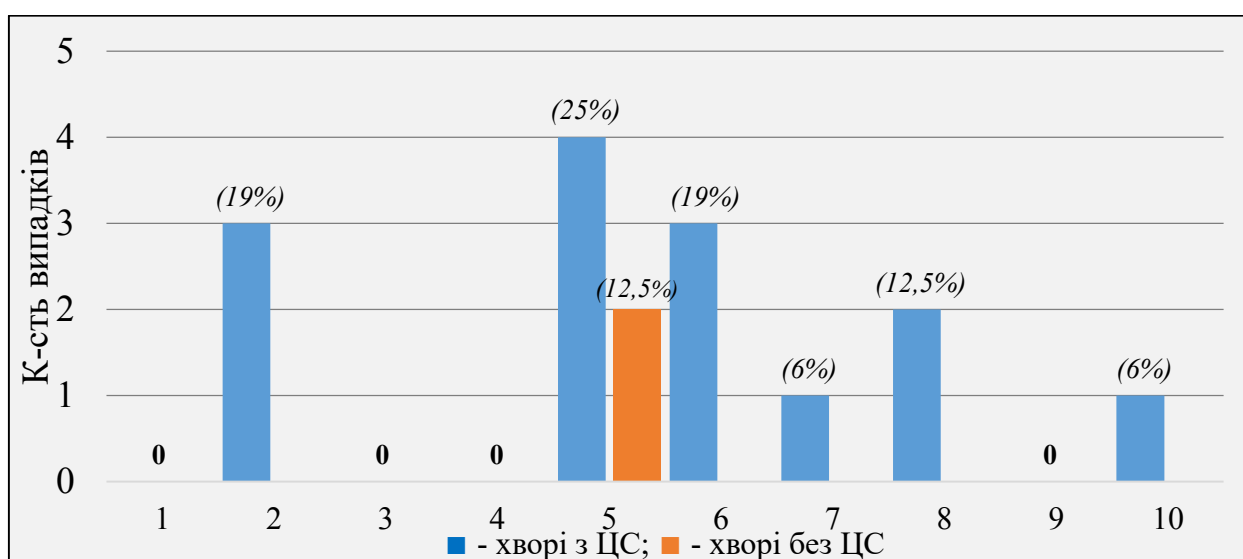
Частота розладів, пов'язаних з ЦС, у групах хворих на РА з та без ЦС

Розлади, пов'язані з ЦС	Хворі на РА з ЦС (n=30)	Хворі на РА без ЦС (n=45)
1. Синдром хронічної втоми	3 (19%)	-
2. Мігрень або головні болі напруги	4 (25%)	2 (12,5%)
3. Синдром подразненого кишківника	3 (19%)	-

4. Множинна чутливість до хімічних речовин	1 (6%)	-
5. Травма шиї (включно хлстова травма)	2 (12,5%)	-
6. Депресія	1 (6%)	-
Всього (к-сть випадків)	14	2

Рисунок 3.1

Графічне відображення зареєстрованих хвороб чи розладів, пов'язаних з ЦС у частині В анкети CSI у групах хворих на РА з та без ЦС



Примітка: «1» - синдром неспокійних ніг; «2» - синдром хронічної втоми; «3» - фіброміалгія; «4» - розлад скронєво-нижньощелепного суглоба (СНЩС); «5» - мігрень або головні болі напруги; «6» - синдром подразненого кишечника; «7» - множинна чутливість до хімічних речовин; «8» - травма шиї (включно хлстова травма); «9» - тривожність або панічні атаки; «10» - депресія.

Також ми проаналізували показники активності захворювання та втрати функціональної здатності залежно від наявності ЦС. Для цього усіх хворих на РА було розподілено на дві групи із загальним показником за CSI > 40 балів та CSI < 40 балів (табл. 3.6). Встановлено, що у пацієнтів з наявною ЦС (CSI > 40 балів)

середні значення показників були значуще вищими, ніж у пацієнтів з сумою балів CSI < 40: DAS-28 $5,50 \pm 0,78$ проти $4,64 \pm 0,75$, CDAI - $38,80 \pm 9,12$ проти $29,06 \pm 7,55$, SDAI - $42,03 \pm 8,91$ проти $31,82 \pm 7,68$ та HAQ-DI - $1,82 \pm 0,67$ проти $1,05 \pm 0,53$. Різниця між групами була достовірною на рівні $p < 0,01$.

Таблиця 3.6

Показники активності захворювання та функціональної здатності у хворих на РА залежно від наявності ЦС (M $\pm$ SD)

Значення	CSI>40 (n=30)	CSI<40 (n=45)	P
DAS-28	$5,50 \pm 0,78$	$4,64 \pm 0,75$	<0,01
CDAI	$38,80 \pm 9,12$	$29,06 \pm 7,55$	<0,01
SDAI	$42,03 \pm 8,91$	$31,82 \pm 7,68$	<0,01
HAQ-DI	$1,82 \pm 0,67$	$1,05 \pm 0,53$	<0,01

Примітка: p – достовірність між групами.

Наведені вище результати засвідчили високу надійність та валідність анкети CSI. Анкету CSI можна рекомендувати для використання як з науковою метою, так і в клінічній практиці для виявлення ЦС у хворих на РА української популяції. ЦС у хворих на РА асоціюється з більшою тривалістю захворювання, вищою активністю та гіршою функціональною здатністю.

Висновки до розділу 3.

Перекладено анкету CSI та проведено її крос-культуральну адаптацію та валідизацію. Україномовна версія анкети CSI продемонструвала достатній рівень надійності та валідності для подальшого використання в науковій та лікувальній практиці в україномовній популяції.

Матеріали цього розділу представлені у вигляді однієї статті, опублікованої у фаховому виданні України [201], а також восьми тезах доповідей на науково-практичних конференціях, зокрема міжнародного рівня [21, 22, 23, 152, 153, 195, 196, 199].

РОЗДІЛ IV.

ОСОБЛИВОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ З ЦЕНТРАЛЬНОЮ СЕНСИТИЗАЦІЄЮ

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне запальне захворювання суглобів, основною клінічною маніфестацією якого є больовий синдром персистуючого характеру [74]. Біль при РА викликає не лише неприємні відчуття, а й виступає вагомим чинником у психологічному та соціальному аспектах життя пацієнтів, знижуючи якість життя та фізичні можливості таких хворих [173].

Окрім суглобового болю, ступінь виразності якого детермінується активністю запалення в синовії та навколосуглобових тканинах, пацієнти з РА відчують «позасуглобовий» біль, тобто незрозумілий біль у віддалених місцях від зони уражених суглобів. Частина хворих на РА відмічають швидку втомлюваність, відчуття тривалого дифузного болю, зміну настрою та аномальне сприйняття різних подразників – всі ці зміни притаманні симптомокомплексу, характерному для феномену центральної сенситизації [60, 61, 144].

ЦС — це явище, при якому центральна нервова система «переналаштовується» підвищуючи збудливість нейронів спинного та головного мозку та призводить до посиленого сприйняття болю (алодинія) або його виникнення у відповідь на неbolючі стимули (гіпералгезія) [32]. Останні дослідження висвітлюють тісний зв'язок ЦС в контексті ревматичних захворювань [48, 108]. Лише в поодиноких пілотних дослідженнях оцінена поширеність ЦС у хворих на РА, що пов'язують з тривалим патологічним впливом запального процесу на периферичну та ЦНС, внаслідок чого відбувається хронізація больового синдрому [60, 110]. Результати цих досліджень носять суперечливий характер. Збереження больового синдрому по завершенні репаративних процесів, свідчить про його зв'язок із механізмами, що

лежать поза межами запалення, і які модифікують функції, властиві самим нейронам. Такі зміни можуть бути притаманні ноципластичному варіанту больового синдрому, де провідну роль відіграє феномен ЦС [111, 130].

Таким чином, вивчення особливостей ЦС у хворих на РА є надзвичайно важливим для розуміння патогенезу захворювання, покращення діагностики, оптимізації лікування та покращення якості життя таких пацієнтів.

У даному розділі представлено результати власних досліджень поширеності ЦС, особливостей клінічного перебігу та активності РА, функціональної здатності та якості життя хворих на РА за наявності або відсутності ЦС, а також аналізу зв'язків між ЦС та хворобо-специфічними показниками РА.

4.1. Особливості проявів ЦС у хворих на РА

Зведені кількісні характеристики анкети CSI у хворих на РА представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Показники анкети CSI у обстежених пацієнтів

Показники	Показник, М ± СВ, бали				р
	Усі хворі, n=168	Хворі без ЦС, n=106	Хворі з ЦС, n=62	Контроль, n=25	
Фізичні симптоми	19,21 ± 8,63	13,97 ± 5,77	28,16 ± 4,17	8,4 ± 6,53	<0,01
Емоційні симптоми	6,55 ± 4,56	3,74 ± 2,99	11,35 ± 2,1	2,44 ± 2,55	
Урологічні симптоми	2,7 ± 1,99	1,74 ± 1,4	4,35 ± 1,77	0,96 ± 1,38	
Головні симптоми	4,3 ± 2,95	2,87 ± 1,89	6,76 ± 2,83	1,8 ± 1,63	
Загальний показник CSI	32,8 ± 16,45	22,37 ± 9,81	50,63 ± 7,96	13,6 ± 10,65	

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з ЦС та без ЦС

Графічне представлення загального показника CSI представлено на рис. 4.1.

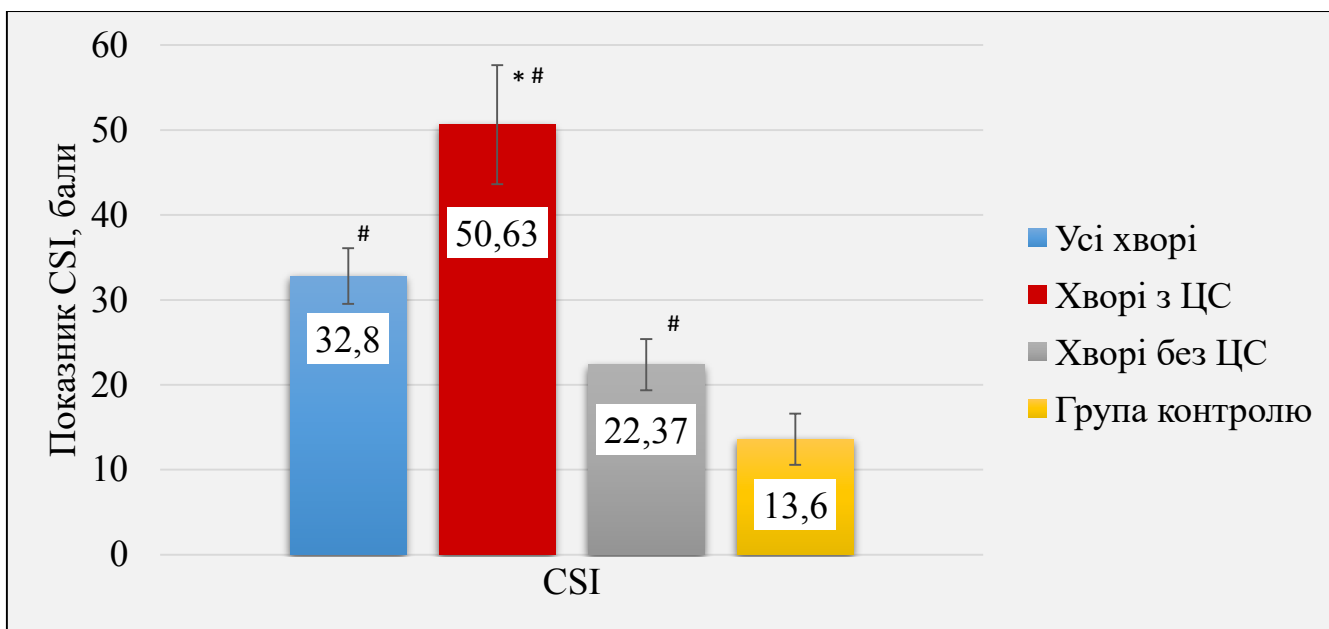
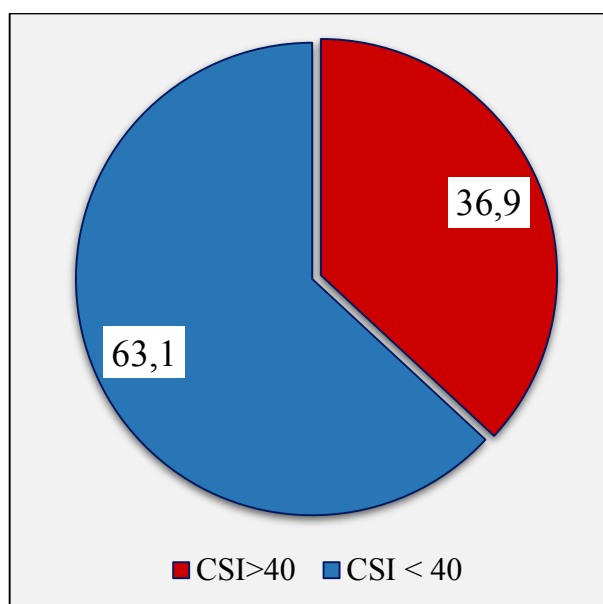


Рис. 4.1. Загальний показник за CSI у хворих на РА залежно від наявності ЦС. «*» – значущі відмінності стосовно групи пацієнтів без ЦС; «#» – значущі відмінності стосовно групи контролю.

Можемо бачити (табл. 4.1 та рис. 4.1), середнє значення показника за анкетною CSI у всіх обстежених пацієнтів з РА було на рівні $32,8 \pm 16,45$ балів, в той час як, у хворих з ЦС він був $50,63 \pm 7,96$, а у хворих без ЦС - $22,37 \pm 9,81$ ($p < 0,01$). Також виявлено значущі ($p < 0,01$) відмінності стосовно групи контролю, де середнє значення за анкетною CSI відповідало $13,6 \pm 10,65$. При цьому, поширеність ЦС у хворих на РА за анкетною CSI (загальний показник 40 та більше балів) склала 36,9 % (рис. 4.2.). Щодо групи контролю, то лише в однієї (4%) особи було виявлено ознаки ЦС за анкетною CSI.

Рисунок 4.2.



Р

и

с

Аналіз складових анкети CSI встановив більшу виразність даного феномена у хворих з РА в порівнянні з групою контролю за усіма специфічними факторами даної анкети: фізичні симптоми, емоційний дистрес, урологічні симптоми, головні симптоми (рис. 4.3). Відмінності у значеннях окремих складових анкети CSI («специфічні фактори») полягають у тому, що до кожного специфічного фактора входить різна кількість тверджень анкети. Наприклад, найбільшу кількість тверджень містить в собі блок фізичних симптомів – 11 складових анкети CSI, в той час, як блок урологічних симптомів містить найменшу кількість складових, тут їх всього 3. Однак, незалежно від кількості складових того чи іншого специфічного фактора, спостерігаються певні

Поширеність ЦС у хворих на РА (%), n=168
закономірності. Так, у кожному з факторів група хворих на РА з ЦС мала значуще вищі показники анкети CSI в порівнянні з хворими без ЦС та групою контролю, що є цілком логічним та обґрунтованим у контексті нашого дослідження. Окрім того постерігаються суттєві відмінності у фінальних показниках складових анкети CSI між групою хворих на РА, незалежно від наявності чи відсутності ЦС,

та групою контролю. Група хворих на РА з наявною ЦС в середньому мала вчетверо вищі показники по кожному специфічному фактору анкети CSI, ніж група контролю. В той час, як група хворих на РА без ЦС в середньому мала лише вдвічі вищі фінальні значення анкети CSI. Детальний аналіз виявив, що група хворих на РА без ЦС мала в 1,7 рази (66%) вище фінальне значення фактора «фізичні симптоми» анкети CSI за середнім показником у порівнянні з групою контролю. Щодо фактора «емоційний дистрес» - цей показник був в 1,5 рази (53%) вищий, а фактор «урологічні симптоми» - в 1,8 рази (81%). Щодо фактору «головні симптоми» то він перевищував відповідне значення в контролі в 1,6 рази. Ці результати вказують на те, що хронічний автоімунний запальний процес, що супроводжується виразним больовим синдромом при РА може виступати пусковим механізмом розвитку ЦС у таких пацієнтів.

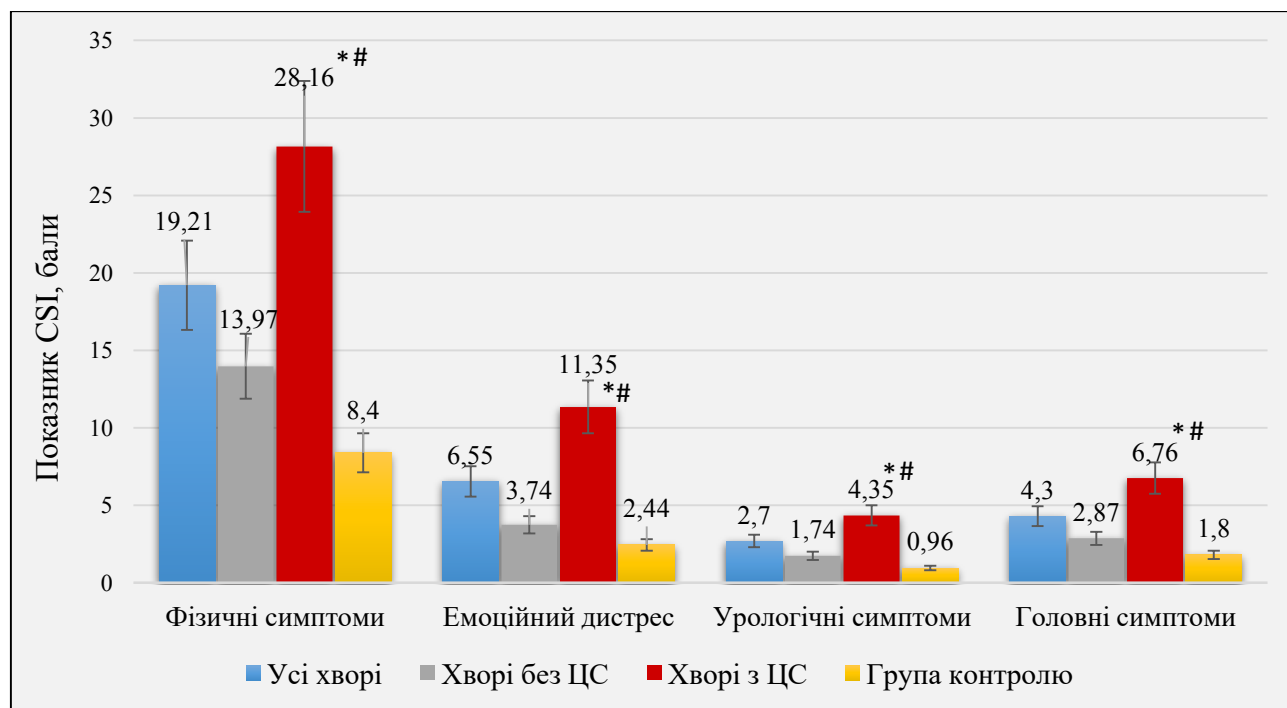


Рис. 4.3. Показники за специфічними факторами анкети CSI у хворих на РА залежно від наявності ЦС та групи контролю. «*» – значущі відмінності стосовно групи пацієнтів без ЦС; ; «#» – значущі відмінності стосовно групи контролю.

4.2. Клінічні особливості РА в залежності від наявності ЦС.

Дані середніх значень антропометричних показників, віку та тривалості РА у обстежених хворих наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Антропометричні характеристики обстежених пацієнтів

Показники	Показник, М ± СВ, бали			р
	Усі хворі, n=168	Хворі без ЦС, n=106	Хворі з ЦС, n=62	
Вік, років	53,21±13,05	50,71±13,4	57,75±11,13	<0,01
Тривалість захворювання, років	8,67 ± 7,93	6,6±6,11	12,42±9,42	<0,01
Зріст, см	171,99 ± 6,58	171,92 ± 6,64	172 ± 6,54	0,94
Вага, кг	76,19 ± 10,27	75,97 ± 10,16	76,57 ± 10,53	0,716
ІМТ	25,73 ± 3,12	25,71 ± 0,88	25,78 ± 2,83	0,813

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з ЦС та без ЦС

Середній вік у обстежених хворих склав $53,21 \pm 13,05$, при цьому у групі хворих з наявною ЦС цей показник виявився значуще більшим ніж у групі без ЦС: $57,75 \pm 11,13$ проти $50,71 \pm 13,4$. Статистична значущість розбіжностей між групами була на рівні $p < 0,01$. Також, група хворих з ЦС характеризувалась вдвічі довшою тривалістю РА - $12,42 \pm 9,42$ років, в той час як тривалість захворювання у хворих без ЦС склала $6,6 \pm 6,11$ років ($p < 0,01$). Зв'язок ЦС з довшою тривалістю захворювання може свідчити про тривалий вплив запального процесу у механізмах перцепції хронічного больового синдрому при РА, де знижується ефективність центральної антиноцицепції і на перший план виступає явище ЦС.

Дослідження антропометричних показників між групами хворих з та без ЦС не виявило значущих розбіжностей ($p > 0,05$).

Аналіз серологічних особливостей РА показав, що у нашому дослідженні більшість хворих мали серопозитивний РА - 64,9 %, а з серонегативним РА таких пацієнтів було 35,1 % (табл. 4.3, рис. 4.4). Значущі відмінності були встановлені між групами пацієнтів з наявною ЦС та без ЦС, де значна більшість хворих на РА з ЦС мали серопозитивний тип захворювання: 79,0 % проти 56,6 % ($p < 0,01$).

Таблиця 4.3

Наявність серологічного підтвердження діагнозу РА

Серологічний статус	Усі хворі, n=168		Хворі без ЦС, n=106		Хворі з ЦС, n=62		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Серопозитивний	109	64,9	49	79,0	60	56,6	<0,005
Серонегативний	59	35,1	13	21,0	46	43,4	
Разом	168	100	62	100	106	100	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з та без ЦС.

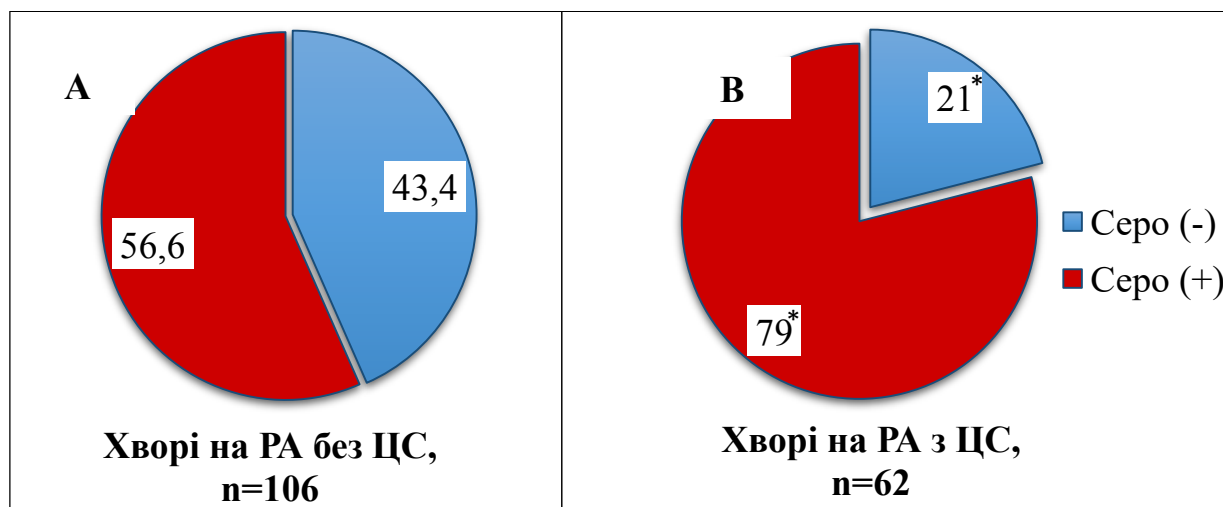


Рис. 4.4. Аналіз серологічних особливостей РА обстежених хворих (питома вага хворих з серопозитивним РА у % до загальної кількості хворих у кожній з груп). «*» – значущі відмінності стосовно групи пацієнтів без ЦС. (А, В).

Результати рентгенологічного дослідження виявили, що хворим на РА з наявною ЦС властиві більш виражені рентгенологічні зміни (табл.4.4, рис. 4.5). Загалом по групі хворих на РА незалежно від наявності ЦС переважала II стадія захворювання, що склало 48,2 %. I та II стадії були притаманні більше групі хворих без ЦС. Водночас, група хворих з ЦС характеризувалась більш вираженими рентгенологічними змінами РА, де домінували III та IV стадії. Так, якщо у хворих без ЦС I стадія зустрічалась у 32,1 % випадків, то серед хворих з ЦС таких було 6,4 % ($p=0,0001$). Натомість з III та IV стадіями серед хворих з ЦС спостерігалось 35,5 % та 11,3 %, відповідно, а в групі без ЦС таких хворих було 14,1 % та 4,7 %, відповідно.

Таблиця 4.4.

Розподіл пацієнтів за рентгенологічними стадіями

Рентгенологічна стадія РА	Усі хворі, n=168		Хворі без ЦС, n=106		Хворі з ЦС, n=62		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I стадія	38	22,6	34	32,1	4	6,4	0,01
II стадія	82	48,2	52	49,1	29	46,8	0,77
III стадія	37	22	15	14,1	22	35,5	0,01
IV стадія	12	7,2	5	4,7	7	11,3	0,1
Разом	168	100,0	106	100,0	62	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з ЦС та без ЦС

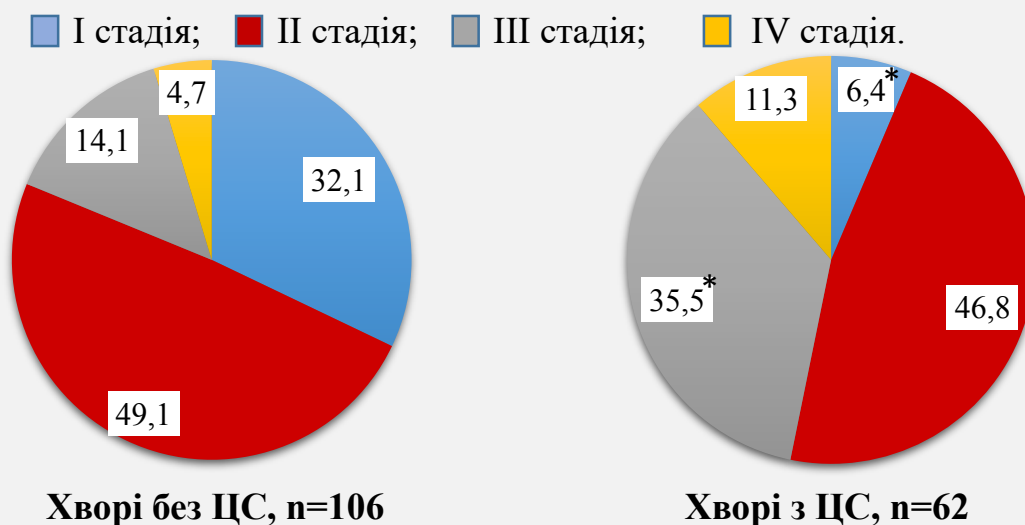


Рис. 4.5. Структура рентгенологічних стадій РА (питома вага хворих з даною стадією у % до загальної кількості хворих у кожній з груп). «*» – значущі відмінності стосовно групи пацієнтів без ЦС.

Відсутність ЦС є протекторним чинником рентгенологічного прогресування РА, тоді як наявність ЦС є фактором рентгенологічної прогресії захворювання. Розрахунок відношення шансів (ВШ) показав, що у хворих на РА без ЦС майже у 7 разів вищий шанс мати I рентгенологічну стадію захворювання: ВШ – 6,85 [95 % довірчий інтервал: 2,3 – 20,4] ($p=0,0006$). Натомість, у хворих на РА з наявною ЦС майже втричі вищий ризик мати III рентгенологічну стадію, ніж у хворих без ЦС: ВШ – 3,34 [95 % довірчий інтервал: 1,57 – 7,09] ($p=0,0017$) та у два з половиною рази вищий ризик мати IV рентгенологічну стадію: ВШ – 2,57 [95 % ДІ: 0,78 – 8,48] ($p=0,1210$).

Більша частота III та IV рентгенологічних стадій у хворих з ЦС пояснюється, очевидно, довшою тривалістю РА у пацієнтів з ЦС, і є доказом того, що ЦС може бути результатом трансформацій у патогенетичних механізмах РА та супроводжуватись затяжним і важчим перебігом захворювання.

Щодо клінічних маніфестацій РА та їх зв'язку з ЦС, то дослідження засвідчує, що за КБС та КПС були виявлені значущі відмінності між групами

хворих на РА з та без ЦС (табл. 4.5). Загалом, в обстежених хворих КБС та КПС була на рівні $11,88 \pm 5,39$ та $6,65 \pm 3,44$ відповідно. Середній показник КБС у хворих з ЦС був на рівні $15,15 \pm 4,89$, в той час як у групі хворих без ЦС цей показник був у 1,5 рази менший – $9,97 \pm 4,73$ ($p < 0,01$). Аналогічні результати спостерігались і щодо КПС. Група хворих з ЦС мала більшу КПС порівняно з групою без ЦС: $8,37 \pm 3,12$ проти $5,64 \pm 3,23$ ($p < 0,01$).

Таблиця 4.5

Показники кількості болючих та припухлих суглобів залежно від наявності та відсутності ЦС

Показники	Показник, $M \pm CB$, бали			p
	Усі хворі, n=168	Хворі без ЦС, n=106	Хворі з ЦС, n=62	
КБС	$11,88 \pm 5,39$	$9,97 \pm 4,73$	$15,15 \pm 4,89$	$<0,01$
КПС	$6,65 \pm 3,44$	$5,64 \pm 3,23$	$8,37 \pm 3,12$	$<0,01$

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з та без ЦС.

Графічне представлення кількості болючих та припухлих суглобів залежно від наявності та відсутності ЦС представлено на рис. 4.6.

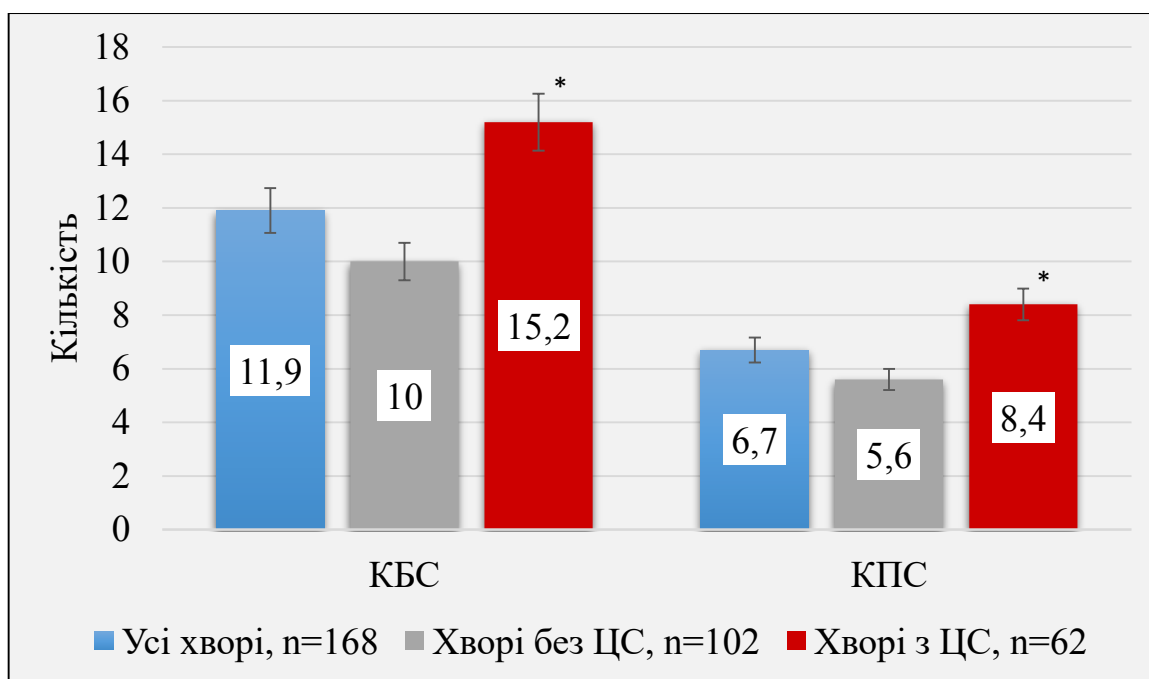


Рис. 4.6. Показники КБС та КПС залежно від наявності та відсутності ЦС.
«*» – значущі відмінності стосовно групи пацієнтів без ЦС.

Аналіз особливостей клінічної маніфестації та активності РА у хворих з наявністю та відсутністю ЦС дозволив виявити ряд важливих закономірностей (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Показники активності РА та функціональної здатності хворих залежно від наявності та відсутності ЦС

Показники	Показник, М ± СВ, бали			p
	Усі хворі, n=168	Хворі без ЦС, n=106	Хворі з ЦС, n=62	
ШОЕ (мм/год)	25,3 ± 15,12	22,5 ± 15,26	30,08 ± 13,73	<0,01
DAS-28, бали	5,53 ± 1,1	5,11 ± 1,03	6,27 ± 0,78	<0,01
SDAI, бали	35,51 ± 10,84	27,53 ± 9,6	38,34 ± 9,37	<0,01
CDAI, бали	30,75 ± 10,38	26,76 ± 9,0	37,56 ± 8,99	<0,01
ВАШ (пацієнт), бали	6,54 ± 1,52	5,93 ± 1,42	7,58 ± 1,05	<0,01
ВАШ (лікар), бали	5,63 ± 1,3	5,18 ± 1,2	6,4 ± 1,09	<0,01
HAQ, бали	1,21 ± 0,73	0,86 ± 0,57	1,79 ± 0,58	<0,01

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з та без ЦС

Загальною тенденцією при аналізі хворобо-специфічних показників РА за наявності ЦС, була гірша картина клінічного перебігу захворювання у хворих з ЦС.

Так, група хворих з ЦС характеризувалась вищими показниками ШОЕ порівняно з хворими без ЦС: $30,08 \pm 13,73$ проти $22,5 \pm 15,26$, $p < 0,01$ (рис. 4.7).

Спрощений індекс активності (SDAI) РА в цілому як в обох групах, так і загалом в усіх обстежених відповідав високій активності захворювання (26 балів і вище) (рис. 4.7). Однак у групі хворих з наявною ЦС показник SDAI виявився значуще вищим, ніж в групі хворих без ЦС: $38,34 \pm 9,37$ проти $27,53 \pm 9,6$ ($p < 0,01$).

Аналогічні результати були виявлені щодо клінічного індексу активності РА (CDAI). Результати засвідчили високу активність захворювання (22 бали і вище) у кожній з груп обстежених пацієнтів (рис. 4.7). Загальний показник CDAI у всіх хворих був на рівні $30,75 \pm 10,38$; при цьому значуще ($p < 0,01$) вищі результати спостерігались у групі хворих з наявною ЦС ($37,56 \pm 8,99$), ніж у групі хворих без ЦС ($26,76 \pm 9,0$).

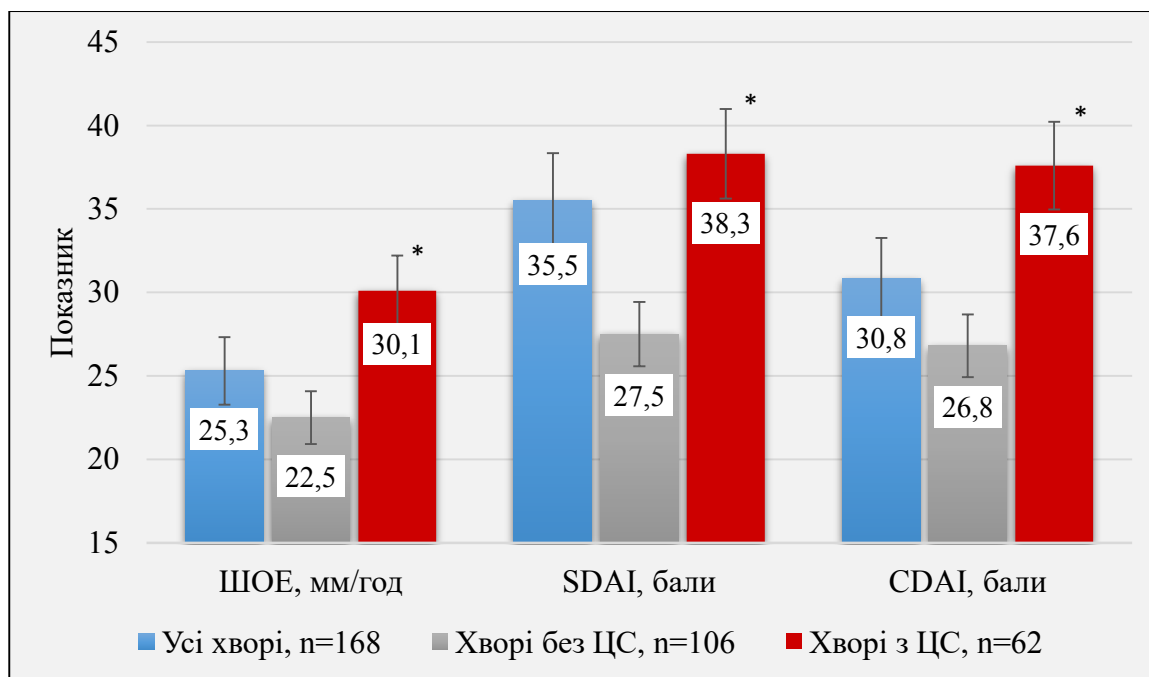


Рис. 4.7. Показники активності РА (ШОЕ, SDAI, CDAI) залежно від наявності ЦС. «*» – значущі відмінності стосовно групи хворих без ЦС.

Аналіз активності РА за індексом DAS-28 засвідчив високу активність захворювання (5,1 балів і вище) у всіх обстежених пацієнтів - $5,53 \pm 1,1$. Максимально наближеним до середнього ступеня активності РА за індексом DAS-28 була група хворих без ЦС: $5,11 \pm 1,03$. Значуще вищі показники були виявлені у групі хворих з наявною ЦС: $6,27 \pm 0,78$. Відмінності між групами були на рівні $p < 0,01$ (рис. 4.8).

Розрахунок ВШ виявив, що ЦС виступає предиктором високої активності РА за індексом DAS-28. Хворі на РА з наявною ЦС мають більш ніж в десять разів вищий ризик мати високу активність захворювання порівняно з хворими без ЦС: ВШ – 10,98 [95 % довірчий інтервал: 4,08 – 29,55] ($p < 0,0001$).

Дослідження стану здоров'я за показником Health Assessment Index (HAQ), виявило, що група хворих з наявною ЦС мала вдвічі гіршу функціональну здатність у повсякденному житті. За середнім значенням показника HAQ були виявлені значущі відмінності між групами хворих з наявною ЦС та без ЦС: 1,79

$\pm 0,58$ проти $0,86 \pm 0,57$ ($p < 0,01$). Загалом у всіх обстежених показник HAQ був на рівні $1,21 \pm 0,73$. (рис. 4.8).

Розрахунок ВШ виявив, що хворі на РА з наявною ЦС мають у 2,7 разів вищий ризик мати помірні порушення (HAQ від 1 до 2) функціональної здатності, ніж хворі без ЦС: ВШ – 2,69 [95 % довірчий інтервал: 1,41 – 5,13] ($p = 0,0028$). Щодо важких порушень (HAQ від 2 до 3) функціональної здатності у хворих на РА з ЦС, то ризик їх виникнення зростає до 26,6: ВШ – 26,63 [95 % довірчий інтервал: 5,97 – 118,74] ($p < 0,0001$).

Рисунок 4.7.

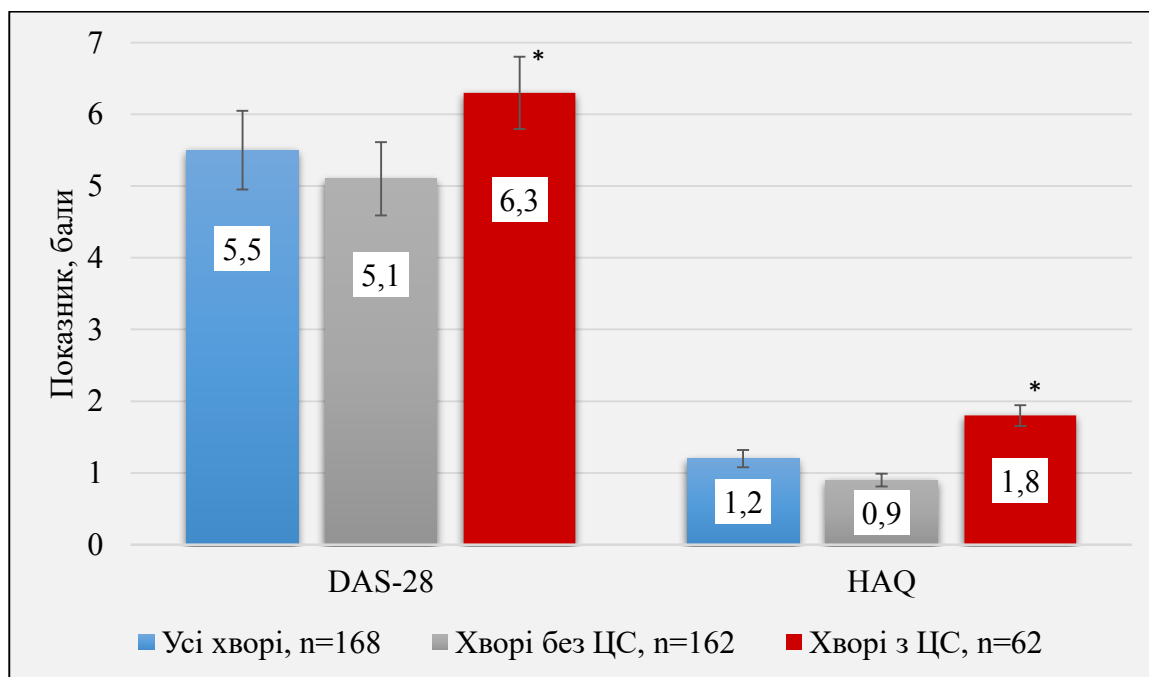


Рис. 4.8. Показники за шкалами DAS-28 та HAQ (у балах) у хворих на РА залежно від наявності ЦС. «*» – значущі відмінності стосовно групи пацієнтів без ЦС.

Аналіз загального стану здоров'я пацієнта за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) виявив суттєві відмінності у хворих на РА з наявною ЦС та без ЦС (рис. 4.9). Так, значуще ($p < 0,01$) гірші показники загального стану здоров'я

спостерігались у групі хворих з наявною ЦС, як за оцінкою пацієнта: $7,58 \pm 1,05$ проти $5,93 \pm 1,42$, так і за оцінкою лікаря: $6,4 \pm 1,09$ проти $5,18 \pm 1,2$.

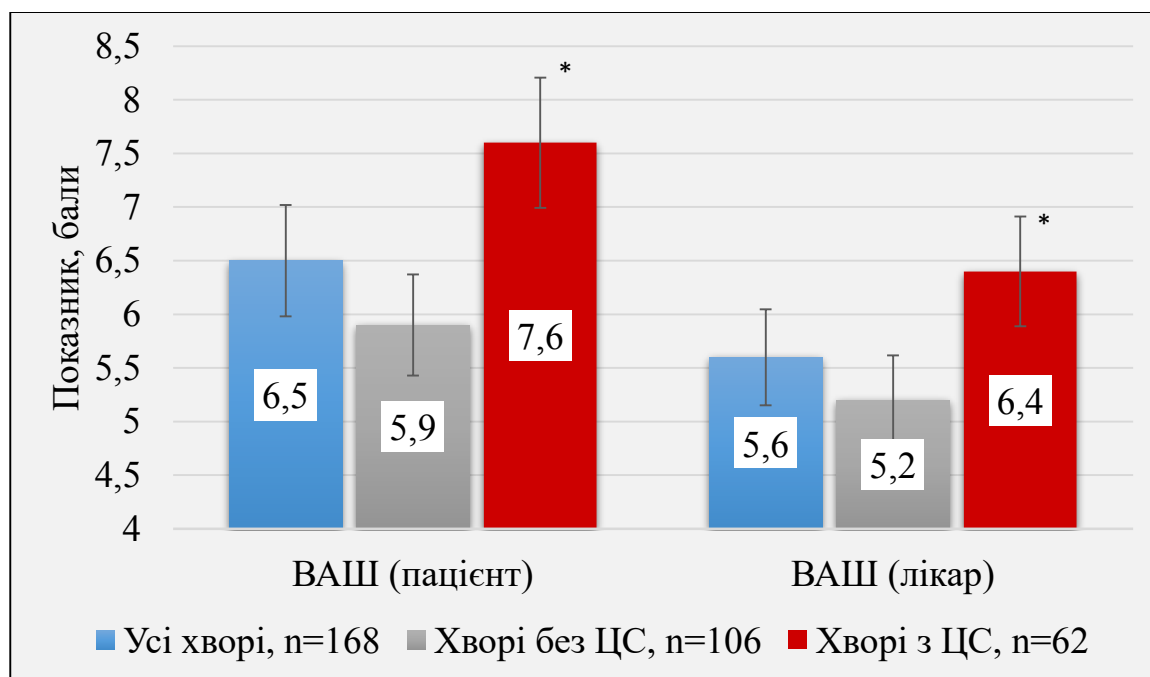


Рис. 4.9. Показники загальної оцінки здоров'я (ВАСІ) за оцінкою пацієнта та лікаря (у балах) у хворих на РА залежно від наявності ЦС. «*» – значущі відмінності стосовно групи пацієнтів без ЦС.

4.3. Кореляційні зв'язки між показниками анкети CSI та хворобо-специфічними показниками РА.

На даному етапі нами було виконано однофакторний непараметричний кореляційний аналіз зв'язків між отриманими результатами за анкетною ЦС, віком обстежених хворих, тривалістю захворювання, антропометричними показниками, показниками активності основного захворювання, функціональної здатності та загального стану здоров'я у хворих на РА. Результати аналізу висвітлено у табл. 4.7.

Таблиця 4.7.

Кореляційні зв'язки ЦС з клініко-демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА (n=168)

Показник	Загальний показник	
	r_{Pirson}	p
Вік	0,423	<0,01
Тривалість захворювання	0,412	<0,01
Зріст	-0,018	0,812
Вага	-0,015	0,851
ШОЕ	0,371	<0,01
КБС	0,495	<0,01
КПС	0,474	<0,01
DAS-28	0,618	<0,01
SDAI	0,578	<0,01
CDAI	0,584	<0,01
ВАШ (оцінка пацієнта)	0,628	<0,01
ВАШ (оцінка лікаря)	0,562	<0,01
HAQ	0,718	<0,01

Примітка: r_{Pirson} – кореляція Пірсона; p – рівень значущості кореляції

Як видно з таблиці 4.7 аналіз виявив наявність прямих кореляцій між віком, тривалістю захворювання та загальним показником анкети CSI (рис. 4.10). І хоч в обох випадках отримані показники можуть бути оцінені, як зв'язок слабкої сили (значення до 0,5), дана кореляція є значущою на рівні $p < 0,01$. Це підтверджує виявлені нами закономірності щодо посилення проявів ЦС у динаміці захворювання.

Антропометричні показники обстежених хворих не виявили значущих кореляцій з показниками анкети CSI, що підтверджує представлені вище дані щодо відсутності значущих розбіжностей у антропометричних показниках хворих з наявністю та відсутністю ЦС.

Однак, показники активності РА, функціональної здатності хворих та загальної оцінки стану здоров'я за ВАШ значуще корелювали з показниками анкети CSI.

Так, були виявлені прямі кореляційні зв'язки між показниками ШОЕ, КБС, КПС та загальним показником анкети CSI. Кореляції між вищевказаними елементами та показником CSI корелювали на рівні $p < 0,01$.

Індекси активності РА, а саме DAS-28, SDAI та CDAI показали наявність прямої кореляції середньої сили (значення від 0,5 до 0,7) з результатами анкети CSI. Кореляція була значуща на рівні $p < 0,01$.

Отримані результати узгоджуються з нашими даними щодо вищих значень індексів активності РА і підкреслює важкий перебіг захворювання у хворих з наявною ЦС.

Загальна оцінка стану здоров'я пацієнтів з РА аналогічно виявила значущі ($p < 0,01$) прямі кореляції з показниками CSI. Була виявлена пряма кореляція середньої сили між показниками ВАШ як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря та результатом за анкетною центральною сенситизацією. Це підтверджує наші результати щодо гіршого стану здоров'я хворих на РА за наявності ЦС.

Натомість показник функціональної здатності HAQ виявив найбільш тісні кореляційні зв'язки з показниками анкети CSI. HAQ продемонстрував наявність значущого ($p < 0,01$) кореляційного зв'язку високої сили (значення від 0,7 до 0,9). Це в свою чергу підтверджує результати наших досліджень, що ЦС у хворих на РА вносить значні негативні зміни до функціональної здатності пацієнтів та несе в собі високий ризик виникнення більш виражених функціональних порушень.

Таким чином, ЦС модифікує клінічну маніфестацію РА і асоціюється з вищими хворобо-специфічними показниками захворювання, вищими показниками активності РА, гіршою функціональною здатністю та гіршим станом здоров'я пацієнтів. ЦС виступає предиктором високої активності РА, більш виражених рентгенологічних змін і втрати функціональних можливостей.

Графічне відображення кореляційних зв'язків ЦС з клініко-демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА представлено на рис. 4.10.

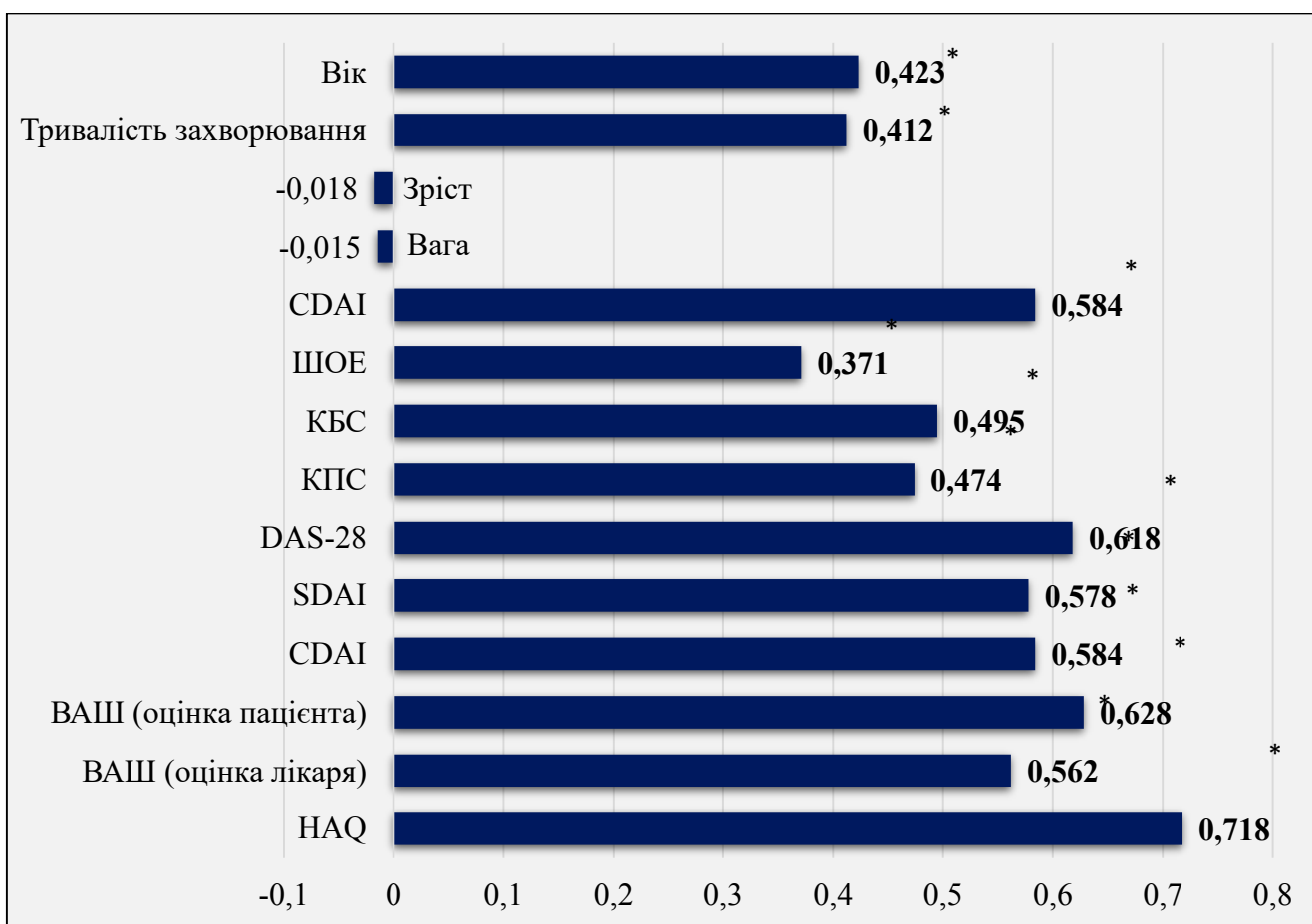


Рис. 4.10. Кореляційні зв'язки ЦС з клініко-демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА; «*» - наявність значущих кореляційних зв'язків ($p < 0,01$).

На наступному етапі ми проаналізували зв'язок окремих складових анкети CSI з демографічними та хворобо-специфічними показниками. В результаті були виявлені певні особливості цих зв'язків. Попередньо ми згрупували усі елементи анкети CSI в 4 основні її складові: фізичні симптоми (1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 17, 18, 22 твердження анкети CSI), емоційний дистрес (3, 13, 15, 16, 23, 24 твердження), урологічні симптоми (11, 21, 25 твердження) та головні симптоми (4, 7, 10, 19, 20 твердження).

Таблиця 4.8.

Кореляційні зв'язки елементів специфічного фактора «фізичні симптоми» з клініко-демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА, (n=168)

	Q1	Q2	Q5	Q6	Q8	Q9	Q12	Q14	Q17	Q18	Q22
Вік	0,386	0,331	<i>0,195</i>	0,414	0,395	0,337	0,413	0,068	0,427	0,347	0,401
Тривалість захворювання	0,351	0,371	<i>0,171</i>	0,317	0,363	0,268	0,302	0,112	0,349	0,389	0,367
Зріст	-0,038	0,001	-0,086	-0,013	0,028	-0,012	0,04	-0,006	-0,002	0,134	0,029
Вага	-0,057	-0,082	0,142	-0,016	-0,037	0,034	0,018	-0,095	-0,022	0,014	-0,013
ШОЕ	0,398	0,352	<i>0,184</i>	0,288	0,367	0,292	0,334	0,146	0,37	0,274	0,342
КБС	0,354	0,366	0,373	0,356	0,402	0,371	0,452	0,219	0,415	0,448	0,404
КПС	0,298	0,306	0,359	0,353	0,327	0,358	0,461	0,227	0,374	0,396	0,351
DAS-28	0,538	0,513	0,369	0,465	0,524	0,479	0,569	0,239	0,561	0,492	0,527
SDAI	0,456	0,43	0,361	0,407	0,465	0,426	0,527	0,256	0,499	0,511	0,468
CDAI	0,499	0,43	0,381	0,42	0,461	0,431	0,544	0,269	0,499	0,511	0,467
ВАШ (оцінка пацієнта)	0,599	0,518	0,23	0,478	0,57	0,41	0,575	0,234	0,58	0,528	0,538
ВАШ (оцінка лікаря)	0,533	0,466	0,291	0,435	0,469	0,359	0,579	0,24	0,518	0,489	0,466
HAQ	0,692	0,623	0,346	0,576	0,605	0,575	0,591	0,214	0,639	0,507	0,641

Примітка: жирним виділено рівень значущості кореляції $p < 0,01$, курсивом виділено рівень значущості кореляції $p < 0,05$.

Як видно з табл. 4.8 елементи специфічного фактора «фізичні симптоми» анкети CSI мають досить тісну кореляцію з демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА. Лише 14-те твердження з блоку «фізичних симптомів» не виявило зв'язків з віком та тривалістю захворювання, в той час, як 5-й елемент мав зв'язок на рівні $p < 0,05$, а всі інші елементи продемонстрували зв'язок на рівні $p < 0,01$.

Не було виявлено значущих кореляційних зв'язків між антропометричними показниками обстежених хворих та елементами специфічного фактора «фізичні симптоми» анкети CSI.

Натомість, показники активності РА, функціональної здатності хворих та загальної оцінки стану здоров'я за ВАШ (за оцінкою хворого та лікаря) значуще корелювали з показниками «фізичних симптомів» анкети CSI.

Не було виявлено значущих зв'язків між 14-м елементом анкети CSI та ШОЕ, а 5-й елемент відповідав кореляції на рівні достовірності $p < 0,05$. Усі ж інші елементи мали значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$).

Були встановлені прямі значущі ($p < 0,01$) кореляційні зв'язки між показниками КБС, КПС та елементами анкети CSI («фізичні симптоми»).

Щодо активності РА, індекси DAS-28, SDAI та CDAI показали наявність прямої кореляції з фінальними показниками кожного із елементів специфічного фактора «фізичні симптоми» анкети CSI. Кореляція була значуща на рівні $p < 0,01$.

Також були виявлені значущі ($p < 0,01$) прямі кореляції між оцінкою стану здоров'я за ВАШ як за пацієнтом, так і на думку лікаря та елементами анкети CSI, властивими для блоку «фізичні симптоми».

Майже усі складові (окрім 5-го та 14-го елементів) фактора «фізичні симптоми» анкети CSI продемонстрували наявність прямої кореляції задовільної сили (значення вище 0,5) із показниками функціональної здатності хворих на РА за НАQ. Кореляція була значуща на рівні $p < 0,01$.

Таким чином, можемо вважати, що ЦС справляє вагомий вплив на фізичну складову у хворих на РА та має асоціативні зв'язки з хворобо-специфічними показниками захворювання, показниками активності РА, функціональною здатністю та станом здоров'я пацієнтів.

Щодо специфічного фактора «емоційний дистрес» (табл. 4.9), було встановлено наявність прямих значущих кореляцій між складовими анкети CSI, даного фактора та віком пацієнтів і тривалістю захворювання. Значущий зв'язок на рівні $p < 0,05$ продемонстрували 16-й елемент з віком пацієнтів та 24-й елемент з тривалістю РА. Всі інші елементи мали значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$).

Таблиця 4.9.

Кореляційні зв'язки специфічного фактора «емоційний дистрес» з клініко-демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА, (n=168)

	Q3	Q13	Q15	Q16	Q23	Q24
Вік	0,227	0,337	0,253	<i>0,184</i>	0,353	0,255
Тривалість захворювання	0,255	0,363	0,381	0,254	0,322	<i>0,191</i>
Зріст	-0,024	-0,031	0,043	-0,007	-0,035	-0,099
Вага	-0,004	-0,086	0,046	0,034	-0,01	0,055
ШОЕ	<i>0,177</i>	0,026	0,232	<i>0,16</i>	<i>0,177</i>	<i>0,187</i>
КБС	0,305	0,399	0,373	0,328	0,434	<i>0,182</i>
КПС	0,33	0,396	0,356	0,336	0,386	0,214
DAS-28	0,359	0,473	0,42	0,386	0,426	0,266
SDAI	0,363	0,45	0,442	0,402	0,469	0,234
CDAI	0,371	0,447	0,436	0,402	0,479	0,235
БАШ (оцінка пацієнта)	0,419	0,428	0,503	0,403	0,438	0,264
БАШ (оцінка лікаря)	0,38	0,353	0,359	0,385	0,419	0,225
HAQ	0,441	0,476	0,494	0,475	0,529	0,308

Примітка: жирним виділено рівень значущості кореляції $p < 0.01$, курсивом виділено рівень значущості кореляції $p < 0.05$.

Не було виявлено значущих кореляційних зв'язків між антропометричними даними обстежених пацієнтів та елементами фактора «емоційний дистрес» анкети CSI.

Було встановлено наявність кореляційних зв'язків між елементами блоку «емоційний дистрес» анкети CSI та ШОЕ на рівні $p < 0,05$. Однак 13-й та 15-й елементи мали значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$).

Було встановлено наявність прямих значущих ($p < 0,01$) кореляційних зв'язків між показниками КБС, КПС та відповідними елементами анкети CSI, що є структурою блоку «емоційний дистрес».

Усі показники активності РА (DAS-28, SDAI та CDAI) продемонстрували наявність значущих ($p < 0,01$) кореляцій з показниками усіх складових специфічного фактора «емоційний дистрес» анкети CSI.

Були встановлені прямі кореляційні зв'язки між оцінкою стану здоров'я (ВАШ-п та ВАШ-л) та відповідними складовими анкети CSI. Кореляція була значуща на рівні $p < 0,01$.

Також були встановлені прямі значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,01$) між показниками функціональної здатності за HAQ та твердженнями анкети CSI блоку «емоційний дистрес».

Таким чином, можна стверджувати, що ЦС змінює емоційну складову у хворих на РА та асоціюється з демографічними, хворобо-специфічними показниками захворювання, показниками активності РА, функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів.

Аналізуючи кореляції між компонентами фактора «урологічні симптоми» (табл. 4.10) було виявлено наявність асоціативних зв'язків із демографічними та хворобо-специфічними показниками у обстежених хворих.

Таблиця 4.10.

Кореляційні зв'язки специфічного фактора «урологічні симптоми» з клініко-демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА, (n=168)

	Q11	Q21	Q25
Вік	0,146	0,257	0,281
Тривалість захворювання	0,226	0,132	0,285
Зріст	-0,051	-0,105	-0,005
Вага	0,09	0,004	0,051

ШОЕ	0,128	0,199	0,224
КБС	<i>0,169</i>	<i>0,195</i>	0,309
КПС	0,211	<i>0,157</i>	0,305
DAS-28	0,235	0,275	0,398
SDAI	0,2	0,208	0,365
CDAI	0,204	0,236	0,378
ВАШ (оцінка пацієнта)	0,219	0,26	0,409
ВАШ (оцінка лікаря)	<i>0,18</i>	0,282	0,369
HAQ	0,302	0,348	0,51

Примітка: жирним виділено рівень значущості кореляції $p < 0.01$, курсивом виділено рівень значущості кореляції $p < 0.05$.

Було встановлено значущі кореляції ($p < 0,01$) між віком пацієнтів та складовими фактора «урологічні симптоми», за винятком 11-го елемента анкети CSI. Натомість, були виявлені прямі значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,01$) між тривалістю захворювання та 11-м і 25-м складовими анкети CSI.

Два з трьох (21-а та 25-а елементи) блоку «урологічні симптоми» показали прямі кореляційні зв'язки з ШОЕ. Кореляція була значуща на рівні $p < 0,01$.

Деякі відмінності були виявлені щодо зв'язків компонент «урологічних симптомів» та КБС і КПС. А саме, 25-а складова анкети CSI мала прямий кореляційний зв'язок із КБС ($p < 0,01$). Інші елементи даного блоку (11-й та 25-й) показали значущі кореляції ($p < 0,05$). Щодо КПС, значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,01$) спостерігались із (11-м та 25-м елементами), в той час як, 21-й корелювало на рівні достовірності $p < 0,05$.

Були встановлені прямі значущі кореляційні зв'язки між усіма елементами фактора «урологічні симптоми» та індексами активності РА, а саме DAS-28, SDAI, CDAI. Кореляція була значуща на рівні $p < 0,01$.

Аналіз показав, наявність прямої значущої кореляції ($p < 0,01$) між загальною оцінкою стану здоров'я (ВАШ-п та ВАШ-л) пацієнтів та складовими «урологічних симптомів» анкети CSI.

Показник функціональної здатності хворих на РА прямо корелював із усіма складовими блоку «урологічні симптоми» анкети CSI на рівні $p < 0,01$.

Таким чином, можна стверджувати, що ЦС в частині «урологічні симптоми» у хворих на РА асоціюється з демографічними, хворобо-специфічними показниками захворювання, показниками активності РА, функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів.

Також були встановлені кореляційні зв'язки між компонентами специфічного фактора «головні симптоми» (табл. 4.11) та демографічними показниками, показниками активності РА, функціональною здатністю та станом здоров'я пацієнтів.

Таблиця 4.11.

Кореляційні зв'язки специфічного фактора «головні симптоми» з клініко-демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА,

($n=168$)

	Q4	Q7	Q10	Q19	Q20
Вік	0,107	0,216	0,278	0,13	<i>0,187</i>
Тривалість захворювання	<i>0,194</i>	<i>0,155</i>	0,239	<i>0,191</i>	0,238
Зріст	-0,018	-0,149	-0,01	-0,101	-0,015
Вага	0,024	-0,139	-0,126	0,043	-0,095
ШОЕ	<i>0,152</i>	<i>0,182</i>	0,247	0,2	0,259
КБС	<i>0,186</i>	0,299	0,381	0,133	0,223
КПС	0,241	0,306	0,357	<i>0,17</i>	0,223
DAS-28	0,284	0,343	0,458	0,222	0,328
SDAI	0,264	0,331	0,443	0,215	0,289
CDAI	0,265	0,345	0,443	<i>0,192</i>	0,272
ВАШ (оцінка пацієнта)	0,272	0,363	0,503	0,231	0,283
ВАШ (оцінка лікаря)	0,275	0,307	0,41	0,199	0,232
HAQ	0,338	0,372	0,484	0,323	0,418

Примітка: жирним виділено рівень значущості кореляції $p < 0,01$, курсивом виділено рівень значущості кореляції $p < 0,05$.

Вік обстежених пацієнтів продемонстрував прямий кореляційний зв'язок на рівні із 7-м та 10-м елементами анкети CSI. Кореляційний зв'язок з рівнем значущості $p < 0,05$ було встановлено і з 20-м елементом.

Було виявлено пряму кореляцію між тривалістю захворювання та складовими фактора «головні симптоми» анкети CSI. А саме: з 10-м та 20-м елементами на рівні значущість кореляцій $p < 0,01$, в той час, як з іншими складовими даного фактора значущість зв'язку була на рівні $p < 0,05$.

Аналіз не виявив будь-яких значимих кореляційних зв'язків між елементами фактора «головні симптоми» та антропометричними даними пацієнтів.

Водночас, були встановлені асоціативні зв'язки із хворобо-специфічними показниками РА. Щодо ШОЕ, було встановлено кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) із 4-м та 7-м складовими анкети CSI. Інші компоненти фактора «головні симптоми» також мали прямий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$).

Було виявлено наявність прямих значущих ($p < 0,01$) кореляційних зв'язків між КБС та 7-м, 10-м, 20-м складовими анкети CSI. Зв'язок між КБС та 4-м елементом був також значущим на рівні $p < 0,05$. Також були встановлені значущі кореляційні зв'язки ($p < 0,01$) між КПС та усіма складовими блоку «головні симптоми», за винятком 19-го елемента, де рівень значущості склав $p < 0,05$.

Індекси активності РА прямо корелювали з елементами фактора «головні симптоми». А саме: індекс DAS-28 продемонстрував значущий ($p < 0,01$) кореляційний зв'язок з усіма складовими даного фактора. Аналогічно це стосувалось й індексу SDAI. Щодо індексу CDAI, лише один компонент (19-а складова) мала значущий кореляційний зв'язок на рівні $p < 0,05$, усі ж інші компоненти блоку «головні симптоми» продемонстрували значущий кореляційний зв'язок з рівнем $p < 0,01$.

Також були виявлені значущі ($p < 0,01$) прямі кореляції між загальною оцінкою стану здоров'я (ВАШ-п та ВАШ-л) та твердженнями анкети CSI фактора «головні симптоми».

Усі складові блоку «головні симптоми» анкети CSI продемонстрували наявність прямої кореляції із показниками функціональної здатності хворих за НАQ ($p < 0,01$).

Таким чином, можна стверджувати, що компоненти специфічного фактора «головні симптоми» асоціюються з демографічними, хворобо-специфічними показниками захворювання, показниками активності РА, функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів.

Висновки до розділу IV.

Центральна сенситизація є поширеним явищем у хворих на РА (36,9% пацієнтів мають феномен ЦС).

Хворим на РА з наявною ЦС притаманний старший вік та довша тривалість захворювання у порівнянні з хворими без ЦС: $57,75 \pm 11,13$ проти $50,71 \pm 13,4$ та $12,42 \pm 9,42$ проти $6,6 \pm 6,11$ відповідно ($p < 0,01$).

Серед обстежених пацієнтів з ЦС значуще переважали хворі з серопозитивним типом РА: 79,0 % проти 56,6 % ($p < 0,01$).

Встановлено, що у хворих на РА з ЦС домінують важчі рентгенологічні стадії захворювання. Так I та II рентгенологічні стадії були більш притаманні хворим без ЦС (81,2 % проти 53,2 %), в той час, як III та IV рентгенологічні стадії більше спостерігались у хворих з ЦС (46,8 % проти 18,8 %).

Виявлено, що у хворих на РА з ЦС залучалась більша кількість болючих та припухлих суглобів, порівняно з хворими без ЦС. КБС: $15,15 \pm 4,89$ проти $9,97 \pm 4,73$ ($p < 0,01$). КПС: $8,37 \pm 3,12$ проти $5,64 \pm 3,23$ ($p < 0,01$).

Група хворих на РА з ЦС характеризувалась вищими значеннями хворобо-специфічних показників, функціональних порушень та загальної оцінки стану здоров'я (ВАШ-п та ВАШ-л). ШОЕ - $30,08 \pm 13,73$ мм/год проти $22,5 \pm 15,26$ мм/год ($p < 0,01$), DAS-28 – $6,27 \pm 0,78$ балів проти $5,11 \pm 1,03$ ($p < 0,001$), SDAI – $38,34 \pm 9,37$ балів проти $27,53 \pm 9,6$ ($p < 0,001$), CDAI - $37,56 \pm 8,99$ балів проти $26,76 \pm 9,0$ ($p < 0,001$). Загальна оцінка здоров'я за ВАШ за оцінкою пацієнта - $7,58 \pm 1,05$ балів проти $5,93 \pm 1,42$ ($p < 0,001$), та лікаря - $6,4 \pm 1,09$ балів проти $5,18 \pm 1,2$ ($p < 0,001$). Показник функціональної здатності за HAQ - $1,79 \pm 0,58$ балів проти $0,86 \pm 0,57$ ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз встановив наявність значущих ($p < 0,01$) прямих кореляційних зв'язків між показниками анкети CSI та віком, тривалістю захворювання, хворобо-специфічними показниками РА (ШОЕ, КБС, КПС). Наявність значущих ($p < 0,01$) прямих кореляційних зв'язків була встановлена між показниками CSI та індексами активності РА (DAS-28, SDAI, CDAI), загальною оцінкою стану здоров'я пацієнта (ВАШ-п та ВАШ-л). Наявність значущих ($p < 0,01$) прямих кореляційних зв'язків високої сили була виявлена між CSI та показником функціональної здатності хворих за HAQ.

Аналіз кореляційних зв'язків окремих компонент ЦС («фізичні симптоми», «емоційний дистрес», «урологічні симптоми» та «головні симптоми») з демографічними та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА показав, що усі складові CSI мають достовірний зв'язок з окремими показниками активності РА, функціональною здатністю хворих та станом здоров'я пацієнтів.

Розрахунок відношення шансів засвідчив, що хворі на РА за наявності ЦС мають у 3 рази вищий ризик прогресування захворювання до тяжких рентгенологічних змін, у 10 разів вищий ризик мати високу активність захворювання, майже у 3 рази вищий ризик виникнення помірних функціональних порушень та у 26 разів вищий ризик мати важкі функціональні порушення, ніж хворі без ЦС.

Отримані нами результати дозволяють зробити висновок, що ЦС у хворих на РА асоціюється з гіршою клінічною маніфестацією захворювання та характеризується довшою тривалістю та вищою активністю РА, гіршими функціональними можливостями та гіршим станом здоров'я пацієнтів. ЦС виступає маркером високої активності, швидкого прогресування та втрати функціональної здатності у хворих.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані у вигляді двох наукових статей у фахових виданнях України [194, 197], одна з яких включена до наукометричної бази Scopus та представлені у вигляді трьох тез на науково-практичних конференціях, включаючи заходи міжнародного рівня [21, 22, 199].

РОЗДІЛ V.

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПЕПТИДУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З
ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНІНУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ.

ЗВ'ЯЗОК З ЦЕНТРАЛЬНОЮ СЕНСИТИЗАЦІЄЮ

РА - це системне аутоімунне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням суглобів, прогресуючою деструкцією тканин та розвитком хронічного больового синдрому [28]. Поширеність хронічного болю зростає з віком, і біль пов'язаний із зниженням якості життя, прогресивною втратою працездатності та функціональних можливостей пацієнтів [39, 134]. Нещодавно Міжнародна асоціація з вивчення болю (The International Association for the Study of Pain – IASP) запропонувала нову концепцію механізму виникнення болю, що отримала назву ноципластичний біль [107]. Цей тип болю формується внаслідок пластичних змін у нейронних мережах, які передають ноцицептивні сигнали. Ноципластичний біль вважається третім типом болю поряд із ноцицептивним болем, який обумовлений ушкодженням периферичних тканин або загрозою такого ушкодження, та нейропатичним болем, спричиненим ураженням нервової тканини чи внаслідок захворювань соматосенсорної нервової системи. Відомо, що ноципластичний біль формується через змінену обробку больових сигналів у ЦНС, що проявляється феноменом центральної сенситизації (ЦС) [107, 111]. ЦС, як одна з основних складових нейропластичності, має визначальне значення в механізмах підтримки хронічного больового синдрому, призводячи до поступового підвищення чутливості нейронів до ноцицептивних стимулів [109]. Центральна модуляція болю, яка лежить в основі нейропластичних змін, пов'язана з гіперпродукцією нейромедіаторів, зокрема глутамату, серотоніну, фактору росту нервів (ФРН), аденозинтрифосфату (АТФ), субстанції Р, мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (Calcitonin gene-related peptide — CGRP) та ін. [29, 64, 169].

Надмірна концентрація цих нейромедіаторів, своєю чергою, сприяє активації та підтриманню феномену ЦС [29, 79] .

Важливим нейропептидом, який відіграє ключову роль у передачі больових сигналів, є CGRP, що широко експресується як у периферичній, так і в центральній нервовій системі [75]. CGRP має здатність ініціювати нейрогенне запалення, а також спричиняти сенситизацію структур ЦНС, які відповідають за сприйняття болю, що є важливим чинником розвитку ЦС. Крім того, CGRP активно сприяє сенситизації периферичних нервових закінчень, посилюючи ноцицептивну передачу в аферентних волокнах і спричиняючи підвищену чутливість до болю [105, 106, 185]. Таким чином, цей нейропептид виконує провідну роль у формуванні як периферичних, так і центральних механізмів хронічного болю, що робить його перспективною мішенню для терапевтичного впливу при болісних станах, зокрема при ревматоїдному артриті.

Тож, нами було визначено рівень CGRP у плазмі крові хворих на РА за наявності ЦС та оцінено зв'язки рівня CGRP з хворобо-специфічними показниками захворювання.

5.1. Вміст CGRP у плазмі крові хворих на РА: зв'язок з ЦС

Аналіз рівнів CGRP у плазмі крові хворих на РА виконували 88 пацієнтам із РА. Розподіл на групи виконували за результатами анкети CSI. Таким чином першу групу («без ЦС») склали хворі на РА, у кого показник CSI був <40 балів – 54 особи, а другу групу («з ЦС») – пацієнти з показником за CSI ≥ 40 балів (34 особи). Виявлено, що вміст CGRP в середньому по групі становив $84,7 \pm 32,8$ пг/мл (табл. 5.1, рис. 5.1).

Таблиця 5.1

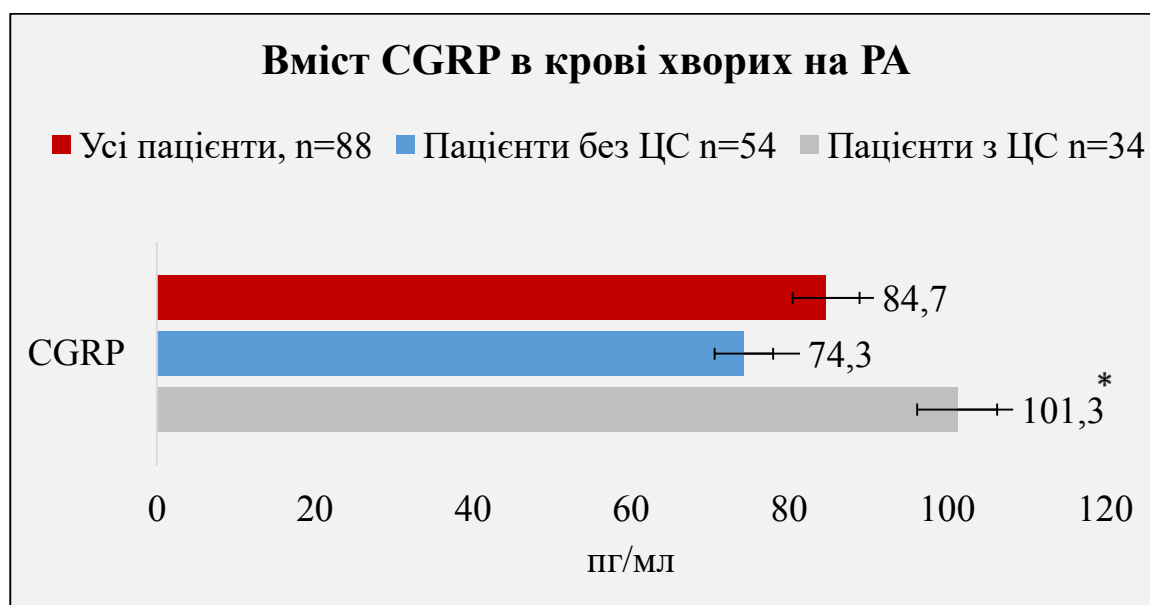
Вміст CGRP у плазмі крові хворих на РА залежно від наявності ЦС

Показник	Значення показника, М $\pm$ СВ, пг/мл	p
----------	---------------------------------------	---

	Усі хворі, n=88	Хворі без ЦС, n=54	Хворі з ЦС, n=34	
Вміст CGRP	84,7 ± 32,8	74,3 ± 26,4	101,3 ± 35,4	<0,01

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС».

Було встановлено, що рівень CGRP у хворих на РА з ЦС виявився вищим, ніж у пацієнтів без ЦС: 101,3 ± 35,4 пг/мл проти 74,3 ± 26,4 пг/мл (p<0,01).



*Рис. 5.1. Вміст CGRP у плазмі крові хворих на РА залежно від наявності ЦС. * – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС» на рівні p<0,01.*

У процесі оцінки хворобо-специфічних показників усіх учасників дослідження (таб. 5.2), було встановлено наступні закономірності. Середній вік хворих на РА становив $53,9 \pm 11,0$ років, а тривалість захворювання — $9,4 \pm 8,2$ роки. Показник ШОЕ, як маркер запального процесу, у середньому становив $30,3 \pm 15,7$ мм/год. Загальний стан здоров'я за суб'єктивною оцінкою пацієнта (ВАШ-п) був на рівні $6,7 \pm 1,5$, а за оцінкою лікаря (ВАШ-л) — $5,8 \pm 1,3$ балів. Слід зазначити, що у всіх хворих на РА індекси активності захворювання за середнім показником відповідали високій активності: DAS28 — $5,9 \pm 1,0$ балів, CDAI —

$33,0 \pm 10,2$ балів, SDAI — $33,9 \pm 10,9$ балів. Функціональний стан за шкалою HAQ становив у середньому $1,3 \pm 0,7$ балів, що вказує на помірне обмеження функціональних можливостей.

Таблиця 5.2

Хворобо-специфічні показники хворих на РА залежно від наявності ЦС

Показник	Значення показника, М $\pm$ СВ, пг/мл			p
	Усі хворі, n=88	Хворі без ЦС, n=54	Хворі з ЦС, n=34	
Вік	$53,9 \pm 11,0$	$51,5 \pm 11,5$	$57,8 \pm 9,0$	<0,01
Тривалість захворювання	$9,4 \pm 8,2$	$6,7 \pm 6,1$	$13,6 \pm 9,3$	<0,01
ШОЕ	$30,3 \pm 15,7$	$27,6 \pm 15,8$	$34,5 \pm 14,9$	<0,05
VAS-p	$6,7 \pm 1,5$	$6,0 \pm 1,4$	$7,8 \pm 1,0$	<0,01
VAS-d	$5,8 \pm 1,3$	$5,2 \pm 1,2$	$6,6 \pm 1,0$	<0,01
DAS-28	$5,9 \pm 1,0$	$5,5 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,7$	<0,01
CDAI	$33,0 \pm 10,2$	$28,9 \pm 9,2$	$39,6 \pm 8,3$	<0,01
SDAI	$33,9 \pm 10,9$	$29,7 \pm 9,9$	$40,7 \pm 8,9$	<0,01
HAQ	$1,3 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,6$	<0,01

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС».

Зіставляючи отримані дані хворобо-специфічних показників було встановлено, що хворі на РА з ЦС статистично виявилися особами старшого віку ($57,8 \pm 9,0$ років) порівняно з групою пацієнтів без ЦС ($51,5 \pm 11,5$ років; $p < 0,01$) і характеризувались довшою тривалістю захворювання ($13,6 \pm 9,3$ проти $6,7 \pm 6,1$ років; $p < 0,01$).

Індекси активності РА також були вищими у пацієнтів із наявною ЦС ніж у групі хворих без ЦС (рис. 5.2). Так, пацієнти з ЦС мали суттєво вищий рівень DAS28 ($6,5 \pm 0,7$ балів) порівняно з тими, у кого ЦС не спостерігалось ($5,5 \pm 0,9$ балів, $p < 0,01$). У пацієнтів з ЦС індекс CDAI був значуще вищим ($39,6 \pm 8,3$ балів) порівняно з групою без ЦС ($28,9 \pm 9,2$ балів, $p < 0,01$). Як і у випадку з CDAI, пацієнти з ЦС мали суттєво вищий показник індексу SDAI ($40,7 \pm 8,9$ балів) порівняно з групою без ЦС ($29,7 \pm 9,9$ балів, $p < 0,01$). На відміну від групи

пацієнтів без ЦС хворим з ЦС був властивий вищий рівень запалення за ШОЕ ($34,5 \pm 14,9$ проти $27,6 \pm 15,8$ мм/год; $p < 0,05$).

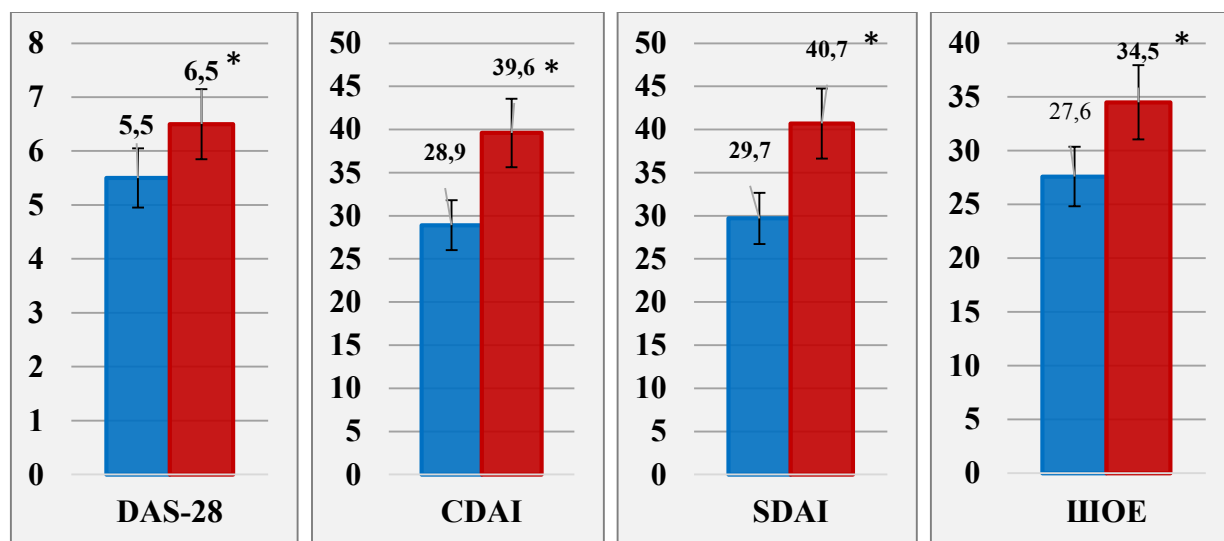


Рис. 5.2. Показники активності РА залежно від наявності ЦС. * – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС» на рівні $p < 0,01$.

Також у пацієнтів з ЦС було виявлено значуще гірші показники функціонального стану та загального стану здоров'я (рис. 5.3). Показник HAQ для хворих з ЦС становив $1,8 \pm 0,6$ балів проти $1,0 \pm 0,6$ балів у групі без ЦС ($p < 0,01$). Загальний стан здоров'я був значуще гіршим у пацієнтів з ЦС як на думку пацієнта, так і на думку лікаря: за ВАШ-п — $7,8 \pm 1,0$ балів проти $6,0 \pm 1,4$ балів, ВАШ-л — $6,6 \pm 1,0$ балів проти $5,2 \pm 1,2$ балів ($p < 0,01$ для обох показників).

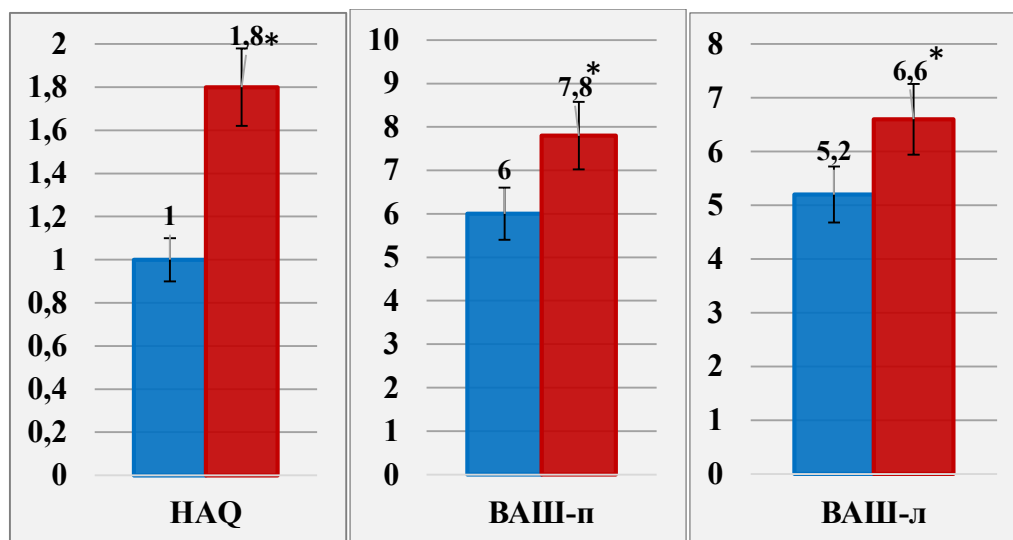


Рис. 5.3. Показники функціонального стану та загального стану здоров'я хворих на РА залежно від наявності ЦС. * – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС» на рівні $p < 0,01$.

Кореляційний аналіз рівнів CGRP з віком та хворобо-специфічними показниками у хворих на РА виявив наявність достовірних асоціативних зв'язків (рис. 5.4).

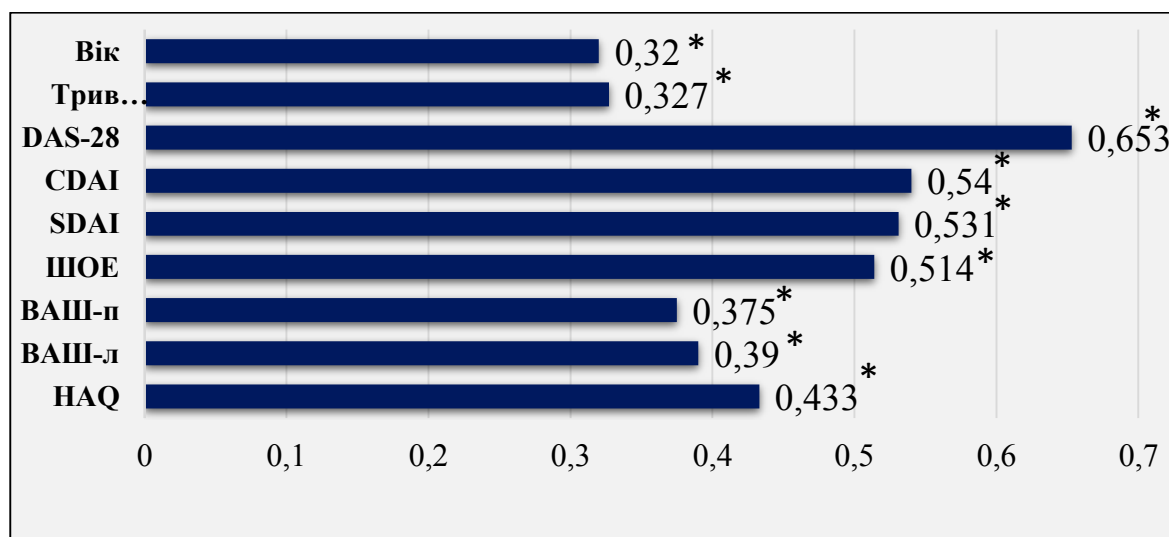


Рис. 5.4. Кореляційний аналіз рівнів CGRP з віком та хворобо-специфічними показниками. * – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС» на рівні $p < 0,01$.

Таким чином, за коефіцієнтом кореляції Пірсона було встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків слабшого рівня з віком хворих ($r=0,32$, $p<0,01$), тривалістю РА ($r=0,327$, $p<0,01$) та загальним станом здоров'я за думкою пацієнта та лікаря ($r=0,375$ та $r=0,39$, відповідно, $p<0,01$). Кореляційні зв'язки середнього рівня було виявлено з індексами активності РА CDAI ($r=0,54$, $p<0,01$), SDAI ($r=0,531$, $p<0,01$), показником ШОЕ ($r=0,514$, $p<0,01$) та функціональними можливостями пацієнтів за HAQ ($r=0,433$, $p<0,01$). Найбільш тісними були встановлені кореляційні зв'язки з індексом активності РА за DAS-28. В даному випадку коефіцієнт кореляції Пірсона становив $0,653$ з достовірністю $p<0,01$.

5.2. Клінічна маніфестація РА залежно від рівня CGRP

Аналіз хворобо-специфічних показників у хворих на РА з різними рівнями CGRP є важливим для глибшого розуміння взаємозв'язку між рівнем цього нейропептиду та клінічними проявами захворювання. Отримані результати мають не лише теоретичне значення для глибшого розуміння патогенетичних механізмів захворювання, але й створюють основу для розробки персоналізованих підходів до лікування та реабілітації. З огляду на це, нами було проведено аналіз особливостей клінічних проявів РА залежно від рівня CGRP у пацієнтів.

На основі отриманих результатів вимірювання рівня CGRP у плазмі крові хворих на РА, усіх обстежених було поділено на 2 групи. Критерієм для поділу слугувала медіана рівня CGRP, яка в загальній вибірці становила $79,9$ пг/мл. До першої групи увійшли пацієнти з рівнем CGRP у плазмі крові, що не перевищував $79,9$ пг/мл (нижче медіани), тоді як друга група включала пацієнтів з рівнем CGRP понад $79,9$ пг/мл (вище медіани). Кількість осіб у кожній з груп становила по 44 пацієнти.

У ході аналізу хворобо-специфічних показників РА були встановлені статистично значущі відмінності між обома групами. Так, пацієнти з рівнем CGRP вище медіани мали суттєво вищі значення більшості ключових хворобо-специфічних показників ніж пацієнти, у яких рівень CGRP був нижчим за медіану (таб. 5.3, рис. 5.5-5.6).

Таблиця 5.3.

Хворобо-специфічні показники хворих на РА залежно від рівня CGRP

Показник	Значення показника, М ± СВ, пг/мл		p
	Хворі з рівнем CGRP нижче медіани, n=44	Хворі з рівнем CGRP вище медіани, n=44	
Вік	52,8 ± 11,1	56,9 ± 9,4	0,06
Тривалість захворювання	8,9 ± 6,3	12,6 ± 10,6	<0,05
ШОЕ	24,1 ± 12,8	35,4 ± 15,7	<0,01
VAS-p	6,6 ± 1,5	7,5 ± 1,2	<0,01
VAS-d	5,7 ± 1,2	6,3 ± 1,2	<0,05
DAS-28	5,6 ± 0,8	6,4 ± 0,7	<0,01
CDAI	31,3 ± 8,9	37,9 ± 7,8	<0,01
SDAI	31,9 ± 9,3	38,9 ± 8,4	<0,01
HAQ	1,2 ± 0,7	1,7 ± 0,7	<0,01

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами.

Таким чином, вік пацієнтів за середнім показником був вищим у групі хворих з рівнем CGRP вище медіани (56,9 ± 9,4 проти 52,8 ± 11,1 років) і хоча ці дані не були статистично значущими, в обох групах пацієнти переважно належали до однієї вікової категорії. Тривалість захворювання у хворих з

високим рівнем CGRP була достовірно більшою ($12,6 \pm 10,6$ років проти $8,9 \pm 6,3$ років; $p < 0,05$), що може свідчити про поступове накопичення прозапальних нейромедіаторів у міру прогресування хвороби.

Аналіз показників активності РА у обстежених пацієнтів встановив, що усі індекси (DAS-28, CDAI, SDAI) за середнім значенням відповідали високій активності захворювання в обох групах пацієнтів, однак вищі значення цих показників спостерігались у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани. Зокрема, DAS-28 становив $6,4 \pm 0,7$ балів у порівнянні з $5,6 \pm 0,8$ балів у групі з низьким CGRP. Аналогічну динаміку показали CDAI ($37,9 \pm 7,8$ балів проти $31,3 \pm 8,9$ балів) та SDAI ($38,9 \pm 8,4$ балів проти $31,9 \pm 9,3$ балів). Слід зазначити, що у всіх випадках спостерігалась статистично значуща розбіжність між групами ($p < 0,01$). Також наявність активнішого запального процесу у групі хворих з рівнем CGRP вище медіани підтверджується значенням ШОЕ, де цей показник склав $35,4 \pm 15,7$ мм/год, в той час, як у пацієнтів з рівнем CGRP нижче медіани він був $24,1 \pm 12,8$ мм/год ($p < 0,01$).

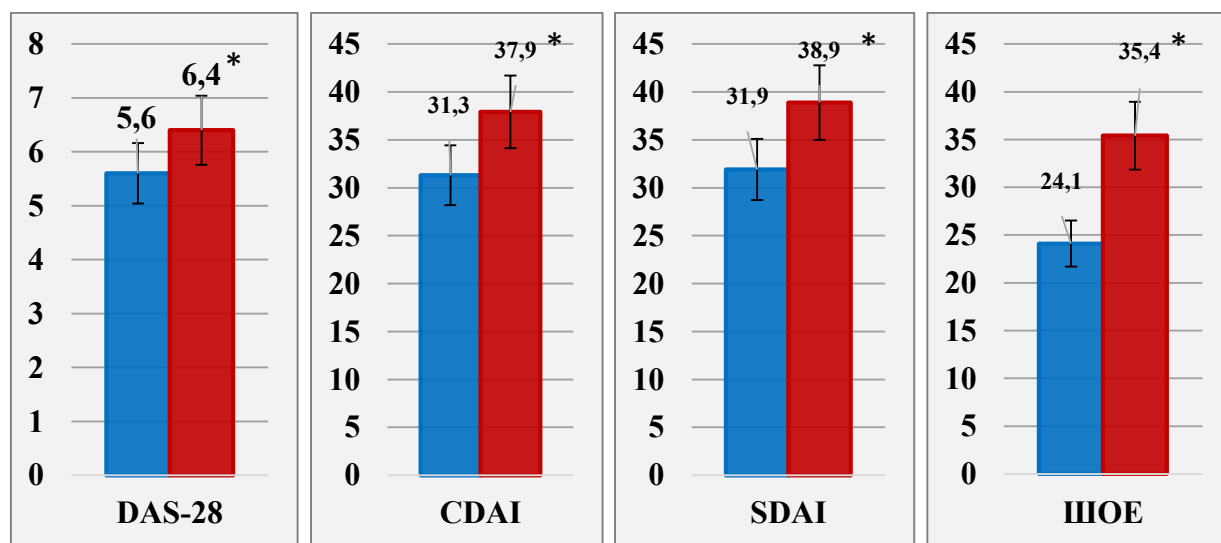


Рис.

5.5. Показники активності РА залежно від наявності ЦС. * – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС» на рівні $p < 0,01$.

Отримані дані свідчать про те, що хворі на РА з рівнем CGRP вище медіани характеризувались гіршими показниками функціональної здатності та загального стану здоров'я пацієнтів. Так, у групі хворих з рівнем CGRP вище медіани середнє значення HAQ було на рівні $1,7 \pm 0,7$ балів, що достовірно вище ніж у пацієнтів з рівнем CGRP нижче медіани, де цей показник сягав $1,2 \pm 0,7$ балів ($p < 0,01$). Оцінка загального стану здоров'я пацієнтів показала, що хворі з рівнем CGRP вище медіани оцінювали свій стан здоров'я гірше, ніж пацієнти з протилежної групи (ВАШ-п: $7,5 \pm 1,2$ проти $6,6 \pm 1,5$ балів, $p < 0,01$). Аналогічні результати спостерігались щодо загального стану здоров'я пацієнтів за думкою лікаря: ВАШ-л - $6,3 \pm 1,2$ балів у групі хворих з рівнем CGRP вище медіани проти $5,7 \pm 1,2$ балів у хворих з рівнем CGRP нижче медіани ($p < 0,05$). Це може вказувати про негативний вплив вищих рівнів CGRP на функціональну спроможність хворих, ймовірно, через посилення запального процесу в суглобах, що в свою чергу чинить вагомий вплив і на загальний стан здоров'я пацієнтів.

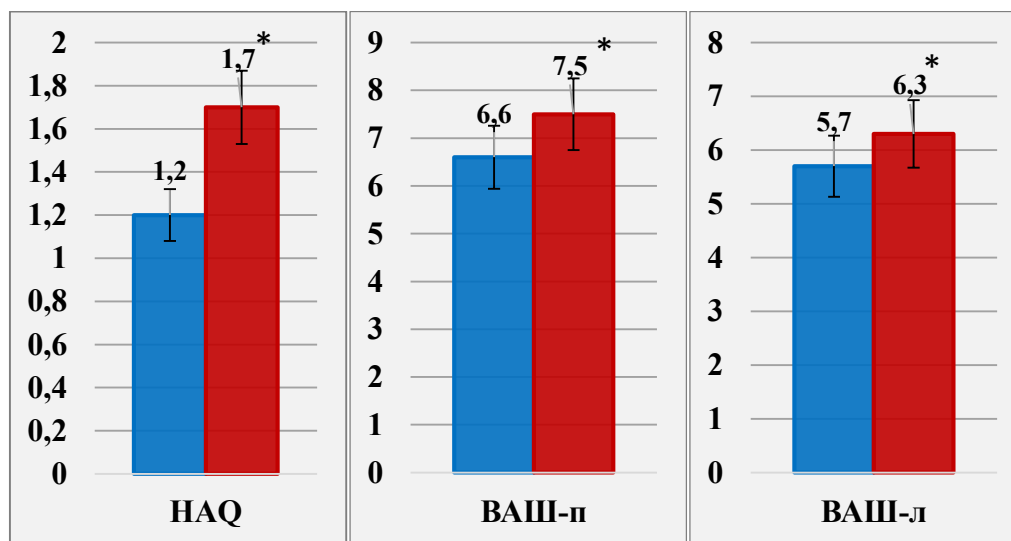


Рис. 5.6. Показники функціонального стану та оцінка загального стану здоров'я (за суб'єктивною думкою пацієнта та лікаря) хворих на РА залежно від наявності ЦС. * – статистична значущість розбіжностей по відношенню до групи «без ЦС» на рівні $p < 0,01$.

За розрахунками відношення шансів хворі на РА з рівнем CGRP вище медіани (79,9 пг/мл) мають більш ніж у 4 рази вищі шанси мати наявність ЦС: ВШ – 4,7; 95% ДІ: 1,82 – 11,98, $p < 0,01$.

Результати ROC-аналізу (рис. 5.7) показали, що у хворі на РА з рівнем CGRP 140,7 пг/мл і вище можуть мати ЦС із чутливістю 76,5% і специфічністю 42,8%. Площа під кривою становить 0,717, що говорить про хорошу якість моделі.

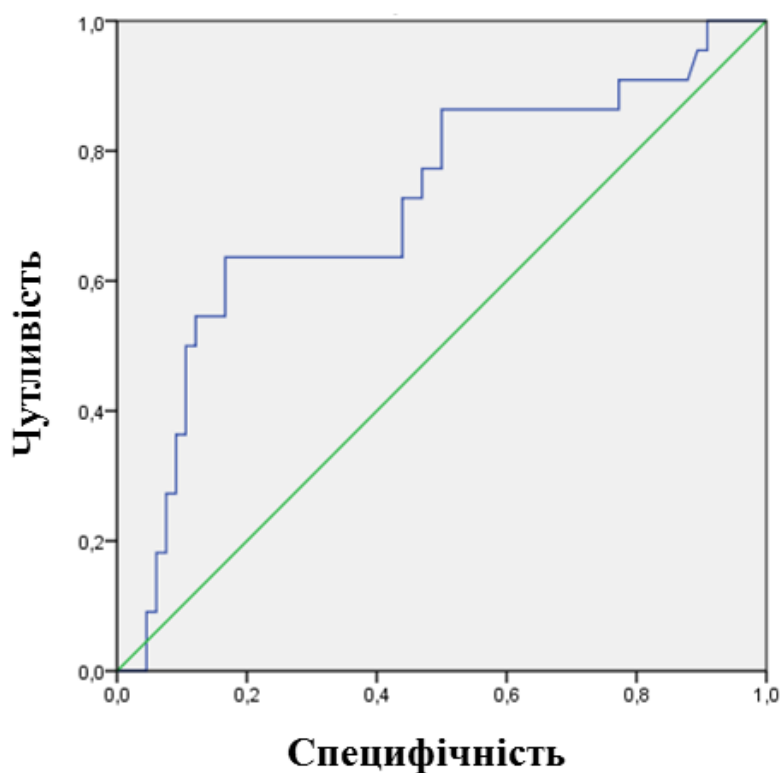


Рис. 5.7 ROC-аналіз рівня CGRP у хворих на РА щодо виявлення ЦС.

На наступному етапі ми вирішили порівняти стан хворобо-специфічних показників у обстежених пацієнтів за наявності ЦС та різних рівнів CGRP у плазмі крові хворих (таб. 5.4).

Таблиця 5.4

Стан хворобо-специфічних показників у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС і різними рівнями CGRP

Показник	Значення показника, М ± СВ			
	Хворі без ЦС		Хворі з ЦС	
	з рівнем CGRP нижче медіани, n=33	з рівнем CGRP вище медіани, n=21	з рівнем CGRP нижче медіани, n=11	з рівнем CGRP вище медіани, n=23
ШОЕ, мм/год	27,8 ± 15,4	27,3 ± 16,8	25,1 ± 10,5	39,0 ± 14,7**^
DAS-28, бали	5,5 ± 0,8	5,5 ± 1,1	6,2 ± 0,8@	6,7 ± 0,6*^^
SDAI, бали	29,6 ± 8,8	29,9 ± 11,6	37,7 ± 9,5@	42,1 ± 8,5^^
CDAI, бали	29,0 ± 8,4	28,9 ± 10,5	36,4 ± 10,2@	41,1 ± 8,1^^
ВАШ-п, бали	5,9 ± 1,3	6,0 ± 1,4	8,0 ± 0,7@@	7,7 ± 1,2^^
ВАШ-л, бали	5,2 ± 1,1	5,2 ± 1,2	6,6 ± 0,7@@	6,7 ± 1,2^^
HAQ, бали	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,8	1,7 ± 0,4@@	1,9 ± 0,6^^

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС і рівнем CGRP нижче медіани» та «Хворі з ЦС і рівнем CGRP вище медіани»;

2. \$ - $p < 0,05$ та \$\$ - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі без ЦС і рівнем CGRP нижче медіани» та «Хворі без ЦС і рівнем CGRP вище медіани»;

3. @ - $p < 0,05$ та @@ - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС і рівнем CGRP нижче медіани» та «Хворі без ЦС і рівнем CGRP нижче медіани»;

4. ^ - $p < 0,05$ та ^^ - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС і рівнем CGRP вище медіани» та «Хворі без ЦС і рівнем CGRP вище медіани».

Таким чином, аналіз показників, наведених у таблиці 5.4, дозволяє встановити взаємозв'язок між наявністю ЦС, рівнем CGRP та тяжкістю перебігу РА. Найбільш несприятливий клінічний профіль зареєстровано у хворих з ЦС та рівнем CGRP вище медіани.

У цієї групи пацієнтів фіксувалися достовірно вищі значення практично всіх досліджуваних хворобо-специфічних показників. Так, рівень ШОЕ становив $39,0 \pm 14,7$ мм/год, що є найвищим серед усіх підгруп та свідчить про більш виражений запальний процес ($p < 0,01$ порівняно з групою хворих із ЦС та рівнем CGRP нижче медіани). Індекс активності DAS-28 у цій категорії пацієнтів становив $6,7 \pm 0,6$ бала, що також достовірно перевищувало аналогічні показники в інших підгрупах ($p < 0,05$ і $p < 0,01$).

Показники SDAI ($42,1 \pm 8,5$ бала) та CDAI ($41,1 \pm 8,1$ бала) — підтверджують високий рівень активності захворювання, з достовірними розбіжностями порівняно як з пацієнтами без ЦС, так і з тими, що мали нижчий рівень CGRP ($p < 0,01$ у всіх випадках).

Крім того, у хворих на РА із поєднанням ЦС та високого CGRP спостерігалися найгірші показники загального стану здоров'я. За шкалою ВАШ-п та ВАШ-л значення становили $7,7 \pm 1,2$ та $6,7 \pm 1,2$ бала відповідно ($p < 0,01$), що свідчить про значне суб'єктивне сприйняття захворювання. Також саме ця підгрупа пацієнтів продемонструвала найгірші функціональні можливості за опитувальником HAQ — $1,9 \pm 0,6$ бала ($p < 0,01$).

У сукупності отримані нами результати підтверджують, що наявність ЦС у поєднанні з вищими рівнями CGRP суттєво обтяжує перебіг РА, сприяючи підвищенню активності захворювання, гіршого стану здоров'я та функціональних можливостей пацієнтів. Такі результати мають як наукове значення для розуміння ролі CGRP у патогенезі РА, так і практичну цінність — як потенційна основа для стратифікації пацієнтів та персоналізації терапевтичних стратегій.

Висновки до розділу V.

У хворих на РА за наявності центральної сенситизації має місце значне підвищення рівня CGRP в плазмі крові - $101,3 \pm 35,4$ пг/мл проти $74,3 \pm 26,4$ пг/мл у хворих без ЦС ($p < 0,01$).

Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем CGRP, віком та хворобо-специфічними показниками РА, а саме, тривалістю захворювання, індексами активності хвороби, функціональними можливостями та загальним станом здоров'я пацієнтів.

Хворі на РА з вмістом CGRP у плазмі крові вище медіани характеризуються вищою активністю РА за показниками DAS-28, SDAI, CDAI, ШОЕ, а також гіршими показниками функціональної здатності за шкалою HAQ та загального стану здоров'я за ВАШ.

ЦС у пацієнтів із РА є суттєвим чинником, який впливає на реалізацію фізіологічних ефектів CGRP, формування клінічних проявів захворювання та функціонального стану пацієнтів.

Наявність ЦС у поєднанні з високим рівнем CGRP асоціюється з гіршою маніфестацією РА. Це підкреслює важливість врахування обох чинників при оцінці перебігу хвороби та виборі лікувальної тактики.

Матеріали даного розділу опубліковані у вигляді тез на науково-практичній конференції з міжнародною участю [198].

РОЗДІЛ VI.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ:
ЗВ'ЯЗОК З ЦЕНТРАЛЬНОЮ СЕНСИТИЗАЦІЄЮ ТА ПЕПТИДУ,
ПОВ'ЯЗАНОГО З ГЕНОМ КАЛЬЦИТОНІНУ (CGRP)

Одна з головних проблем сучасного лікування ревматоїдного артриту (РА) полягає у відсутності етіотропної терапії та високій вартості інноваційних біологічних препаратів. Це, в свою чергу, зумовлює необхідність детального аналізу ефективності наявних методів терапії РА та врахування максимально можливої кількості значущих факторів, що впливають на результати лікування [124, 163].

Головною метою терапії РА є досягнення клінічної ремісії відповідно до критеріїв ACR і EULAR або зниження активності захворювання в тих випадках, коли ремісія недосяжна [156]. Важливими складовими ефективного лікування є зменшення активності РА, інтенсивності больового синдрому, покращення функціональних можливостей пацієнтів і поліпшення їхньої якості життя [143].

Одним із ключових факторів, що визначають ефективність лікування, є виражений полімодальний больовий синдром [161]. Встановлено, що у пацієнтів із РА, окрім ноцицептивного та нейропатичного механізмів, значну роль у формуванні та підтримці болю відіграє явище центральної сенситизації (ЦС) [60]. На відміну від болю, спричиненого лише запальним процесом в суглобах, біль за наявності ЦС може зберігатися навіть за умови належного контролю запалення [109, 110,]. Окремі дослідження демонструють асоціацію ЦС з більш вираженим больовим синдромом, вищою активністю РА, серйознішими функціональними порушеннями та гіршою якістю життя пацієнтів [48, 108]. Молекулярні механізми, що лежать в основі ЦС та процесуванні ноципластичного больового синдрому, складні і до кінця не вивчені, однак відомо, що до них залучений пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP).

Для оцінки впливу ЦС та CGRP на ефективність лікування РА нами проведено дослідження за участю 122 пацієнтів, які проходили лікування у Високоспеціалізованому клінічному центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради». Діагноз РА встановлювався відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматології (ACR) та Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR) 2010 року.

Активність захворювання оцінювали за допомогою індексів DAS-28 (The Disease Activity Score – 28), CDAI (The Clinical Disease Activity Index) та SDAI (The Simplified Disease Activity Index). Загальний стан здоров'я пацієнтів оцінювали за суб'єктивною думкою як пацієнта, так і лікаря, користуючись Візуально-аналоговою шкалою (ВАШ-п та ВАШ-л відповідно). Функціональні можливості пацієнтів визначали за опитувальником Health Assessment Questionnaire (HAQ). Симптоми, пов'язані з ЦС, що дозволяють запідозрити наявність даного феномену, оцінювали за допомогою валідизованої та крос-культурально адаптованої україномовної версії анкети Central Sensitization Inventory (CSI).

Обстеження проводилося до і через 12 тижнів після початку стандартної терапії РА. Учасники дослідження були розподілені на дві групи на основі результатів анкетування CSI: першу групу склали 48 пацієнтів із наявністю ЦС (значення CSI $\geq$ 40 балів), а другу – 74 пацієнти без ознак ЦС (значення CSI $<$ 40 балів).

6.1. Ефективність лікування хворих на РА залежно від наявності ЦС

Клініко-демографічна характеристика хворих на РА, що взяли участь в дослідженні наведена у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Клініко-демографічна характеристика груп хворих на РА залежно від наявності ЦС

Показник	Усі хворі, n=122	Хворі без ЦС, n=74	Хворі з ЦС, n=48	p
Вік, роки	53,82±11,81	51,2±12,81	57,42±9,27	0,120
Стать, чоловіки/жінки, n (%)	21/101 (17 / 83 %)	17/57 (14 / 86 %)	4/44 (8 / 92 %)	0,315
Давність захворювання, років	9,43±7,98	7,04±6,3	13,1±8,93	<0,01
Серопозитивність, n (%)	78 (63,9 %)	39 (52,7%)	37 (77,1 %)	<0,01
Рентгенологічна стадія I, n (%)	28 (23 %)	24 (28,9%)	4 (8,3 %)	<0,01
Рентгенологічна стадія II, n (%)	60 (49,2 %)	38 (53,9 %)	22 (45,8 %)	0,348
Рентгенологічна стадія III, n (%)	26 (21,3 %)	9 (9,6 %)	17 (35,4 %)	<0,01
Рентгенологічна стадія IV, n (%)	8 (6,5 %)	4 (3,9 %)	5 (10,4 %)	0,155
Кількість болючих суглобів	12,46±5,0	10,57±4,44	15,38±4,44	<0,01
Кількість припухлих суглобів	7,04±3,35	5,99±3,16	8,67±3,0	<0,01

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей стосовно групи без ЦС.

Середній вік учасників становив 53,82±11,81 років, а більшість із них були жінками (83 %). Давність захворювання в середньому складала 9,43±7,98 років. Серопозитивність за ревматоїдним фактором була виявлена у 63,9 % пацієнтів. За рентгенологічною класифікацією (за Штейнброкером) більшість хворих мали II стадію ураження суглобів (49,2 %), в той час, як I стадія була діагностована у 23 %, III – у 21,3 %, а IV – у 6,5 % пацієнтів.

При оцінці стану суглобового синдрому було встановлено, що середнє число болючих суглобів у всіх хворих склало 12,46±5,0, а припухлих – 7,04±3,35.

Аналіз відмінностей між групами пацієнтів із наявністю ЦС та без неї показав, що хворі з ЦС мали вищий середній вік (57,42±9,27 років проти 51,2±12,81 років у групі без ЦС), хоча ця різниця не була статистично значущою (p=0,120). Співвідношення чоловіків і жінок між групами також не мало значущих відмінностей (p=0,315), проте у групі з ЦС частка жінок була вищою (92 % проти 86 %) ніж у групі пацієнтів без ЦС.

Були встановлені значущі відмінності щодо тривалості РА – у групі з ЦС вона була майже вдвічі більшою, ніж у пацієнтів без ЦС ($13,1 \pm 8,93$ років проти $7,04 \pm 6,3$ років, $p < 0,01$). Також у пацієнтів із ЦС частіше реєструвалася серопозитивність (77,1 % проти 52,7 %, $p < 0,01$).

Аналіз рентгенологічних стадій показав, що у хворих без ЦС переважала II стадія ураження (53,9 %), а I стадія зустрічалася у 28,9 % пацієнтів. Натомість у групі з ЦС I стадія була значно рідшою (8,3 %), а III стадія реєструвалась набагато частіше (35,4 % проти 9,6 %) порівняно з пацієнтами без ЦС, $p < 0,01$.

Щодо суглобового синдрому, у пацієнтів із ЦС спостерігалася значно більша кількість болючих ($15,38 \pm 4,44$ проти $10,57 \pm 4,44$, $p < 0,01$) та припухлих суглобів ($8,67 \pm 3,0$ проти $5,99 \pm 3,16$, $p < 0,01$).

Таким чином, пацієнти з ЦС мали триваліший перебіг захворювання, важчий суглобовий синдром, вищий рівень серопозитивності та більш виражені структурні зміни у суглобах, що свідчить про агресивніший перебіг РА у цієї категорії хворих.

Таблиця 6.2 демонструє динаміку клінічних проявів суглобового синдрому у обстежених хворих під впливом 12-ти тижневої стандартної терапії РА.

Таблиця 6.2

Динаміка КБС та КПС у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування

Показник		Значення показника, $M \pm CB$		
		Усі хворі, $n=122$	Хворі без ЦС, $n=74$	Хворі з ЦС, $n=48$
КБС	до лікування	$12,46 \pm 5,01$	$10,22 \pm 4,37$	$15,38 \pm 4,44^*$
	через 12 тижнів	$7,71 \pm 3,7\#$	$6,84 \pm 2,86\#$	$9,06 \pm 2,56^*\#$
КПС	до лікування	$7,04 \pm 3,35$	$5,69 \pm 3,17$	$8,67 \pm 3,0^*$
	через 12 тижнів	$3,7 \pm 1,87\#$	$3,15 \pm 1,75\#$	$4,54 \pm 1,74^*\#$

Примітка. 1. * - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС» та «Хворі без ЦС»; 2.

- $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Перед початком лікування серед усіх пацієнтів КБС в середньому становила $12,46 \pm 5,01$, а КПС – $7,04 \pm 3,35$, що може свідчити про виражену активність запального процесу.

Аналіз відмінностей між групами показав, що пацієнти з ЦС мали більш виражений суглобовий синдром порівняно з хворими без ЦС. Зокрема, у них реєструвалась значно більша КБС ($15,38 \pm 4,44$ проти $10,22 \pm 4,37$; $p < 0,01$) та КПС ($8,67 \pm 3,0$ проти $5,69 \pm 3,17$; $p < 0,01$).

Через 12 тижнів стандартної терапії РА у всіх пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка. Було встановлено, що КБС за середнім показником у загальній групі зменшилася до $7,71 \pm 3,7$ ($p < 0,01$ відносно початкового значення). Також спостерігалось зменшення КПС до $3,7 \pm 1,87$ ($p < 0,01$).

Аналізуючи зміни в обох групах, виявлено, що у хворих без ЦС стандартна терапія була ефективнішою. У цій групі після 12 тижнів КБС знизилася з $10,22 \pm 4,37$ до $6,84 \pm 2,86$ ($p < 0,01$), а КПС – з $5,69 \pm 3,17$ до $3,15 \pm 1,75$ ($p < 0,01$).

У пацієнтів із ЦС також відзначалося покращення щодо суглобового синдрому, однак вираженість його залишалася вищою, ніж у групі без ЦС: КБС зменшилася до $9,06 \pm 2,56$, а КПС – до $4,54 \pm 1,74$ (у обох випадках $p < 0,01$ порівняно з початковими значеннями).

Таким чином, хоча стандартне лікування РА призвело до зменшення суглобового синдрому у всіх пацієнтів, хворі з ЦС демонстрували менш виражену позитивну динаміку. Це підтверджує, що ЦС є важливим фактором, який може ускладнювати досягнення терапевтичної ремісії та потребувати додаткових стратегій лікування.

Динаміку клінічних проявів суглобового синдрому у обстежених пацієнтів під впливом лікування представлено на рис. 6.1.

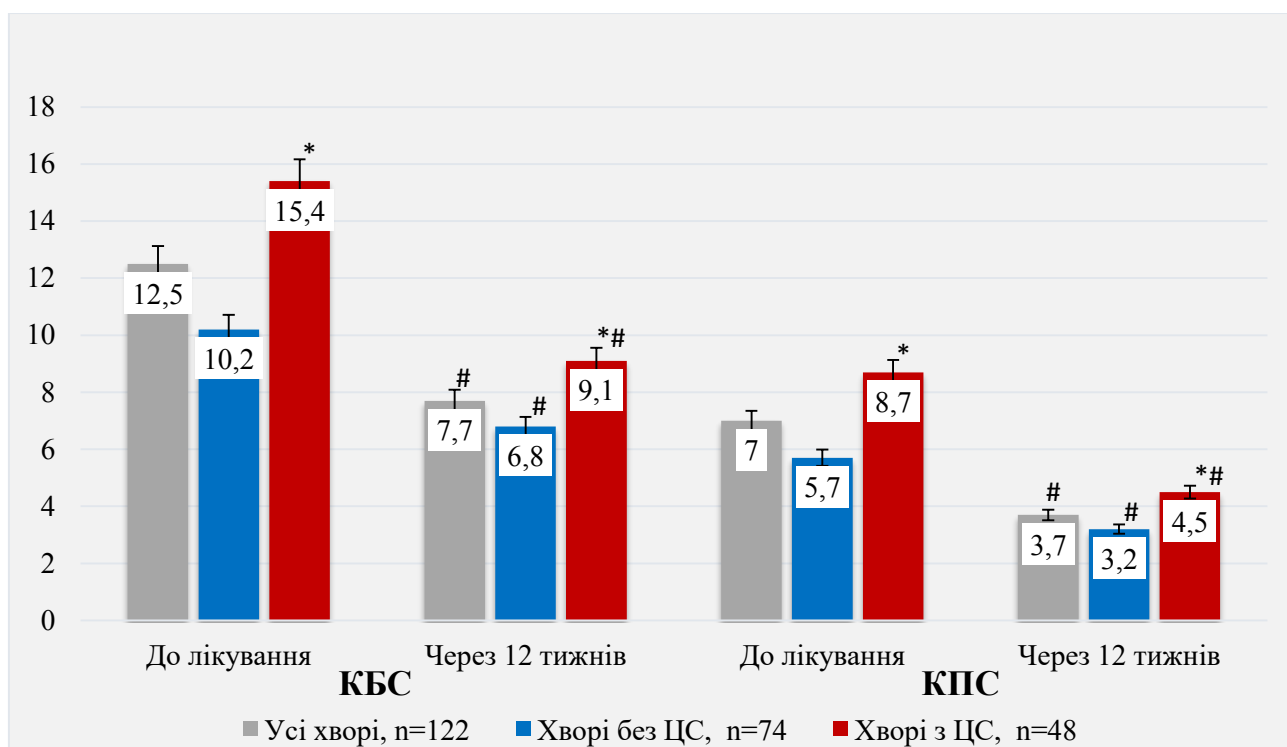


Рисунок 6.1. Динаміка КБС та КПС у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування. * - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС» та «Хворі без ЦС»; # - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Характеристика динаміки хворобо-специфічних показників у обстежених хворих наведена в таб. 6.3.

Таблиця 6.3

Динаміка хворобо-специфічних показників у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування

Показник		Значення показника, $M \pm CB$		
		Усі хворі, n=122	Хворі без ЦС, n=74	Хворі з ЦС, n=48
ШОЕ, мм/год	до лікування	27,34±16,01	22,28±15,41	30,77±14,62*
	через 12 тижнів	16,64±7,33#	14,53±7,51#	20,1±5,54*#
DAS-28, бали	до лікування	5,73±1,01	5,06±0,94	6,34±0,77*
	через 12 тижнів	4,72±0,83#	4,47±0,91#	5,1±0,49*#
SDAI, бали	до лікування	32,98±10,27	28,13±9,14	39,2±8,99*
	через 12 тижнів	23,35±7,57#	21,1±7,26#	26,8±6,74*#
CDAI, бали	до лікування	32,0±9,76	27,2±8,41	38,35±8,5*
	через 12 тижнів	22,93±7,12#	20,6±6,54#	26,54±6,49*#

ВАШ (пацієнт), бали	до лікування	6,68±1,45	6,08±1,33	7,65±1,04*
	через 12 тижнів	5,87±1,37#	5,5±1,41#	6,44±1,09*#
ВАШ (лікар), бали	до лікування	5,75±1,25	5,28±1,1	6,46±1,13*
	через 12 тижнів	5,0±1,08#	4,68±1,02#	5,5±0,99*#
HAQ, бали	до лікування	1,27±0,72	0,94±0,61	1,8±0,53*
	через 12 тижнів	0,97±0,56#	0,76±0,52#	1,3±0,44*#

Примітка. 1. * - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС» та «Хворі без ЦС»; 2.

- $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Як бачимо, до початку лікування у всіх пацієнтів спостерігалися високі показники активності РА. Зокрема, середній рівень ШОЕ складав $27,34 \pm 16,01$ мм/год, індекс активності РА DAS-28 був на рівні $5,73 \pm 1,01$ бала, інші показники активності захворювання теж мали високі значення: SDAI – $32,98 \pm 10,27$ бала, CDAI – $32,0 \pm 9,76$ бала. Суб'єктивні оцінки загального стану здоров'я за пацієнтом та лікарем також продемонстрували високі значення: ВАШ-п було на рівні $6,68 \pm 1,45$ бала, тоді як, ВАШ-л становило $5,75 \pm 1,25$ бала. Середнє значення індексу функціональної активності за HAQ було на рівні $1,27 \pm 0,72$ бала.

Міжгруповий аналіз хворобо-специфічних показників показав, що до початку лікування у пацієнтів із ЦС спостерігалася значно вища активність захворювання порівняно з хворими без ЦС. А саме, у групі хворих з наявною ЦС ШОЕ було суттєво вищим ніж у групі без ЦС ($30,77 \pm 14,62$ мм/год проти $22,28 \pm 15,41$ мм/год, $p < 0,01$). DAS-28 у пацієнтів із ЦС складав $6,34 \pm 0,77$ бала, що значно перевищувало показник у групі без ЦС ($5,06 \pm 0,94$ бала). Достовірність відмінностей між групами була на рівні $p < 0,01$. Індекс SDAI у групі з ЦС був $39,2 \pm 8,99$ бала проти $28,13 \pm 9,14$ у групі без ЦС ($p < 0,01$).

Індекс CDAI також був значно вищим у пацієнтів із ЦС ($38,35 \pm 8,5$ проти $27,2 \pm 8,41$ у групі без ЦС, $p < 0,01$).

Суб'єктивні показники загального стану здоров'я та функціональних порушень також мали значні відмінності. Пацієнти з ЦС оцінювали свій стан здоров'я за ВАШ у $7,65 \pm 1,04$ бала, тоді як у групі без ЦС цей показник становив

6,08±1,33 бала ($p<0,01$). На думку лікаря, у хворих з наявною ЦС також спостерігався гірший стан здоров'я ніж у пацієнтів без ЦС – 6,46±1,13 бала проти 5,28±1,1 ($p<0,01$). Гірші функціональні можливості за HAQ спостерігались у пацієнтів із ЦС - 1,8±0,53 бала проти 0,94±0,61, $p<0,01$.

Отримані результати після 12 тижнів стандартної терапії у всіх пацієнтів засвідчили покращення хворобо-специфічних показників. Таким чином, спостерігалось зменшення активності РА: ШОЕ знизилося до 16,64±7,33 мм/год ($p<0,01$ у порівнянні з початковим рівнем), DAS-28 зменшився до 4,72±0,83 бала ($p<0,01$), SDAI знизився до 23,35±7,57 бала ($p<0,01$), CDAI зменшився до 22,93±7,12 бала ($p<0,01$). Також відмічалось покращення загального стану здоров'я пацієнтів: ВАШ-п знизився до 5,87±1,37 бала ($p<0,01$), а ВАШ-л до 5,0±1,08 бала ($p<0,01$). Аналогічна динаміка спостерігалась і щодо функціональних можливостей хворих: значення за опитувальником HAQ зменшилось до 0,97±0,56 бала ($p<0,01$).

Проте динаміка у групах пацієнтів із ЦС та без ЦС була різною. У хворих із ЦС усі хворобо-специфічні показники залишалися значно вищими навіть після 12-ти тижневого лікування: ШОЕ – 20,1±5,54 мм/год проти 14,53±7,51 мм/год ($p<0,01$), DAS-28 – 5,1±0,49 бала проти 4,47±0,91 ($p<0,01$), SDAI – 26,8±6,74 бала проти 21,1±7,26 ($p<0,01$), CDAI – 26,54±6,49 бала проти 20,6±6,54 ($p<0,01$), ВАШ-п – 6,44±1,09 проти 5,5±1,41 ($p<0,01$), ВАШ-л – 5,5±0,99 проти 4,68±1,02 ($p<0,01$), HAQ – 1,3±0,44 проти 0,76±0,52 ($p<0,01$).

Графічне представлення динаміки хворобо-специфічних показників під впливом лікування зображено на рисунка 6.2-6.3.

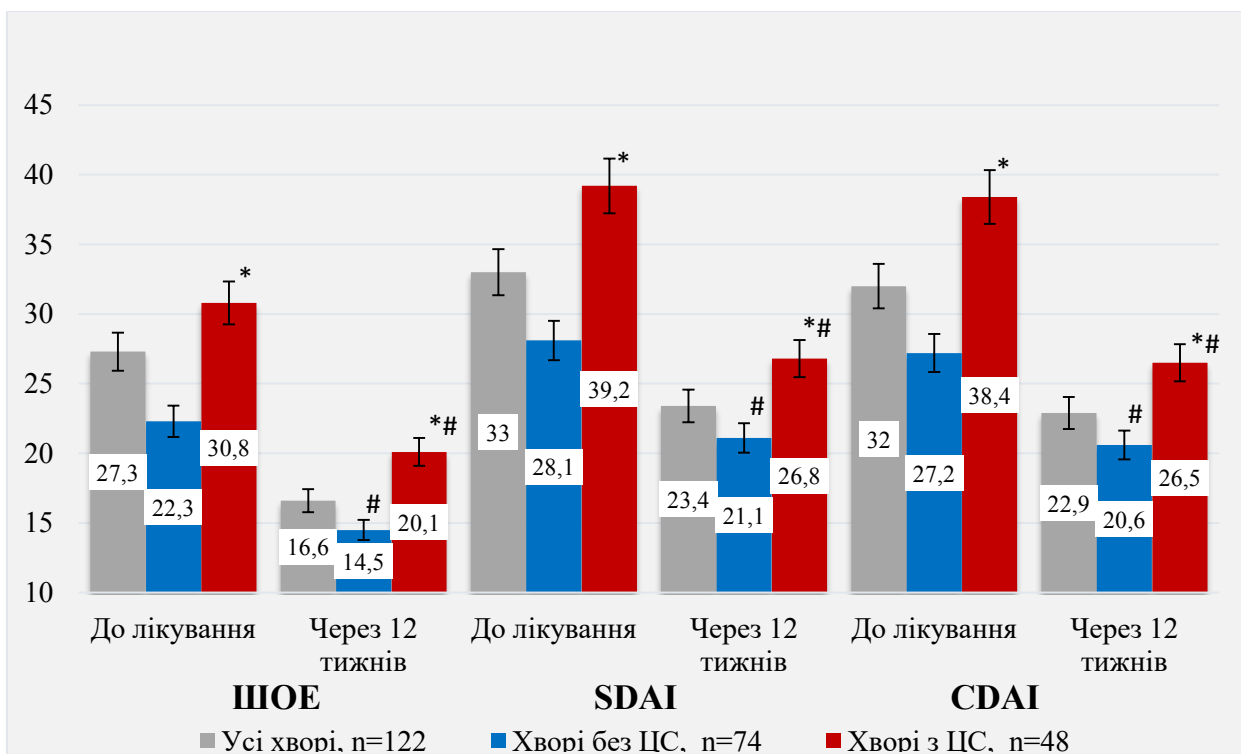


Рисунок 6.2. Динаміка хворобо-специфічних показників у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування. * - $p<0,01$ стосовно групи хворих з низьким CSI; # - $p<0,01$ відносно стану «до лікування».

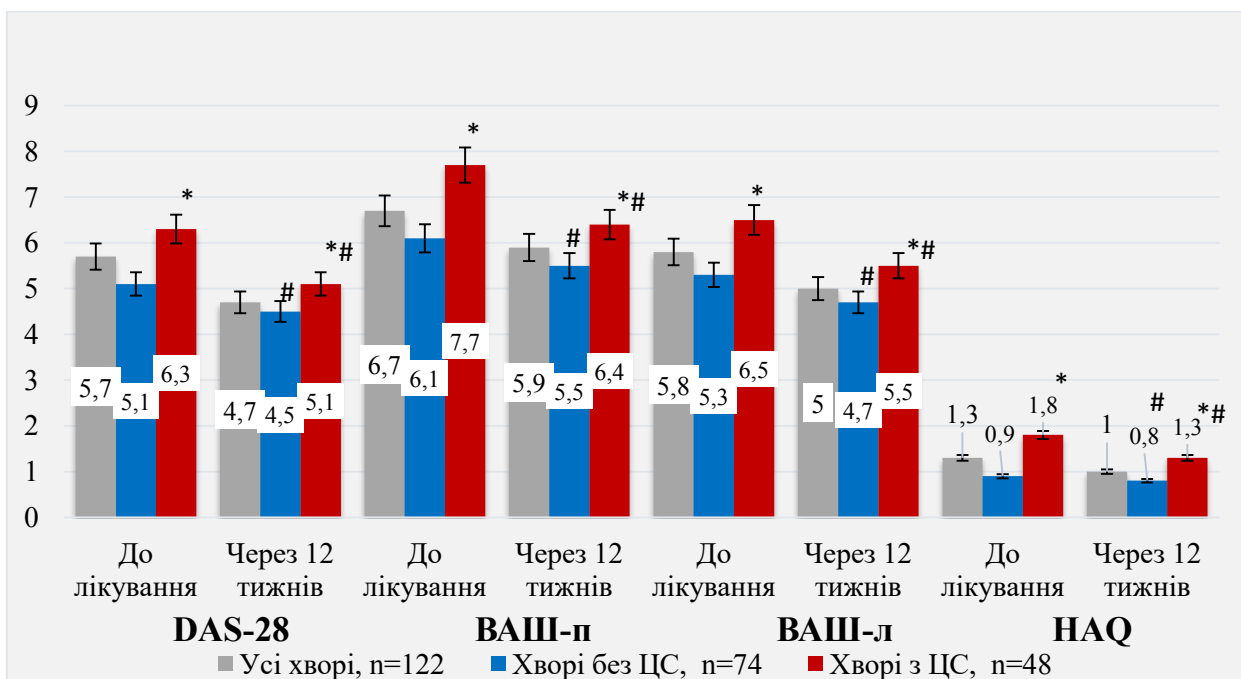


Рисунок 6.3. Динаміка хворобо-специфічних показників у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування. * - $p<0,01$ стосовно групи хворих з низьким CSI; # - $p<0,01$ відносно стану «до лікування».

На наступному етапі, ми вирішили проаналізувати ефективність лікування спостерігаючи за змінами індексу DAS-28 через 12 тижнів (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Результати лікування у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування

Ефективність лікування		Усі хворі, n=122	Хворі без ЦС, n=74	Хворі з ЦС, n=48
Ремісія (показник за DAS-28 менше 2,6 балів), n (%)	до лікування	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	через 12 тижнів	1(0,8)	1 (1,4)	0 (0)
Низька активність (показник за DAS-28 від 2,6 балів до 3,2 балів), n (%)	до лікування	2 (1,6)	2 (2,7)	0 (0)
	через 12 тижнів	7 (5,7)	7 (9,5)	0 (0)*
Середня активність (показник за DAS-28 від 3,2 балів до 5,1 балів), n (%)	до лікування	32 (26,2)	38 (51,4)	3 (6,3)**
	через 12 тижнів	72 (59,0)##	47 (63,5)	25 (52,1)##
Висока активність (показник за DAS-28 понад 5,1 балів), n (%)	до лікування	88 (72,2)	34 (45,9)	45 (93,7)**
	через 12 тижнів	42 (34,5)##	19 (25,6)##	23 (47,9)*##

Примітка. 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС» та «Хворі без ЦС»; 2. # - $p < 0,05$ та ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Можемо бачити, що загалом серед усіх пацієнтів до початку лікування жоден з них не перебував у стані ремісії і лише 2 пацієнти (1,6%) мали низьку активність захворювання. В той час 32 пацієнти (26,2%) мали середню активність. Найбільше хворих (72,2%) мали високу активність РА. Після 12 тижнів лікування спостерігалась позитивна динаміка: 1 пацієнт (0,8%) досяг стану ремісії, частка пацієнтів із низькою активністю зросла до 5,7%, кількість пацієнтів із середньою активністю значно зросла до 59%, а частка пацієнтів із високою активністю зменшилася майже вдвічі – з 72,2% до 34,5%.

Аналізуючи відмінності між обома групами хворих (з наявною ЦС та без неї), було встановлено, що до лікування хворі з ЦС мали гірші початкові

показники за DAS-28, щодо середньої активності РА кількість таких пацієнтів була 51,4% проти 6,3% ($p<0,01$), а високої активності захворювання – 45,9% проти 93,7%, $p<0,01$.

Через 12 тижнів лікування у групі без ЦС значно більше пацієнтів досягли низької активності захворювання - 9,5% проти 0% у групі з ЦС, $p<0,05$. У групі з ЦС частка пацієнтів із середньою активністю зросла з 6,3% до 52,1%.

Також у групі з ЦС залишалось більше пацієнтів із високою активністю РА - 47,9% проти 25,6% у групі без ЦС ($p<0,05$).

Графічне відображення результатів лікування у хворих на РА залежно від наявності ЦС представлено на рис. 6.4.

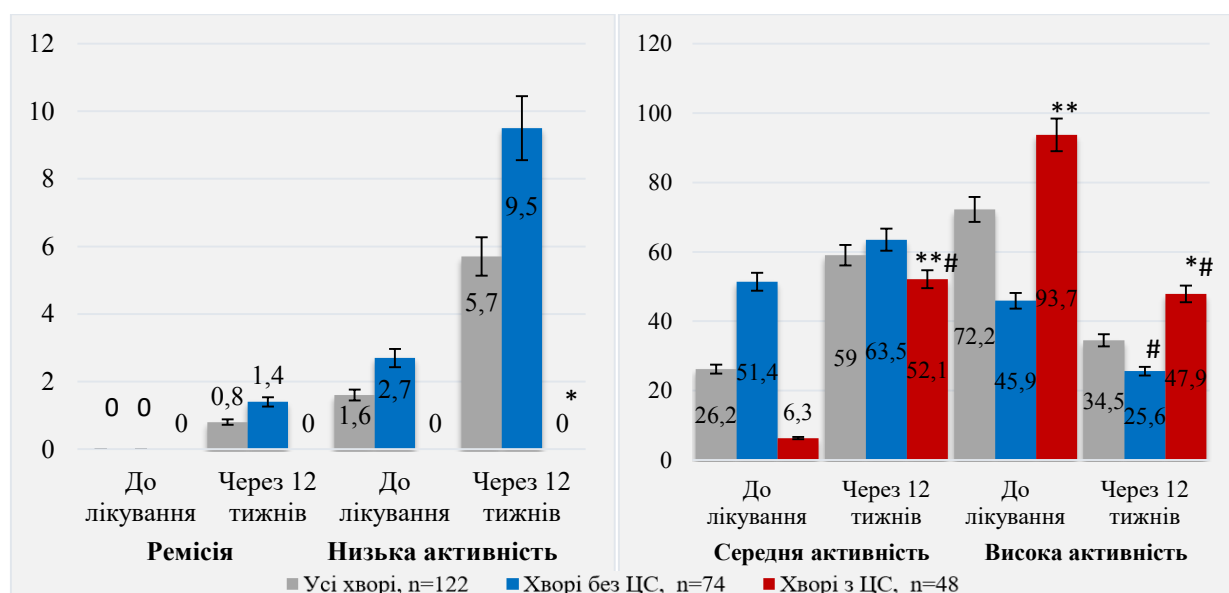


Рисунок 6.4. Результати лікування у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування. * - $p<0,05$ стосовно групи хворих з низьким CSI; ** - $p<0,01$ стосовно групи хворих з низьким CSI; # - $p<0,01$ відносно стану «до лікування».

За допомогою ВШ встановлено: ЦС виступає предиктором високої активності РА за DAS-28 по закінченню 12-ти тижневої терапії РА стандартною схемою лікування: ВШ – 2,7; 95 % ДІ 1,23 – 5,75, $p<0,05$.

Таким чином, пацієнти з ЦС мали значно гірші початкові показники РА. Під впливом лікування у всіх пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка, хоча у групі з ЦС вона була менш виражена. Пацієнти без ЦС демонстрували кращі результати лікування – більший відсоток досяг ремісії або низької активності.

На наступному етапі ми проаналізували ефективність стандартної терапії хворих на РА за критеріями ACR20/50/70 (табл. 6.5-6.7).

Таблиця 6.5

Відповідність критеріям ACR20 у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування

Варіанти	Усі хворі, n=122		Хворі без ЦС, n=74		Хворі з ЦС, n=48		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Респондери	77	63,1	51	68,9	26	54,2	0,102
Не респондери	45	36,9	23	31,1	22	45,8	
Всього	122	100,0	74	100,0	48	100	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей стосовно групи без ЦС

Було встановлено, що серед усіх хворих 63,1% пацієнтів відповідали критеріям ACR20 (тобто мали покращення стану мінімум на 20%). Між групами хворих з наявною ЦС та без ЦС були встановлені певні відмінності: група хворих без ЦС налічувала 68,9% респондерів (51 пацієнт), в той час, як у групі пацієнтів з ЦС було зареєстровано 54,2% респондерів (26 пацієнтів). Тобто, у групі хворих з наявною ЦС відмічалась більша кількість нереспондерів ніж в групі без ЦС - 45,8% проти 31,1%, що свідчить про гіршу відповідь на лікування у пацієнтів за критеріями ACR20.

Таблиця 6.6

**Відповідність критеріям ACR50 у хворих на РА з наявністю та відсутністю
ЦС під впливом лікування**

Варіанти	Усі хворі, n=122		Хворі без ЦС, n=74		Хворі з ЦС, n=48		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Респондери	36	29,5	25	33,8	11	22,9	0,199
Не респондери	86	70,5	49	66,2	37	77,1	
Всього	122	100,0	74	100,0	48	100	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей стосовно групи без ЦС

Виявлено, що загалом 29,5% пацієнтів відповідали критеріям ACR50, що свідчить про обмежену ефективність терапії у значної частини хворих. За даними критеріями 33,8% респондерів (25 осіб) спостерігалось у групі хворих без ЦС, тоді як, лише 22,9% респондерів (11 осіб) було у групі пацієнтів з наявною ЦС. Таким чином, більша кількість пацієнтів із ЦС (77,1%) не досягли покращення хоча б на 50%, що вказує на менш виражену ефективність стандартного лікування у цих хворих.

Таблиця 6.7

**Відповідність критеріям ACR70 у хворих на РА з наявністю та відсутністю
ЦС під впливом лікування**

Варіанти	Усі хворі, n=122		Хворі без ЦС, n=74		Хворі з ЦС, n=48		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Респондери	4	3,3	4	5,4	0	0	0,103
Не респондери	118	96,7	70	94,6	48	100	
Всього	122	100,0	74	100,0	48	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей стосовно групи без ЦС

Щодо відповіді на лікування за критеріями ACR70, лише 3,3% пацієнтів досягли позитивного ефекту, що вказує на значні труднощі в досягненні контролю над

перебігом РА.У групі хворих без ЦС 5,4% (4 особи) пацієнтів досягли ACR70, а в групі з наявною ЦС жоден пацієнт не досяг відповіді за даними критеріями. Тобто, усі пацієнти із наявною ЦС залишилися нереспондерами за критерієм ACR70, що підкреслює надзвичайно низьку ймовірність досягнення значного клінічного покращення в цій групі.

Для визначення того, чи існує асоціація між відповіддю на лікування (за критеріями ACR20/50/70) та виразністю ЦС, пацієнти були розподілені за рівнем проявів ЦС, де перша група із субклінічною (0 - 29 балів), легкою (30 – 39 балів) та помірною (40 – 49 балів) ЦС за даними CSI налічувала 99 осіб, а друга група, з важкою (50 – 59 балів) та екстремальною (60 – 100 балів) формами ЦС - 23 особи (таб. 6.8).

Таблиця 6.8

Відповідність критеріям ACR20/50/70 у хворих на РА залежно від виразності ЦС під впливом лікування

Варіанти	Субклінічна + Легка + Помірна, n=99		Важка + Екстремальна, n=23		p
	абс.	%	абс.	%	
Респондери за ACR-20	72	72,7%	5	21,7%	p <0,01;
Респондери за ACR-50	35	35,4%	1	4,3%	p <0,01;

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами.

Виявилось, що відповідь за критеріями ACR20 була досягнута у 72 (72,7%) пацієнтів із групи «субклінічна, легка та помірна ЦС». І лише 5 пацієнтів (21,7%) із групи з важкою та екстремальною ЦС відповідали цьому критерію (p <0,01).

Відповідно критеріям ACR50 у 35 (35,4%) пацієнтів із групи субклінічної, легкої та помірної ЦС був досягнутий позитивний ефект лікування, в той час, як

лише 1 пацієнт (4,3%) із групи важкої та екстремальної ЦС відповідав цьому критерію ($p < 0,01$).

Слід зазначити, що група хворих на РА з наявною ЦС не налічувала респондерів за критеріями ACR70.

Графічне представлення вищезгаданих результатів продемонстровано на рисунку 6.5.

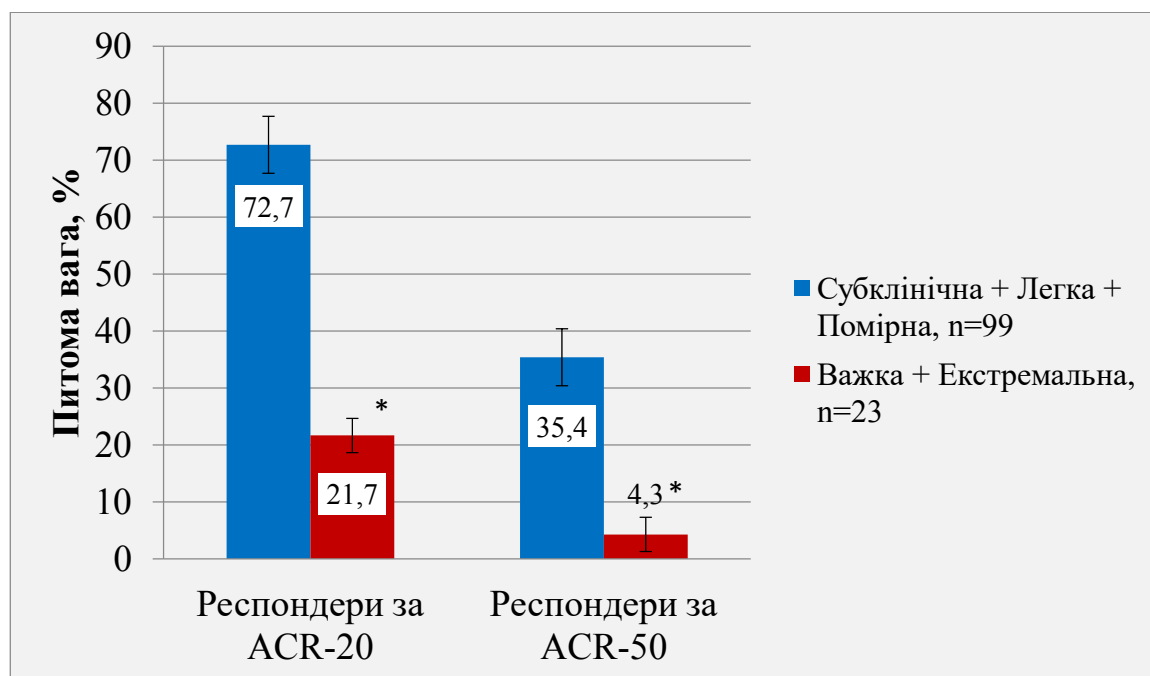


Рисунок 6.5. Відповідність критеріям ACR20/50/70 у хворих на РА залежно від виразності ЦС під впливом лікування. * - $p < 0,01$ при порівнянні обох груп.

Як бачимо, у пацієнтів із більш вираженою ЦС спостерігається гірша відповідь на лікування, в той час як доволі високий відсоток хворих із меншими проявами ЦС відмічають позитивну відповідь на стандартну терапію.

Зміни показників CSI у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування наведено в табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Динаміка показників CSI у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС під впливом лікування

Показник		Значення показника, $M \pm CB$		
		Усі хворі, n=122	Хворі без ЦС, n=74	Хворі з ЦС, n=48
CSI	до лікування	34,08±16,88	19,92±9,02	51,5±7,91*
	через 12 тижнів	27,67±16,09 [#]	15,84±6,87 [#]	45,92±5,7* [#]

Примітки. 1. * - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС» та «Хворі без ЦС»;
2. # - $p < 0,05$ відносно стану «до лікування».

До початку лікування середнє значення CSI для всіх пацієнтів становило $34,08 \pm 16,88$, а через 12 тижнів лікування цей показник знизився до $27,67 \pm 16,09$, що свідчить про позитивну динаміку під впливом терапії. Однак при аналізі груп хворих з та без ЦС спостерігається суттєва різниця в початкових значеннях та ефективності лікування. Показник CSI до лікування у групі без ЦС був на рівні $19,92 \pm 9,02$, тоді як, у хворих з ЦС це значення було $51,5 \pm 7,91$ ($p < 0,01$). Під впливом стандартного 12-ти тижневого лікування РА спостерігалось зниження показника CSI в обох групах хворих: у групі без ЦС – до рівня $15,84 \pm 6,87$, у групі з ЦС – до рівня $45,92 \pm 5,7$. Тож, пацієнти з ЦС навіть після лікування мали значно вищий рівень CSI, що підтверджує гіршу відповідь на терапію та збереження високого рівня ЦС.

Таким чином, результати дослідження демонструють, що стандартна терапія призвела до покращення основних клінічних показників у всіх хворих на РА. Однак у пацієнтів із ЦС ефективність лікування була нижчою: показники активності захворювання, суб'єктивна оцінка стану здоров'я пацієнтів та функціональні можливості залишалися значно вищими, ніж у пацієнтів без ЦС. Це свідчить про важкий перебіг РА у хворих із ЦС та необхідність розробки додаткових терапевтичних стратегій для цієї категорії пацієнтів. При виборі оптимальної терапії для пацієнтів із РА необхідно враховувати наявність ЦС, а особливо, рівень її виразності. Це є важливо для хворих із тяжкою або вираженою ЦС, оскільки вони демонструють значно гіршу відповідь на лікування. Зокрема, майже 80% таких пацієнтів не досягають позитивного ефекту за критерієм ACR-

20, а у 95,7% випадків терапія не приводить до клінічно значущого покращення за критерієм ACR-50. Крім того, хворі на РА з високим рівнем CSI у 3,3 рази рідше досягають ACR-20 (21,7% порівняно з 72,7%) та у 8 разів рідше відповідають критеріям ACR-50 (4,3% проти 35,4%).

У хворих з ЦС зберігається високі значення CSI, навіть після 12-ти тижневого лікування, що свідчить про більш виражену резистентність до стандартної терапії.

6.2 Ефективність лікування хворих на РА залежно від рівня CGRP в крові

На першому етапі ми дослідили рівні CGRP у пацієнтів із РА залежно від наявності або відсутності ЦС. Результати було представлено в розділі 5, де було показано складні взаємозв'язки між клінічними проявами захворювання, функціональним станом, загальною оцінкою стану здоров'я хворих та вмістом CGRP у плазмі крові. Не менш важливим аспектом до отриманих даних стали результати оцінки ефективності терапії хворих на РА з різними рівнями CGRP, проведеної в межах нашого дослідження.

У ході аналізу ефективності лікування хворих на РА з різним рівнем CGRP було виявлено, що у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани (79,9 пг/мл) через 12 тижнів лікування залишалися гірші значення хворобо-специфічних показників (таб. 6.10).

Таблиця 6.10

**Стан хворобо-специфічних показників у хворих на РА з різними рівнями
CGRP під впливом лікування**

Показник		Значення показника, М ± СВ	
		Хворі з рівнем CGRP нижче медіани, n=44	Хворі з рівнем CGRP вище медіани, n=44
ШОЕ, мм/год	до лікування	24,1 ± 12,8	35,4 ± 15,7*
	через 12 тижнів	18,5 ± 11,8##	28,7 ± 12,7*##
DAS-28, бали	до лікування	5,6 ± 0,8	6,4 ± 0,7*
	через 12 тижнів	4,9 ± 0,9#	5,7 ± 1,1*#
SDAI, бали	до лікування	31,9 ± 9,3	38,9 ± 8,4*
	через 12 тижнів	26,2 ± 7,9#	32,2 ± 11,1**#
CDAI, бали	до лікування	31,3 ± 8,9	37,9 ± 7,8*
	через 12 тижнів	26,0 ± 8,0#	31,5 ± 10,9*#
ВАШ (пацієнт), бали	до лікування	6,6 ± 1,5	7,5 ± 1,2*
	через 12 тижнів	6,1 ± 1,3	6,7 ± 1,5**#
ВАШ (лікар), бали	до лікування	5,7 ± 1,2	6,3 ± 1,2**
	через 12 тижнів	5,3 ± 1,1	5,8 ± 1,4
HAQ, бали	до лікування	1,2 ± 0,7	1,7 ± 0,7*
	через 12 тижнів	1,1 ± 0,6	1,5 ± 0,7*

Примітка. 1. * - $p < 0,01$ та ** - $p < 0,05$ при порівнянні груп «Хворі з рівнем CGRP нижче медіани» та «Хворі з рівнем CGRP вище медіани»; 2. # - $p < 0,01$ та ## - $p < 0,05$ відносно стану «до лікування».

Тобто, хоч в обох групах пацієнтів після 12-тижневої терапії спостерігалася позитивна динаміка показників, у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани значення хворобо-специфічних показників були значно гіршими, ніж у групі порівняння. Попри покращення стану після лікування, пацієнти з вищими рівнями CGRP характеризувались гіршою клінічною маніфестацією РА, ніж ті, у кого рівень CGRP був нижчим за медіану. Так, значення ШОЕ до початку лікування було на рівні $35,4 \pm 15,7$ мм/год у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани, тоді як у групі хворих з рівнем CGRP нижче медіани – лише $24,1 \pm 12,8$

мм/год. Після 12-тижневої терапії значення знизилися в обох групах, однак вищими залишалися значення у групі хворих з рівнем CGRP вище медіани: $28,7 \pm 12,7$ мм/год проти $18,5 \pm 11,8$ мм/год відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо індексу активності RA DAS28: у групі пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани до лікування він становив $6,4 \pm 0,7$ балів, а після лікування – $5,7 \pm 1,1$ балів. У пацієнтів з рівнем CGRP нижче медіани відповідні значення були $5,6 \pm 0,8$ та $4,9 \pm 0,9$ балів. Оцінка за індексами SDAI та CDAI також виявила суттєві відмінності між групами як до лікування, так і після. Пацієнти з рівнем CGRP вище медіани мали відповідно $38,9 \pm 8,4$ та $37,9 \pm 7,8$ балів за SDAI і CDAI до лікування, що значуще перевищувало показники іншої групи ($31,9 \pm 9,3$ та $31,3 \pm 8,9$ балів відповідно). Після лікування ці значення знижувалися, однак у групі хворих з рівнем CGRP вище медіани залишалися достовірно вищими (SDAI - $32,2 \pm 11,1$ та CDAI - $31,5 \pm 10,9$ балів), ніж у пацієнтів з рівнем CGRP нижче медіани (SDAI - $26,2 \pm 7,9$ та CDAI - $26,0 \pm 8,0$ балів).

Суб'єктивні оцінки стану здоров'я на думку пацієнта та лікаря за ВАШ також демонструють аналогічні відмінності. Пацієнти з рівнем CGRP вище медіани до лікування оцінили свій стан на $7,5 \pm 1,2$ балів, а після лікування – на $6,7 \pm 1,5$ балів, тоді як пацієнти з рівнем CGRP нижче медіани відповідно – на $6,6 \pm 1,5$ та $6,1 \pm 1,3$ балів. Оцінка з боку лікаря підтверджувала ці закономірності: $6,3 \pm 1,2$ балів до лікування та $5,8 \pm 1,4$ балів після – у групі хворих з рівнем CGRP вище медіани, порівняно з $5,7 \pm 1,2$ та $5,3 \pm 1,1$ балів – у пацієнтів з рівнем CGRP нижче медіани.

Аналіз показників функціонального стану пацієнтів за опитувальником HAQ, який відображає рівень функціональних можливостей у повсякденному житті, виявив аналогічні тенденції. Так, у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани він був вищим ще до початку лікування, ніж у протилежній групі ($1,7 \pm 0,7$ балів проти $1,2 \pm 0,7$ балів) і залишався продемонстрував вищі значення після 12

тижневого лікування ($1,5 \pm 0,7$ балів проти $1,1 \pm 0,6$ балів), що свідчить про збереження більш виражених функціональних можливостей хворих.

Графічне відображення динаміки хворобо-специфічних показників хворих на РА залежно від рівня CGRP під впливом лікування представлено на рисунка 6.6-6.7.

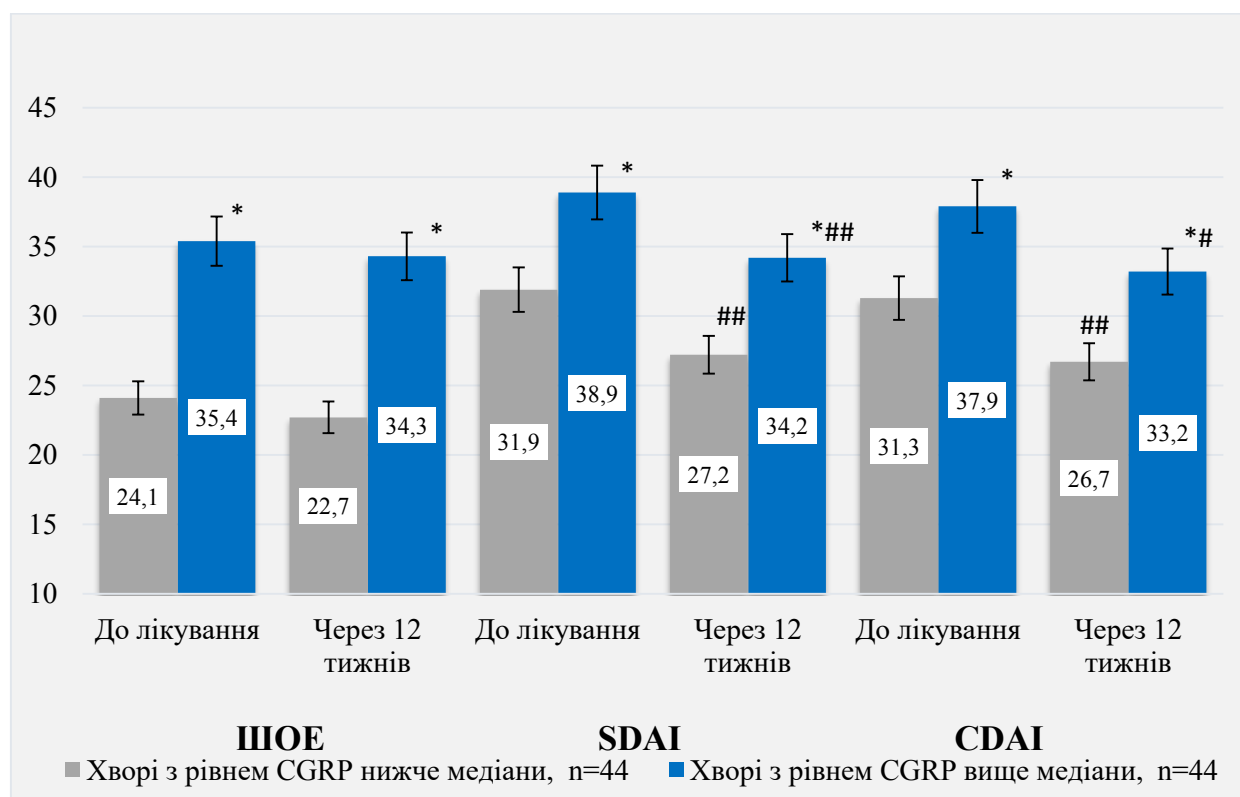


Рисунок 6.6. Стан хворобо-специфічних показників у хворих на РА з різними рівнями CGRP під впливом лікування. * - $p < 0,01$ стосовно групи хворих з рівнем CGRP нижче медіани; # - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

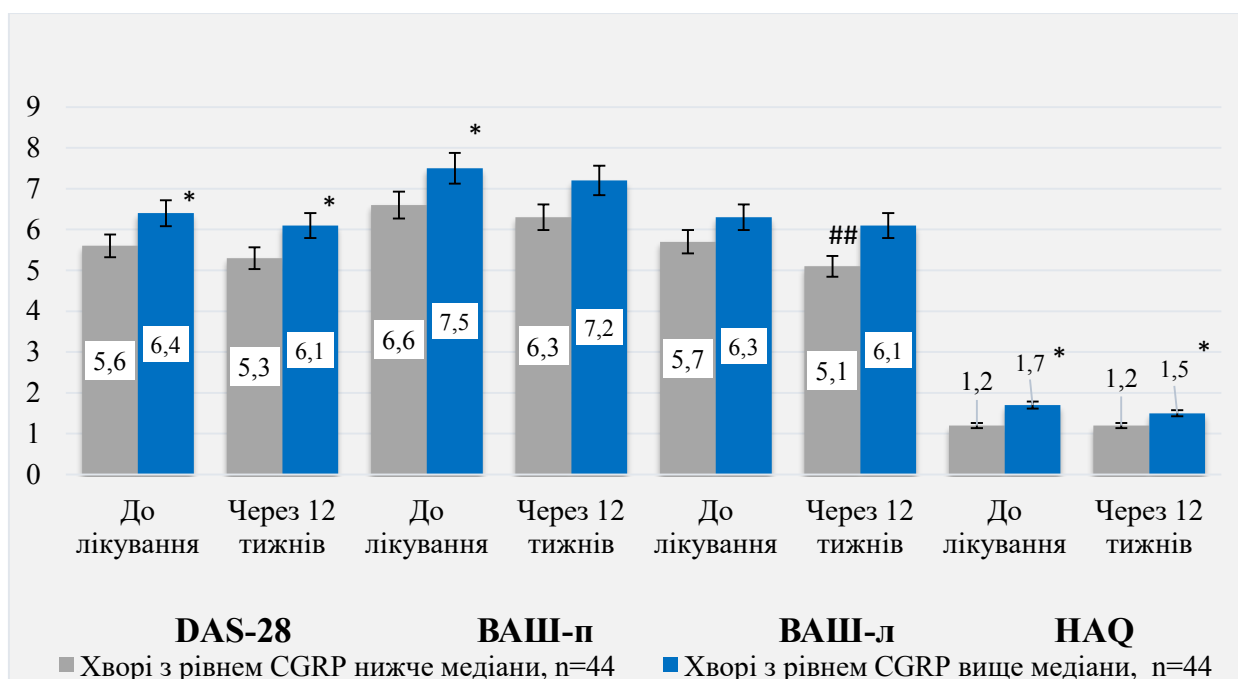


Рисунок 6.7. Стан хворобо-специфічних показників у хворих на РА з різними рівнями CGRP під впливом лікування. * - $p < 0,01$ стосовно групи хворих з рівнем CGRP нижче медіани; # - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Характерні закономірності були встановлені під час аналізу ефективності лікування з урахуванням як феномену ЦС, так і рівнів CGRP. Результати дослідження змін хворобо-специфічних показників у пацієнтів з РА залежно від наявності або відсутності ЦС та рівня CGRP представлено в таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

Стан хворобо-специфічних показників у хворих на РА з наявністю та відсутністю ЦС і різними рівнями CGRP під впливом лікування

Показник		Значення показника, $M \pm CB$			
		Хворі без ЦС		Хворі з ЦС	
		з рівнем CGRP нижче медіани, n=33	з рівнем CGRP вище медіани, n=21	з рівнем CGRP нижче медіани, n=11	з рівнем CGRP вище медіани, n=23
ШОЕ, мм/год	до лікування	27,8 ± 15,4	27,3 ± 16,8	25,1 ± 10,5	39,0 ± 14,7*^
	через 12 тижнів	17,5 ± 12,2	24,5 ± 11,7 ^s	19,6 ± 10,1	32,4 ± 12,6*^
DAS-28, бали	до лікування	5,5 ± 0,8	5,5 ± 1,1	6,2 ± 0,8@	6,7 ± 0,6*^
	через 12 тижнів	4,7 ± 0,8	5,1 ± 0,9	5,6 ± 0,8@	6,3 ± 0,9*^
SDAI, бали	до лікування	29,6 ± 8,8	29,9 ± 11,6	37,7 ± 9,5@	42,1 ± 8,5^
	через 12 тижнів	24,1 ± 7,3	25,8 ± 8,2	32,6 ± 6,4@	38,0 ± 10,2^

CDAI, бали	до лікування	29,0 ± 8,4	28,9 ± 10,5	36,4 ± 10,2 [@]	41,1 ± 8,1 [^]
	через 12 тижнів	23,8 ± 7,3	24,9 ± 7,4	32,2 ± 6,2 [@]	37,4 ± 10,3 [^]
ВАШ-п, бали	до лікування	5,9 ± 1,3	6,0 ± 1,4	8,0 ± 0,7 [@]	7,7 ± 1,2 [^]
	через 12 тижнів	5,8 ± 1,0	5,9 ± 1,2	7,1 ± 1,6 [@]	7,4 ± 1,4 [^]
ВАШ-л, бали	до лікування	5,2 ± 1,1	5,2 ± 1,2	6,6 ± 0,7 [@]	6,7 ± 1,2 [^]
	через 12 тижнів	4,9 ± 1,0	5,1 ± 1,1	6,3 ± 0,8 [@]	6,4 ± 1,4 [^]
HAQ, бали	до лікування	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,8	1,7 ± 0,4 [@]	1,9 ± 0,6 [^]
	через 12 тижнів	0,8 ± 0,5	1,0 ± 0,7	1,6 ± 0,4 [@]	1,8 ± 0,5 [^]

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС і рівнем CGRP нижче медіани» та «Хворі з ЦС і рівнем CGRP вище медіани»;

2. \$ - $p < 0,05$ при порівнянні груп «Хворі без ЦС і рівнем CGRP нижче медіани» та «Хворі без ЦС і рівнем CGRP вище медіани»;

3. @ - $p < 0,05$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС і рівнем CGRP нижче медіани» та «Хворі без ЦС і рівнем CGRP нижче медіани»;

4. ^ - $p < 0,05$ при порівнянні груп «Хворі з ЦС і рівнем CGRP вище медіани» та «Хворі без ЦС і рівнем CGRP вище медіани».

Аналіз отриманих результатів, наведених у таб. 6.11, дозволяє більш глибоко охарактеризувати стан хворобо-специфічних показників у хворих на РА залежно від наявності ЦС та рівня CGRP у плазмі крові. Для цього, попередньо учасників дослідження було розподілено на чотири підгрупи хворих: пацієнти без ЦС з рівнем CGRP нижче та вище медіани, а також пацієнти з ЦС з аналогічним поділом за рівнем CGRP.

Загалом, найгірші показники до та після лікування спостерігалися у пацієнтів з ЦС та рівнем CGRP вище медіани, тоді як найкращі – у групі хворих без ЦС та з рівнем CGRP нижче медіани. Незважаючи на покращення після 12-тижневого лікування в усіх підгрупах, у пацієнтів з ЦС, особливо при високому рівні CGRP, зберігалися вищі значення активності РА, що свідчить про меншу ефективність терапії. Зокрема, рівень ШОЕ до лікування у пацієнтів з ЦС і рівнем CGRP вище медіани був суттєво вищим ($39,0 \pm 14,7$ мм/год), порівняно з іншими групами. Після лікування цей показник зменшився до $32,4 \pm 12,6$ мм/год, однак все ж залишався вищим, ніж у будь-якій іншій підгрупі. Схожа динаміка була зареєстрована за індексом DAS-28: у групі з ЦС та рівнем CGRP вище медіани

значення досягало $6,7 \pm 0,6$ балів до лікування та знизилось лише до $6,3 \pm 0,9$ балів після терапії, що все ще вказує на збереження високої активності РА. Аналіз SDAI та CDAI підтверджує цей висновок. У групі з ЦС та рівнем CGRP вище медіани SDAI становив $42,1 \pm 8,5$ балів до лікування та $38,0 \pm 10,2$ після лікування, тоді як у кожній з інших підгруп цей показник був значно нижчим. CDAI у тій же групі з ЦС залишався високим – $41,1 \pm 8,1$ до лікування та $37,4 \pm 10,3$ після лікування, що значно перевищує аналогічні показники в інших групах.

Загальний стан здоров'я оцінений як самими пацієнтами (ВАШ-п), так і лікарем (ВАШ-л) також демонструє вищий рівень суб'єктивного дискомфорту у хворих із ЦС. Пацієнти з ЦС і рівнем CGRP вище медіани оцінювали свій стан у $7,7 \pm 1,2$ балів до лікування та $7,4 \pm 1,4$ після, тоді як в інших групах спостерігались нижчі бали даного показника.

Оцінка функціонального стану за опитувальником HAQ також виявила виражені відмінності: у групі з ЦС і рівнем CGRP вище медіани функціональні порушення досягали $1,9 \pm 0,6$ балів до лікування та $1,8 \pm 0,5$ після, що вказує на мінімальну позитивну динаміку.

Отже, отримані результати чітко вказують на те, що наявність ЦС у хворих на РА в поєднанні з вищими рівнями CGRP асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання за показниками активності хвороби, функціонального стану пацієнтів та загального стану здоров'я, а також супроводжується меншим терапевтичним ефектом за рахунок збереження гірших значень хворобоспецифічних показників. Це свідчить про важливість врахування цих чинників при виборі стратегії лікування і необхідність розробки персоналізованих підходів до пацієнтів як з ознаками ЦС так і з вищими рівнями CGRP.

Висновки до розділу VI.

Сучасні стандарти лікування РА не забезпечують досягнення ремісії чи низької активності захворювання у значної частки пацієнтів, проте дозволяють суттєво знизити активність, покращити загальний стан здоров'я та функціональні можливості хворих. Частка пацієнтів, які відповіли на лікування за критеріями ACR20, склала 63,1%, ACR50 — 29,5%, а ACR70 — лише 3,3%. Виявлено зв'язок між ЦС та відповіддю на лікування: чим вищий рівень ЦС, тим складніше досягти позитивного ефекту від стандартного лікування РА. ЦС є прогностичним фактором як високої активності захворювання, так і менш сприятливих результатів терапії. У пацієнтів із вираженою симптоматикою ЦС навіть після 12-тижневого курсу лікування зберігаються значно гірші показники активності РА, загального стану здоров'я та функціональних можливостей порівняно з хворими, які мають менш виражену ЦС. На відміну від пацієнтів з менш виразними рівнями ЦС, у хворих з важким та екстремальним рівнем ЦС суттєво гірша ефективність лікування РА, що підтверджується значно нижчими показниками відповідності критеріям ACR20/50/70. У цій групі відповідність критеріям ACR20 становить лише 21,7% порівняно з 72,7% у групі з менш вираженою ЦС. Аналогічно, за критерієм ACR50 позитивну відповідь на терапію отримали лише 4,3% пацієнтів із важкою та екстремальною ЦС, тоді як у другій групі цей показник був на рівні 35,4%. Ці дані свідчать про те, що виражена ЦС є значним фактором, що обмежує ефективність стандартної терапії РА. Це вказує на необхідність розгляду більш інтенсивної протизапальної терапії для таких пацієнтів. Після завершення 12-тижневого лікування у пацієнтів із вираженими симптомами, пов'язаними з ЦС, динаміка зниження її проявів була вдвічі менш вираженою, ніж у групі хворих із слабкою симптоматикою ЦС (група без ЦС продемонструвала кращу реакцію на лікування – CSI знизився у середньому на 20,5% відносно стану «до лікування», $p < 0,01$, тоді як, група хворих з ЦС мала

значно менше покращення - лише 10,8% ($p<0,01$) відносно початкового показника).

Хворі на РА з вищими рівнями CGRP мають гіршу клінічну картину до та після лікування порівняно з тими, у кого спостерігаються нижчі рівні CGRP. Попри позитивну динаміку після 12 тижневого лікування, пацієнти з вищими рівнями CGRP демонструють гірші показники запального процесу, активності хвороби, функціональних можливостей та загального стану здоров'я. Це свідчить про те, що рівень CGRP може бути важливим індикатором тяжкості захворювання та відповіді на лікування у пацієнтів з РА.

Наявність ЦС у хворих на РА в поєднанні з вищими рівнями CGRP пов'язана з більш важким перебігом захворювання, зокрема з високою активністю хвороби, погіршенням функціонального стану пацієнтів та загального здоров'я. Це також призводить до менш вираженого терапевтичного ефекту через збереження високих значень хворобо-специфічних показників у таких пацієнтів.

Результати цього розділу висвітлено в одній статті, опублікованій у фаховому українському виданні, що індексується в наукометричній базі Scopus [20].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне запальне захворювання, що характеризується ерозивно-деструктивним ураженням в основному периферичних суглобів та супроводжується системними проявами. Тривалий перебіг захворювання з вираженим больовим синдромом суттєво погіршує якість життя пацієнтів. Захворювання діагностується приблизно у 1% дорослого населення світу, причому найчастіше — у жінок. Без належного лікування понад 50% пацієнтів втрачають працездатність упродовж перших десяти років після початку захворювання, що створює серйозні соціально-економічні наслідки.

Складність діагностики РА та, особливо, його лікування, зумовлені широким спектром і варіабельністю клінічних проявів, що переважно пов'язані з вираженим хронічним больовим синдромом, а також значною кількістю факторів, які впливають на розвиток та прогресування захворювання.

Центральна сенситизація (ЦС) - феномен, що відіграє важливу роль у формуванні хронічного болю при РА, впливаючи на його вираженість, локалізацію та тривалість. Попри суттєвий прогрес у дослідженнях патофізіологічної ролі ЦС при хронічному больовому синдромі, її клініко-патогенетичне значення при РА залишається недостатньо вивченим. Відсутність чітко визначених діагностичних критеріїв, стандартизованих методів оцінки та ефективних терапевтичних підходів підкреслює необхідність подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (Calcitonin gene-related peptide - CGRP) відіграє важливу роль у модуляції болю та передачі больових сигналів у периферичній і ЦНС, однак залишається не дослідженою його роль при ЦС у хворих на РА.

Метою даного дослідження було удосконалити діагностику РА, за умов наявності ЦС, на основі вивчення патогенетичної ролі CGRP.

Основними завданнями дослідження було провести переклад, валідацію та крос-культуральну адаптацію анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) і за її допомогою дослідити поширеність ЦС у хворих на РА; оцінити особливості клінічної маніфестації захворювання та функціональних можливостей пацієнтів з РА залежно від наявності ЦС; встановити зв'язок між показниками анкети CSI та хворобо-специфічними показниками РА; визначити рівень CGRP, у плазмі крові пацієнтів з РА залежно від наявності ЦС; встановити асоціативні зв'язки між рівнями CGRP та хворобо-специфічними показниками РА, функціональної здатності та загального стану здоров'я пацієнтів; оцінити ефективність лікування хворих на РА залежно від рівня CGRP у крові хворих на РА та наявної ЦС; визначити роль CGRP та ЦС, як потенційних маркерів тяжкості перебігу РА та предикторів резистентності до терапії.

Відповідно до вимог біомедичної етики, у період з 2021 по 2024 роки було обстежено 168 пацієнтів, які проходили лікування на базі «Високоспеціалізованого клінічного Центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії» Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради». Протоколи проведення дослідження були схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 9 від 20.10.2021 р. та № 4 від 23.04.2025 р.).

Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз РА встановлювався відповідно до класифікаційних критеріїв ACR/EULAR (2010).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 70 років; пацієнти зі встановленим діагнозом РА за критеріями ACR/EULAR 2010; верифікований РА тривалістю ≥ 6 міс.; стабільна терапія метотрексатом в дозі 10-15 мг на тиждень, щонайменше упродовж 4 тижнів до включення в дослідження і упродовж 12 тижнів контрольованої терапії; ГК терапія не більше

еквіваленту 10 мг преднізолону упродовж усього терміну спостереження; НПЗП за потреби у стабільній дозі упродовж дослідження; письмова інформована згода пацієнта на участь в дослідженні (із зазначеним переліком процедур, що передбачає дослідження); здатність пацієнта до адекватного співробітництва в процесі дослідження.

Критеріями невиключення були: вік менше 18 чи більше 70 років; тривалість РА < 6 міс.; будь-які супутні захворювання або гострі стани, наявність яких здатне суттєво вплинути на результати дослідження: захворювання нервової системи (церебральні, спинальні), психічні розлади (з больовим синдромом, як основним), декомпенсована серцево-судинна, дихальна патологія, хронічна ниркова та печінкова недостатність); відмова пацієнта на участь в дослідженні.

Ми здійснили переклад, крос-культурну адаптацію та валідизацію анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory – CSI) [201]. Після отримання офіційного дозволу від одного з авторів CSI (R. Neblett), усі етапи адаптації були виконані відповідно до загальноприйнятих стандартів, викладених у рекомендаціях «Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures» [12].

Оцінку надійності україномовної версії анкети CSI проводили на вибірці з 65 пацієнтів, яких було випадковим чином відібрано та повторно обстежено через 7 днів. Внутрішню узгодженість CSI перевіряли за допомогою коефіцієнта α -Кронбаха. Надійність у повторному тестуванні (тест-ретест) за допомогою внутрішньокласового коефіцієнта кореляції (ВКК). Для визначення чутливості CSI використовували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Середні значення, отримані під час первинного проходження CSI-тесту ($37,32 \pm 14,4$), в цілому не відрізнялися від результатів ретесту ($36,52 \pm 14,3$). Високий рівень внутрішньої узгодженості україномовної версії анкети було підтверджено коефіцієнтом альфа-Кронбаха, який склав 0,914, а також ВКК (0,914; 95% ДІ 0,883-0,940). Ці дані свідчать про високу надійність інструменту.

Надійність повторного тестування (відтворюваність) було оцінено за коефіцієнтом кореляції Спірмена, який виявив тісний зв'язок між результатами двох вимірів ($r = 0,976$, $p < 0,01$).

За допомогою україномовної версії анкети CSI було протестовано 168 хворих на РА, які були включені в дослідження. З'ясувалось, що у 106 пацієнтів не виявлено ЦС (значення CSI < 40 балів). Водночас 62 пацієнти за анкетною CSI набрали 42 і більше балів, що відповідало критеріям ЦС.

Середній показник за анкетною CSI у всіх 168 хворих на РА становив $32,8 \pm 16,45$ балів. У пацієнтів із наявною ЦС цей рівень був $50,63 \pm 7,96$ балів, тоді як у пацієнтів без ознак ЦС він склав $22,37 \pm 9,81$ балів ($p < 0,01$). Виявлено достовірні розбіжності з групою контролю (особи без РА), де середній бал за CSI дорівнював $13,6 \pm 10,65$ ($p < 0,01$). Поширеність ЦС у хворих на РА склала 36,9%.

Отримані нами результати [21, 22, 23, 152, 153, 195, 196, 199] узгоджуються з даними попередніх наукових досліджень, які підтверджують високу поширеність ЦС у пацієнтів ревматологічного профілю. Зокрема, у дослідженні М.А. Guler та співавт. (2020), частота ЦС становила 41% при РА, 45,2% — при анкілозивному спондиліті, 62,2% — при остеоартриті та досягала 94 % при фіброміалгії [48]. Ці дані свідчать про певну залученість ЦС у патогенез хронічного болю при різних нозологіях, в тому числі і при РА. Відомо, що у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів больова гіперчутливість, пов'язана з ЦС, сприяє розвитку феномену хронічного дифузного болю, тобто поширених больових відчуттів у зонах, віддалених від анатомічно уражених суглобів. Так, за даними М. Andersson та співавт., дифузний біль реєструється у 46% хворих на РА [8]. Аналогічні результати наведено у перехресному дослідженні А. Bilberg та співавт. (2018), в якому продемонстровано високу частоту поширеного болю у жінок із РА [15]. Таким чином, наявні наукові дані підтверджують значущість ЦС як одного з ключових чинників хронізації больового синдрому у ревматологічних пацієнтів.

Аналіз клініко-демографічних характеристик обстежених пацієнтів залежно від наявності ЦС дозволив виявити певні відмінності між учасниками дослідження. Так, вік хворих із наявною ЦС був статистично значуще вищим порівняно з пацієнтами без ЦС: $57,75 \pm 11,13$ проти $50,71 \pm 13,4$ років ($p < 0,01$). Крім того, тривалість РА в осіб з ЦС була у два рази більшою — $12,42 \pm 9,42$ років, тоді як у пацієнтів без ознак ЦС цей показник становив $6,6 \pm 6,11$ років ($p < 0,01$). Асоціацію між наявною ЦС та старшим віком і довшою тривалістю основного захворювання підтверджують і Peng, R. та співавтори (2023).

Порівняльний аналіз антропометричних даних у хворих на РА з ЦС та без неї не виявив статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Оцінка серологічного профілю РА показала, що більшість пацієнтів мали серопозитивний РА — 64,9%. При цьому між групами хворих з та без ЦС виявлено достовірну різницю: серед пацієнтів із ЦС переважали хворі з серопозитивним РА — 79,0% проти 56,6 % у групі без ЦС ($p < 0,01$).

Рентгенологічне обстеження виявило, що пацієнти з ЦС частіше мали більш тяжкі стадії РА. Загалом, серед усіх хворих на РА переважала пацієнти з II рентгенологічною стадією, яка була зафіксована у 48,2% випадків. У пацієнтів без ЦС переважали I та II стадії. Натомість для хворих з ЦС були характерні більш пізні стадії РА — III та IV. Зокрема, I стадія була притаманна 32,1% хворих без ЦС, і лише 6,4% хворих з ЦС ($p < 0,01$). У той же час, III та IV стадії спостерігалися у 35,5% та 11,3%, відповідно, пацієнтів із ЦС, що суттєво перевищувало показники групи без ЦС — 14,1 % та 4,7 % відповідно.

Хворі на РА без ЦС мали у 6,85 разів вищу ймовірність перебувати на I рентгенологічній стадії захворювання порівняно з тими, у кого була наявна ЦС [95% довірчий інтервал: 2,3–20,4; $p = 0,0006$]. У свою чергу, для хворих із ЦС ризик розвитку III рентгенологічної стадії був у 3,34 рази вищим, ніж для осіб без ЦС [95% ДІ: 1,57–7,09; $p = 0,0017$]. Крім того, ймовірність виявлення IV стадії у

пацієнтів із ЦС також була вищою у 2,57 рази, однак ця різниця не досягла статистичної значущості [95% ДІ: 0,78–8,48; $p = 0,1210$].

У ході аналізу клінічного перебігу РА за наявності ЦС було виявлено загальну закономірність: пацієнти з ЦС демонстрували гірші клінічні показники та більш тяжкий перебіг захворювання.

У групі хворих із ЦС КБС була значно вищою і сягала $15,15 \pm 4,89$, тоді як у пацієнтів без ЦС цей показник був $9,97 \pm 4,73$ ($p < 0,01$). Подібна тенденція спостерігалася й щодо КПС: у хворих із ЦС цей показник становив $8,37 \pm 3,12$, що суттєво перевищувало значення у групі без ЦС — $5,64 \pm 3,23$ ($p < 0,01$).

Пацієнти з ЦС характеризувались вищими значеннями ШОЕ порівняно з хворими без ЦС: $30,08 \pm 13,73$ проти $22,5 \pm 15,26$, $p < 0,01$.

Середнє значення індексу SDAI у групі з ЦС становило $38,34 \pm 9,37$, що достовірно перевищувало показник у групі без ЦС — $27,53 \pm 9,6$ ($p < 0,01$). Подібна тенденція спостерігалася і при оцінці активності за CDAI: у пацієнтів з ЦС цей показник був значно вищим ($37,56 \pm 8,99$) порівняно з тими, хто не мав ЦС ($26,76 \pm 9,0$; $p < 0,01$).

Активність РА за індексом DAS-28 у пацієнтів із ЦС була на рівні $6,27 \pm 0,78$, тоді як у групі без ЦС цей показник був нижчим — $5,11 \pm 1,03$ ($p < 0,01$). Хворі на РА з наявною ЦС мали більш ніж в десять разів вищий ризик мати високу активність захворювання порівняно з хворими без ЦС: ВІШ – 10,98 [95 % довірчий інтервал: 4,08 – 29,55] ($p < 0,01$).

Оцінка стану здоров'я пацієнтів за індексом HAQ показала, що функціональні можливості у повсякденному житті були значно зниженими у хворих із ЦС. Середнє значення HAQ у цій групі становило $1,79 \pm 0,58$, що майже вдвічі перевищувало аналогічний показник у пацієнтів без ЦС — $0,86 \pm 0,57$ ($p < 0,01$).

Пацієнти з РА за наявності ЦС мали у 2,7 разів вищий ризик розвитку помірних функціональних порушень за HAQ, ніж хворі без ЦС: ВІШ – 2,69 [95%

довірчий інтервал: 1,41 – 5,13] ($p=0,0028$) і у 26,6 разів вищий шанс мати важкі функціональні порушення – ВШ: 26,63 [95 % довірчий інтервал: 5,97 – 118,74] ($p<0,01$).

Оцінка загального стану здоров'я за ВАШ виявила виражені відмінності між пацієнтами з РА, у залежності від наявності ЦС. У хворих із ЦС спостерігалися значно гірші результати як за суб'єктивною оцінкою пацієнтів ($7,58 \pm 1,05$ проти $5,93 \pm 1,42$), так і за клінічною оцінкою лікарів ($6,4 \pm 1,09$ проти $5,18 \pm 1,2$), при цьому всі відмінності були статистично значущими ($p<0,01$).

Результати кореляційного аналізу засвідчили наявність прямого зв'язку між віком пацієнтів, тривалістю захворювання, активністю РА, функціональною здатністю та загальною оцінкою стану здоров'я пацієнтів.

Отримані результати [21, 22, 194, 196, 197, 199] узгоджуються з даними інших дослідників, які також вказують на зв'язок ЦС з більш тяжким клінічним перебігом РА. Зокрема, Y. Lee та співавт. (2018) встановили, що у пацієнтів з РА низький больовий поріг і підвищена часова сумація були асоційовані з більшою активністю захворювання, вищим рівнем суб'єктивного погіршення загального стану здоров'я та більшою кількістю болючих суглобів [82]. Подібні результати наведено у дослідженні K. Noda (2022), у якому наявність ЦС у хворих на РА супроводжувалася достовірно вищими показниками активності захворювання, інтенсивності болю та гіршою суб'єктивною оцінкою загального стану пацієнтів [112]. Ці дані підтверджують клінічну значущість ЦС як фактора, що впливає на перебіг та вираженість симптомів при РА.

Визначення рівнів CGRP у крові проводилось у 88 хворих на РА, яких попередньо було розподілено на 2 групи за результатами анкети CSI: «без ЦС» (54 пацієнти) та «з ЦС» (34 пацієнти). Середній рівень CGRP у плазмі крові усіх обстежених становив $84,7 \pm 32,8$ пг/мл, проте у хворих на РА з наявною ЦС, рівень CGRP був суттєво вищим порівняно з тими, хто не мав ЦС: $101,3 \pm 35,4$ пг/мл проти $74,3 \pm 26,4$ пг/мл відповідно ($p<0,01$).

За допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона було виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем CGRP та віком пацієнтів ($r=0,32$; $p<0,01$), тривалістю захворювання ($r=0,327$; $p<0,01$), а також суб'єктивною оцінкою загального стану здоров'я пацієнтами й лікарями ($r=0,375$ і $r=0,39$ відповідно; $p<0,01$). Кореляції середньої сили були зафіксовані з індексами активності хвороби CDAI ($r=0,54$; $p<0,01$), SDAI ($r=0,531$; $p<0,01$), показником ШОЕ ($r=0,514$; $p<0,01$), а також рівнем функціональних обмежень згідно з опитувальником HAQ ($r=0,433$; $p<0,01$). Найвищий ступінь кореляції встановлено між рівнем CGRP та показником DAS-28, де коефіцієнт Пірсона склав 0,653 при високій статистичній значущості ($p<0,01$).

Базуючись на отриманих результатах щодо рівнів CGRP у хворих на РА, усю вибірку було розподілено на дві рівні групи. Критерієм для такого поділу слугувало значення медіани рівня CGRP, яке становило 79,9 пг/мл. До першої групи потрапили пацієнти з рівнем CGRP, що був меншим або дорівнював 79,9 пг/мл (нижче медіани), тоді як у другу групу увійшли особи з рівнем вище цього показника. Кожна з груп налічувала по 44 пацієнти.

Середній вік хворих виявився вищим у групі з рівнем CGRP понад медіану ($56,9 \pm 9,4$ роки проти $52,8 \pm 11,1$ років). Водночас тривалість захворювання в осіб з рівнем CGRP вище медіани була статистично значуще більшою ($12,6 \pm 10,6$ року порівняно з $8,9 \pm 6,3$ року; $p<0,05$), що може свідчити про ймовірне накопичення прозапальних нейромедіаторів у процесі прогресування захворювання.

Встановлено також вищу активність РА в осіб із рівнем CGRP вище медіани. Зокрема, DAS-28 у цій групі становив $6,4 \pm 0,7$ балів, тоді як у групі з рівнем CGRP нижче медіани — $5,6 \pm 0,8$ бала. Подібна закономірність спостерігалась і для індексів CDAI ($37,9 \pm 7,8$ бала проти $31,3 \pm 8,9$ бала) та SDAI ($38,9 \pm 8,4$ бала у порівнянні з $31,9 \pm 9,3$ бала). Усі виявлені відмінності були статистично значущими ($p<0,01$). Додатковим підтвердженням вищої активності

запального процесу у пацієнтів із вищими рівнями CGRP є значення ШОЕ: у цій групі воно становило $35,4 \pm 15,7$ мм/год, що істотно перевищувало відповідний показник у групі з нижчими рівнями CGRP ($24,1 \pm 12,8$ мм/год; $p < 0,01$).

Пацієнти з РА, у яких рівень CGRP перевищував значення медіани, мали гірші показники функціональних можливостей та загального стану здоров'я. Зокрема, середній рівень HAQ у цій групі становив $1,7 \pm 0,7$ бала, що був статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів із рівнем CGRP нижче медіани — $1,2 \pm 0,7$ бала ($p < 0,01$). Оцінюючи власний стан здоров'я (ВАШ-п), хворі з рівнем CGRP вище медіани повідомляли про гірше самопочуття — $7,5 \pm 1,2$ балів порівняно з $6,6 \pm 1,5$ балів у протилежній групі ($p < 0,01$). Схожа ситуація спостерігалась і в оцінках лікаря (ВАШ-л): у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани середнє значення склало $6,3 \pm 1,2$ балів, тоді як у пацієнтів з рівнем нижче — $5,7 \pm 1,2$ балів ($p < 0,05$). Такі дані можуть свідчити про те, що підвищений рівень CGRP негативно впливає на функціональний стан хворих, ймовірно через посилення запального процесу в суглобах, що, у свою чергу, істотно позначається і на загальному стані здоров'я пацієнтів.

Хворі на РА у яких рівень CGRP перевищує медіанне значення (79,9 пг/мл), мають більш ніж у чотири рази вищу ймовірність наявності ЦС: ВШ - 4,7; 95% ДІ: 1,82–11,98; $p < 0,01$.

Проведений ROC-аналіз засвідчив, що у хворих на РА при рівні CGRP 140,7 пг/мл і вище, ймовірність наявності ЦС досягає чутливості 76,5% та специфічності 42,8%. Площа під ROC-кривою становила 0,717, що вказує на хорошу прогностичну здатність моделі.

Виявлено взаємозв'язок між наявністю ЦС, підвищеним рівнем CGRP та тяжким перебігом РА, причому найгірший клінічний профіль спостерігався у пацієнтів із ЦС та рівнем CGRP понад медіанне значення. У цієї категорії пацієнтів спостерігались статистично значуще вищі значення майже всіх досліджуваних клінічних показників, що відображають перебіг захворювання.

Зокрема, рівень ШОЕ досягав $39,0 \pm 14,7$ мм/год — це був найвищий показник серед усіх підгруп, що свідчить про більш інтенсивний запальний процес ($p < 0,01$ у порівнянні з пацієнтами з ЦС і рівнем CGRP нижче медіани). Показник DAS-28 у цій групі складав $6,7 \pm 0,6$ бала, що також істотно перевищувало відповідні значення в інших підгрупах ($p < 0,05$ і $p < 0,01$). Значення індексів SDAI ($42,1 \pm 8,5$ балів) та CDAI ($41,1 \pm 8,1$ балів) підтверджують високий рівень активності РА та статистично суттєво відрізняються від показників як у пацієнтів без ЦС, так і в осіб з рівнем CGRP нижче медіани ($p < 0,01$ в обох випадках).

Найгірші показники загального стану здоров'я були зафіксовані саме у хворих із поєднанням ЦС і рівня CGRP вищого за медіану. Так, за шкалами ВАШ-п та ВАШ-л значення становили відповідно $7,7 \pm 1,2$ та $6,7 \pm 1,2$ балів ($p < 0,01$), що вказує на значну суб'єктивну оцінку стану здоров'я. Ця ж підгрупа продемонструвала й найбільш обтяжений рівень функціональних можливостей за HAQ — $1,9 \pm 0,6$ балів ($p < 0,01$).

Узагальнені результати щодо ролі CGRP у патогенезі та маніфестації РА [198] узгоджуються з даними наукової літератури, які вказують на важливу роль цього нейропептиду в розвитку больового синдрому та запального процесу у таких пацієнтів. Зокрема, A. Hernanz та співавт. встановили, що CGRP зумовлює продукцію прозапальних цитокінів у пацієнтів з РА [55]. D.A. Walsh та співавт. (2015) у своєму огляді підкреслили, що периферичне вивільнення CGRP сприяє нейрогенному запаленню та сенситизації суглобових ноцицепторів, що може посилювати больовий синдром і прогресування артриту [175]. Аналогічні висновки наведені у роботі O. Grimsholm та співавт. (2005), де продемонстровано підвищені рівні CGRP у пацієнтів із РА та його зв'язок із підвищеною активністю запального процесу [47].

Аналіз результатів 12-тижневого стандартного лікування РА продемонстрував нижчу ефективність лікування у пацієнтів із ЦС: рівень

активності РА, оцінка загального стану здоров'я та функціональні можливості залишалися гіршими порівняно з групою хворих без ЦС.

У пацієнтів без ЦС стандартна терапія виявилась більш ефективною. Через 12 тижнів лікування КБС зменшилась із $10,22 \pm 4,37$ до $6,84 \pm 2,86$ ($p < 0,01$), а КПС — з $5,69 \pm 3,17$ до $3,15 \pm 1,75$ ($p < 0,01$). У хворих з наявністю ЦС також зафіксовано позитивну динаміку, проте, суглобовий синдром все ж залишався більш вираженим, ніж у пацієнтів без ЦС: КБС знизилась до $9,06 \pm 2,56$, а КПС — до $4,54 \pm 1,74$ (у обох випадках $p < 0,01$ порівняно з вихідними показниками).

Незважаючи на позитивну динаміку через 12 тижнів лікування, у хворих на РА з ЦС всі показники активності захворювання залишалися статистично вищими порівняно з пацієнтами без ЦС. Зокрема, рівень ШОЕ становив $20,1 \pm 5,54$ мм/год у групі з ЦС проти $14,53 \pm 7,51$ мм/год у групі без ЦС ($p < 0,01$); DAS-28 — $5,1 \pm 0,49$ балів проти $4,47 \pm 0,91$ балів ($p < 0,01$); SDAI — $26,8 \pm 6,74$ балів порівняно з $21,1 \pm 7,26$ балів ($p < 0,01$); CDAI — $26,54 \pm 6,49$ балів проти $20,6 \pm 6,54$ балів ($p < 0,01$). Суб'єктивна оцінка стану здоров'я пацієнтами (ВАШ-п) також залишалась вищою у групі з ЦС — $6,44 \pm 1,09$ балів, тоді як у пацієнтів без ЦС вона складала $5,5 \pm 1,41$ балів ($p < 0,01$). Аналогічна тенденція простежувалась за оцінкою лікаря (ВАШ-л): $5,5 \pm 0,99$ проти $4,68 \pm 1,02$ балів ($p < 0,01$). Показники функціональної здатності за HAQ залишалися вищими у пацієнтів із ЦС — $1,3 \pm 0,44$ балів проти $0,76 \pm 0,52$ балів у групі без ЦС ($p < 0,01$).

Важливо зазначити, що на початку спостереження у хворих з ЦС частіше зустрічався високий рівень активності захворювання (93,7 % проти 45,9 %, $p < 0,01$), тоді як помірна активність переважала у пацієнтів без ЦС (51,4 % проти 6,3 %, $p < 0,01$). Після 12 тижнів лікування в групі без ЦС відзначалося істотне зростання частки пацієнтів із низькою активністю РА (9,5 % проти 0 %, $p < 0,05$), а також зменшення кількості осіб із високою активністю (25,6 % проти 47,9 %, $p < 0,05$). У той же час у групі з ЦС зросла частка хворих із помірним рівнем

активності (з 6,3 % до 52,1 %), що може свідчити про менш виражену відповідь на лікування у цієї категорії пацієнтів.

На підставі результатів розрахунку ВШ було встановлено, що наявність ЦС є предиктором збереження високої активності РА за індексом DAS-28 після завершення 12-тижневої стандартної терапії (ВШ = 2,7; 95% ДІ: 1,23–5,75; $p < 0,05$).

Загалом, через 12 тижнів лікування серед усіх обстежених пацієнтів 63,1 % відповідали критеріям ACR20. Проте між групами з наявністю ЦС та без неї виявлено відмінності у терапевтичній відповіді: у групі без ЦС кількість респондерів становила 68,9% (51 пацієнт), тоді як серед хворих із ЦС – лише 54,2 % (26 пацієнтів). Відповідно, частка нереспондерів у групі з ЦС була значно вищою (45,8 % проти 31,1 %), що вказує на менш ефективну відповідь на лікування за критеріями ACR20 у цієї категорії пацієнтів.

У цілому 29,5 % пацієнтів досягли рівня відповіді критерієм ACR50, що свідчить про обмежену ефективність стандартної терапії у значної частки хворих. У групі без ЦС цей показник становив 33,8 % (25 осіб), тоді як серед пацієнтів із наявною ЦС лише 22,9 % (11 осіб) відповідали критеріям ACR50. Отже, у 77,1 % хворих із ЦС не спостерігалось покращення стану хоча б на 50 %, що свідчить про менш виражену клінічну відповідь на лікування в цій категорії пацієнтів.

За критеріями ACR70 лише у 3,3 % пацієнтів спостерігався позитивний результат, що вказує на значні труднощі у контролі перебігу РА. Серед пацієнтів без ЦС 5,4 % (4 особи) були респондерами за ACR70, тоді як у групі з наявною ЦС таких пацієнтів взагалі не було.

Для оцінки зв'язку між клінічною відповіддю на лікування (за критеріями ACR20/50/70) та виразністю ЦС пацієнтів було умовно поділено на дві групи: із менш вираженими проявами ЦС (від субклінічної до помірної) та із тяжкими формами ЦС (важка та екстремальна форми). У пацієнтів із субклінічною, легкою

та помірною ЦС відповідь на лікування досягалася значно частіше — за критерієм ACR20 у 72,7 % випадків, а за ACR50 — у 35,4 %. Натомість у групі з важкою та екстремальною ЦС відповідь спостерігалася лише у 21,7 % пацієнтів за ACR20 і в 4,3 % — за ACR50 ($p < 0,01$). Жоден пацієнт із цієї групи не досяг клінічного покращення за критерієм ACR70.

Також слід відзначити суттєву різницю початкових показників анкети CSI та ефективності лікування в обох групах досліджуваних. Після 12 тижнів стандартної терапії спостерігалось зниження рівня CSI в обох групах: до $15,84 \pm 6,87$ у пацієнтів без ЦС та до $45,92 \pm 5,7$ у пацієнтів із ЦС. Тобто, незважаючи на певне покращення, у хворих з ЦС зберігався значно вищий рівень сенситизації.

Отримані результати [20] свідчать, що стандартне лікування сприяло покращенню клінічного стану всіх пацієнтів із РА. Водночас у хворих із ЦС терапевтична відповідь була менш вираженою: показники активності захворювання, загального стану здоров'я та функціональних можливостей залишалися вищими порівняно з пацієнтами без ЦС.

Низка сучасних досліджень підтверджує, що ЦС у хворих на РА асоціюється з нижчою ефективністю стандартної терапії та гіршими клінічними результатами. Хоча традиційне лікування РА спрямоване переважно на контроль запалення, значна частина пацієнтів продовжує відчувати хронічний біль. Це вказує на наявність додаткових механізмів, в тому числі ЦС, у формуванні больового синдрому.

Так, у роботі Heisler та співавт. (2020) встановлено, що пацієнти з ознаками дисфункції центральної обробки болю значно рідше досягали позитивної відповіді на лікування РА [53]. У дослідженні Salaffi з колегами (2022) було показано, що навіть за умов застосування інгібіторів JAK спостерігалось лише часткове зниження виразності ЦС, а пацієнти з високими початковими рівнями CSI мали гіршу відповідь на лікування [131]. Дослідження 2024 року (N. Mesci

та співавт.) також продемонструвало, що у хворих із ЦС спостерігаються вищі рівні активності РА, вираженіша чутливість до болю та нижча якість життя, що впливає як на оцінку тяжкості перебігу, так і на ефективність терапії [98].

Описані результати підтверджуються також у роботах J. Nijs та співавт. (2016, 2019), які доводять, що ЦС є складним нейрофізіологічним явищем, пов'язаним із посиленою збудливістю ноцицептивних шляхів і пригніченням антиноцицептивної системи. Це призводить до неадекватної відповіді на звичні подразники, погіршення якості життя та низької відповіді на звичайну фармакотерапію. Пацієнти з більш виразними симптомами ЦС демонструють гірший прогноз, недостатню відповідь на локальні втручання та потребують комплексного, цілеспрямованого підходу до лікування [109, 110]. У свою чергу, L. Meert та співавт. (2019) вказують, що наявність ЦС у пацієнтів з РА значно знижує ефективність традиційної протизапальної терапії. Навіть за умов клінічної ремісії значна частка хворих продовжує відчувати виражений біль, що зумовлено порушеннями центральної обробки больових сигналів. Автори підкреслюють, що ігнорування ЦС може призводити до хронізації болю та неадекватного вибору терапевтичної тактики [95].

Важливим доповненням до отриманих результатів стали дані щодо впливу рівня CGRP на ефективність терапії у хворих на РА. Аналіз показав, що у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани (79,9 пг/мл) після 12 тижнів стандартного лікування зберігалися вищі значення показників активності захворювання, що свідчить про менш виражену відповідь на терапію в цій групі.

Так, до початку лікування середній рівень ШОЕ у пацієнтів із рівнем CGRP вище медіани становив $35,4 \pm 15,7$ мм/год, що було суттєво вище, ніж у пацієнтів з рівнем CGRP нижче медіани — $24,1 \pm 12,8$ мм/год. Після 12-ти тижневої терапії показники ШОЕ зменшилися в обох групах, однак залишалися вищими в пацієнтів із рівнем CGRP вище медіанного значення ($28,7 \pm 12,7$ мм/год проти $18,5 \pm 11,8$ мм/год відповідно).

Індекс активності RA DAS28 також виявив чіткі розбіжності: у групі з CGRP вище медіани до лікування його середнє значення становило $6,4 \pm 0,7$ балів, після лікування — $5,7 \pm 1,1$ балів. Для порівняння, у пацієнтів із рівнем CGRP нижче медіани відповідні показники були нижчими — $5,6 \pm 0,8$ балів до початку терапії та $4,9 \pm 0,9$ балів після її завершення. Подібну динаміку зафіксовано й за індексами SDAI та CDAI. У пацієнтів із вищими рівнями CGRP середній показник SDAI до лікування становив $38,9 \pm 8,4$ балів, CDAI — $37,9 \pm 7,8$ балів, тоді як у групі з нижчими рівнями CGRP — $31,9 \pm 9,3$ та $31,3 \pm 8,9$ балів відповідно. Після лікування показники дещо знизилися, але зберігалася статистично достовірна різниця: у пацієнтів з рівнем CGRP вище медіани SDAI становив $32,2 \pm 11,1$ балів, а CDAI — $31,5 \pm 10,9$ балів, натомість у протилежній групі — $26,2 \pm 7,9$ та $26,0 \pm 8,0$ балів відповідно.

Суб'єктивна оцінка стану здоров'я також вказувала на гірший клінічний стан пацієнтів з вищими значеннями CGRP. До лікування вони оцінили свій стан за ВАШ у середньому на $7,5 \pm 1,2$ балів, після лікування — на $6,7 \pm 1,5$ балів. У свою чергу, у пацієнтів із нижчими значеннями CGRP були зафіксовані показники у $6,6 \pm 1,5$ та $6,1 \pm 1,3$ балів відповідно. Оцінка лікарем підтверджувала цю тенденцію: у групі з рівнем CGRP вище медіани — $6,3 \pm 1,2$ балів до лікування та $5,8 \pm 1,4$ після, у групі з CGRP нижче медіани — $5,7 \pm 1,2$ та $5,3 \pm 1,1$ балів відповідно.

Функціональний стан пацієнтів, оцінений за HAQ, також виявив вищу ступінь порушень у групі з рівнем CGRP вище медіанного значення. До лікування середнє значення HAQ становило $1,7 \pm 0,7$ балів проти $1,2 \pm 0,7$ балів в пацієнтів із нижчими рівнями CGRP. Після лікування показники знизилися, однак залишалися суттєво гіршими у пацієнтів з вищими рівнями CGRP — $1,5 \pm 0,7$ балів порівняно з $1,1 \pm 0,6$ балів в іншій групі.

На останньому етапі нами було проведено аналіз даних пацієнтів до та після 12-ти тижневого лікування в чотирьох групах: хворі без ЦС з рівнем CGRP

нижче та вище медіани, а також хворі з ЦС з рівнем CGRP нижче та вище медіани. Слід зазначити що ЦС у хворих на РА, поєднана з підвищеними рівнями CGRP, асоціювалась з більш важким перебігом захворювання, що маніфестувалось вищими показниками активності хвороби, гіршими показниками функціонального стану та загального здоров'я. Так, рівень ШОЕ до лікування у групі з ЦС і рівнем CGRP вище медіани становив $39,0 \pm 14,7$ мм/год, що було значно вище, ніж у інших групах. Після лікування цей показник знизився до $32,4 \pm 12,6$ мм/год, але залишався високим порівняно з іншими підгрупами. Аналогічно, індекс DAS-28 у пацієнтів з ЦС і високим рівнем CGRP до лікування був $6,7 \pm 0,6$ балів, а після терапії знизився лише до $6,3 \pm 0,9$ балів, що вказує на збереження високої активності РА. Аналіз динаміки індексів SDAI та CDAI підтвердив ці дані: у цій групі SDAI до лікування був $42,1 \pm 8,5$ балів, а після лікування — $38,0 \pm 10,2$ балів, що значно перевищує показники інших груп. Індекс CDAI також залишався високим: $41,1 \pm 8,1$ балів до лікування та $37,4 \pm 10,3$ балів після, що є вищим за значення у решти груп.

Суб'єктивна оцінка загального стану здоров'я, зроблена як пацієнтами (ВАШ-п), так і лікарем (ВАШ-л), показала більший рівень дискомфорту у хворих з ЦС. Пацієнти з ЦС і рівнем CGRP вище медіани оцінили свій стан на $7,7 \pm 1,2$ балів до лікування та $7,4 \pm 1,4$ після, тоді як в інших групах ці показники були нижчими. Оцінка функціонального стану за допомогою опитувальника HAQ також виявила суттєві відмінності: у групі з ЦС і рівнем CGRP вище медіанного значення функціональні порушення становили $1,9 \pm 0,6$ балів до лікування та $1,8 \pm 0,5$ після, що свідчить про незначну позитивну динаміку.

Таким чином поєднання ЦС та підвищеного рівня CGRP у хворих на РА асоціюється з гіршою клінічною відповіддю на стандартну терапію, збереженням високої активності захворювання та менш вираженим покращенням функціонального стану. Неабияку участь CGRP у моделях артриту висвітлюють Nieto та співавт. (2015). Вони показали, що у моделі колаген-індукованого

артриту підвищення рівня CGRP в сенсорних нейронах асоціювалося з посиленням механічної гіперчутливості та активацією мікроглії, що свідчить про його безпосередню участь у розвитку ЦС та хронічного болю [106]. А в систематичному огляді W. S. Schou з колегами (2017) зазначено, що CGRP є ключовим медіатором болю та нейрозапалення, а його надмірна активність сприяє формуванню стійких змін у центральній обробці больових сигналів [142]. Тож, поєднання ЦС і високих рівнів CGRP розглядається як фактор, що істотно знижує ефективність стандартного лікування та вимагає персоналізованого підходу до менеджменту болю в пацієнтів з РА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано новий підхід до вирішення актуального завдання сучасної ревматології — удосконалення діагностики РА за умов наявності ЦС, шляхом аналізу патогенетичної ролі CGRP.

1. Виконано переклад, крос-культуральну адаптацію та валідацію анкети центральної сенситизації «Central Sensitization Inventory» (CSI). Високу внутрішню узгодженість україномовної версії анкети CSI підтверджено значенням коефіцієнта альфа-Кронбаха — 0,914, а також внутрішнім коефіцієнтом кореляції (ВКК), який становив 0,914 (95% довірчий інтервал: 0,883–0,940). Надійність анкети CSI оцінювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена, який продемонстрував сильну відповідність між результатами двох вимірювань (тест-ретест) ($r=0,976$; $p<0,01$).
2. Встановлено поширеність ЦС у хворих на РА на рівні 36,9%. Поширеність ЦС асоціюється з старшим віком та довшою тривалістю захворювання.
3. ЦС у хворих на РА асоціюється з вищою активністю РА порівняно з пацієнтами без ЦС (SDAI - $38,34 \pm 9,37$ проти $27,53 \pm 9,6$ ($p<0,01$), CDAI — $37,56 \pm 8,99$ проти $26,76 \pm 9,0$ ($p<0,01$), DAS-28 — $6,27 \pm 0,78$ порівняно з $5,11 \pm 1,03$ ($p<0,01$)) та гіршою функціональною здатністю (HAQ - $1,79 \pm 0,58$ проти $0,86 \pm 0,57$ ($p<0,01$)). Наявність ЦС збільшує ризик високої активності РА в понад 10 разів (ВШ = 10,98; 95% ДІ: 4,08–29,55; $p<0,01$), та втрату функціональної здатності у 2,7 рази (ВШ = 2,69; 95% ДІ: 1,41–5,13; $p = 0,0028$).
4. Встановлено наявність статистично значущих ($p<0,01$) кореляційних зв'язків між показникам анкети CSI та хворобо-специфічними показниками РА: DAS28 ($r_{\text{Pearson}} = 0,618$), CDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,584$), SDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,578$), HAQ ($r_{\text{Pearson}} = 0,718$), ВАШ-п ($r_{\text{Pearson}} = 0,628$) і ВАШ-л ($r_{\text{Pearson}} = 0,562$).
5. Визначено, що вміст CGRP в крові хворих на РА становив $84,7 \pm 32,8$ пг/мл. У пацієнтів з наявною ЦС відмічається підвищення рівня CGRP в плазмі крові

до $101,3 \pm 35,4$ пг/мл проти $74,3 \pm 26,4$ пг/мл у хворих без ЦС ($p < 0,01$). Хворі на РА з рівнем CGRP вище медіани ($79,9$ пг/мл) мають більш ніж у 4 рази вищі шанси мати ЦС: ВШ – $4,7$; 95% ДІ: $1,82 - 11,98$, $p < 0,01$, а показник CGRP на рівні $140,7$ пг/мл і вище за даними ROC-аналізу вказує на наявність ЦС у таких пацієнтів із чутливістю $76,5$ % і специфічністю $42,8$ %.

6. Рівень CGRP в крові хворих на РА асоціюється з віком ($r_{\text{Pearson}} = 0,32$), тривалістю захворювання ($r_{\text{Pearson}} = 0,327$), активністю РА за DAS28 ($r_{\text{Pearson}} = 0,653$), SDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,531$) та CDAI ($r_{\text{Pearson}} = 0,54$), функціональними можливостями за HAQ ($r_{\text{Pearson}} = 0,433$) та загальним станом здоров'я пацієнтів за ВАШ-П ($r_{\text{Pearson}} = 0,375$) та ВАШ-Л ($r_{\text{Pearson}} = 0,39$). Хворі на РА з вмістом CGRP у плазмі крові вище медіани ($79,9$ пг/мл) характеризуються вищою активністю захворювання, а також гіршими показниками функціональної здатності за шкалою HAQ та загального стану здоров'я за ВАШ.
7. Наявність ЦС негативно впливає на ефективність стандартного лікування хворих на РА. Через 12 тижнів терапії пацієнти з ознаками ЦС мали значно гірші показники активності захворювання, функціональних можливостей і загального стану здоров'я порівняно з пацієнтами без ЦС. Особливо низька ефективність лікування спостерігалась у пацієнтів з вираженою ЦС: лише $21,7$ % досягли клінічного покращення за критерієм ACR-20 проти $72,7$ % у групі з менш вираженою ЦС, а за критерієм ACR-50 – лише $4,3$ % проти $35,4$ %.
8. Підвищені рівні CGRP у хворих на РА асоціюються з більш тяжким клінічним перебігом як до, так і після лікування. Пацієнти з вищими рівнями CGRP після 12-тижневої терапії демонструють гірші показники активності хвороби, функціонального стану та загального здоров'я порівняно з тими, у кого рівень CGRP був нижчий. Це дозволяє розглядати CGRP як потенційний маркер тяжкості перебігу РА та предиктор гіршої відповіді на терапію. Наявність ЦС у поєднанні з підвищеними рівнями CGRP в крові хворих на РА пов'язана з більш вираженим порушенням функціонального стану, вищою активністю

хвороби та нижчою ефективністю лікування. Така комбінація факторів вказує на потенційно резистентний до терапії перебіг захворювання. Таким чином, рівень CGRP та наявність ЦС можуть слугувати важливими маркерами тяжкості РА, а також потенційними предикторами терапевтичної резистентності, що доцільно враховувати при стратифікації ризику та індивідуалізації підходів до лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ідентифікації симптомів, пов'язаних із ЦС, а також оцінки її виразності у пацієнтів з РА доцільно застосовувати валідизовану та адаптовану україномовну версію анкети Central Sensitization Inventory (CSI). Пацієнти з сумарною оцінкою CSI у 40 балів та більше мають вищий ризик тяжчого клінічного перебігу РА, та гіршої ефективності лікування.
2. Хворим на РА доцільно визначати рівень CGRP у плазмі крові. Значення CGRP понад 79,9 пг/мл в поєднанні з ЦС слід розглядати як потенційний предиктор тяжчого клінічного перебігу захворювання та гіршої відповіді на лікування.

Список використаних джерел

1. Adami, G., Fassio, A., Rossini, M., Caimmi, C., Giollo, A., Orsolini, G., Viapiana, O., & Gatti, D. (2019). Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 5867. <https://doi.org/10.3390/ijms20235867>
2. Ağce, Z. B., Özkan, E., & Köse, B. (2017). Arthritis/Rheumatoid Arthritis. InTech. doi: 10.5772/intechopen.68477
3. Al Zoubi O, Chavez D, Katz R. Association Between Fibromyalgia and Serum Levels of Calcitonin Gene-Related Peptide and Vascular Endothelial Growth Factor: A Meta-Analysis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2024; 76 (suppl 9).
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:1580-1588.
5. Aletaha, D., & Smolen, J. (2005). The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 23(5 Suppl 39), S100–S108
6. Alunno, A., Gerli, R., Giacomelli, R., & Carubbi, F. (2017). Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *BioMed research international*, 2017, 7915340. <https://doi.org/10.1155/2017/7915340>
7. Amigues, I., Tugcu, A., Russo, C., Giles, J. T., Morgenstein, R., Zartoshti, A., Schulze, C., Flores, R., Bokhari, S., & Bathon, J. M. (2019). Myocardial Inflammation, Measured Using 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography, Is Associated With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(4), 496–506. <https://doi.org/10.1002/art.40771>

8. Andersson M.L., Svensson B., Bergman S. (2013) Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *The Journal of rheumatology*, 40(12): 1977–1985. doi.org/10.3899/jrheum.130493.
9. Arendt-Nielsen, L., Morlion, B., Perrot, S., Dahan, A., Dickenson, A., Kress, H. G., Wells, C., Bouhassira, D., & Drewes, A. M. (2018). Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *European journal of pain* (London, England), 22(2), 216–241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1140>
10. Arya, V., Malaviya, A., & Raja, R. (2007). CDAI (clinical disease activity index) in rheumatoid arthritis: cut-off values for classification into different grades of disease activity. *Indian Journal of Rheumatology*, 2(3), 91–94. doi:10.1016/s0973-3698(10)60091-x
11. Babaahmadi M., Tayebi B., Gholipour N.M., Kamardi M.T., Heidari S., Baharvand H., Eslaminejad M.B., Hajizadeh-Saffar E., Hassani S.N. Rheumatoid arthritis: the old issue, the new therapeutic approach // *Stem Cell Res Ther*. 2023. 14(1). P. 268. doi: 10.1186/s13287-023-03473-7.
12. Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*, 25(24), 3186–3191. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>
13. Bemis E.A., Demoruelle M.K., Seifert J.A., Polinski K.J., Weisman M.H., Buckner J.H., Gregersen P.K., Mikuls T.R., O'Dell J.R., Keating R.M., Deane K.D., Holers V.M., Norris J.M. Factors associated with progression to inflammatory arthritis in first-degree relatives of individuals with RA following autoantibody positive screening in a non-clinical setting // *Ann Rheum Dis*. 2021. 80(2). P. 154-161.
14. Bendstrup, E., Møller, J., Kronborg-White, S., Prior, T. S., & Hyldgaard, C. (2019). Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *Journal of clinical medicine*, 8(12), 2038. <https://doi.org/10.3390/jcm8122038>

15. Bilberg A., Bremell T., Bjersing J. et al. (2018) High prevalence of widespread pain in women with early rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 47(6): 447–454. doi.org/10.1080/03009742.2018.1447683.
16. Bird, A., Oakden-Rayner, L., McMaster, C., Smith, L. A., Zeng, M., Wechalekar, M. D., Ray, S., Proudman, S., & Palmer, L. J. (2022). Artificial intelligence and the future of radiographic scoring in rheumatoid arthritis: a viewpoint. *Arthritis research & therapy*, 24(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02972-x>
17. Biver, E., Beague, V., Verloop, D., Mollet, D., Lajugie, D., Baudens, G., Neirinck, P., & Flipo, R. M. (2009). Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Joint bone spine*, 76(5), 497–500. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.03.013>
18. Bobak, C., Barr, P. & O'Malley, A. Estimation of an inter-rater intra-class correlation coefficient that overcomes common assumption violations in the assessment of health measurement scales. *BMC Med Res Methodol* 18, 93 (2018).
19. Boeth, H., Biesen, R., Hollnagel, J., Herrmann, S., Ehrig, R. M., Pelli, L., Taylor, W. R., Duda, G. N., & Buttgerit, F. (2021). Quantification of morning stiffness to assess disease activity and treatment effects in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(11), 5282–5291. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab323>
20. Bombela, V., Neblett, R., Stanislavchuk, M., Smiianov, V., & Smiianova, O. (2025). The effectiveness of rheumatoid arthritis treatment is negatively associated with signs of central sensitization. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 13(1), 149-158.
21. Bombela, V., Shapoval, I., Stanislavchuk, M. (2023). Central sensitization as a predictor of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82 (Suppl 1), 1915.

22. Bombela, V., Stanislavchuk, M. (2022). Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, Volume 81 Supplement 1., 224.
23. Bombela, V., Stanislavchuk, M. (2023). The relationship between the central sensitization and alexithymia in patients with rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 29(4S1):p S1-S112, 88-89
24. Bonura, A., Brunelli, N., Marcosano, M., Iaccarino, G., Fofi, L., Vernieri, F., & Altamura, C. (2023). Calcitonin Gene-Related Peptide Systemic Effects: Embracing the Complexity of Its Biological Roles—A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13979. <https://doi.org/10.3390/ijms241813979>
25. Cadório, M. J., Teixeira, J., Oliveira, J., Santiago, T., Gonçalo, M., & Duarte, C. (2024). Beyond rheumatoid nodules in rheumatoid arthritis. *Beyond rheumatoid nodules in rheumatoid arthritis. ARP rheumatology*, 3(3), 240–242. <https://doi.org/10.63032/VLZL5564>
26. Cao, Y., Fan, D., & Yin, Y. (2020). Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators of inflammation*, 2020, 2076328. <https://doi.org/10.1155/2020/2076328>
27. Chaudhary, R., Prasad, A., Agarwal, V., Rehman, M., Kumar, A., Kaushik, A. S., Srivastava, S., Srivastava, S., & Mishra, V. (2023). Chronic stress predisposes to the aggravation of inflammation in autoimmune diseases with focus on rheumatoid arthritis and psoriasis. *International immunopharmacology*, 125(Pt A), 111046. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111046>
28. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, et al. Rheumatoid Arthritis. [Updated 2023 May 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>

- 29.Chen G., Zhang Y.Q., Qadri Y.J. et al. (2018) Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. *Neuron*, 100(6): 1292–1311. doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.009.
- 30.Ciofoaia, E. I., Pillarisetty, A., & Constantinescu, F. (2022). Health disparities in rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 14, 1759720X221137127. <https://doi.org/10.1177/1759720X221137127>
- 31.Cubberley, C., & Maharaj, A. (2025). Global RA treatment recommendations: An update from the various international societies. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 39(1), 102019. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.102019>
- 32.Curatolo M. (2024). Central Sensitization and Pain: Pathophysiologic and Clinical Insights. *Current neuropharmacology*, 22(1), 15–22. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666221012112725>
- 33.de la Rosa-Díaz I., Barrero-Santiago L., Acosta-Ramírez P. et al. (2022) Cross-Sectional Comparative Study on Central Sensitization-Psychosocial Associated Comorbidities and Psychological Characteristics in Breast Cancer Survivors with Nociceptive Pain and Pain with Neuropathic Features and without Pain. *Life*, 12: 1328. doi.org/10.3390/life12091328
- 34.Dong, T., Chang, H., Zhang, F., Chen, W., Zhu, Y., Wu, T., & Zhang, Y. (2015). Calcitonin gene-related peptide can be selected as a predictive biomarker on progression and prognosis of knee osteoarthritis. *International orthopaedics*, 39(6), 1237–1243. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2744-4>
- 35.Dydyk AM, Givler A. Central Pain Syndrome. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553027/>
- 36.El-Kasmi, H., Amine, B., Kabbaj, A., Rostom, S., El Binoune, I., El Hilali, S., & Bahiri, R. (2024). The Prevalence of Fibromyalgia in Rheumatoid Arthritis Patients Using the Fibromyalgia Assessment Screening Tool (FAST 4) Based on the

- Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). *Cureus*, 16(7), e64011. <https://doi.org/10.7759/cureus.64011>
- 37.Elsehrawy G.G., Ibrahim M.E., Elshaarawy N.K. et al. (2023) Functional ability in knee osteoarthritis: role of neuropathic pain and central sensitization. *Egypt Rheumatol. Rehabil.*, 50: 27. doi.org/10.1186/s43166-023-00193-x.
 - 38.Galloway, J., Capron, J. P., De Leonardis, F., Fakhouri, W., Rose, A., Kouris, I., & Burke, T. (2020). The impact of disease severity and duration on cost, early retirement and ability to work in rheumatoid arthritis in Europe: an economic modelling study. *Rheumatology advances in practice*, 4(2), rkaa041. <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa041>
 - 39.Gao Y., Zhang Y., Liu X. (2024) Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *Med. Comm.*, 5(3): e509. doi.org/10.1002/mco2.509.
 - 40.GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. 396. P. 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
 - 41.GBD 2019 Risk Factors Collaborators Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. 396. P. 1223–1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
 - 42.GBD 2019 Stroke Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
 - 43.GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators (2023). Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet. Rheumatology*, 5(10), e594–e610. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4)

- 44.GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators . Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet Rheumatol.* 2023. 5(10). P. e594-e610.
- 45.Germain, V., Scherlinger, M., Barnetche, T., Pichon, C., Balageas, A., Lequen, L., Shipley, E., Foret, J., Dublanc, S., Capuron, L., Schaeffer, T., & Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM (2021). Role of stress in the development of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(2), 629–637. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa216>
- 46.Gist, A. C., Guymer, E. K., Eades, L. E., Leech, M., & Littlejohn, G. O. (2018). Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *International journal of rheumatic diseases*, 21(3), 639–646. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13055>
- 47.Grimsholm, O., Rantapää-Dahlqvist, S., & Forsgren, S. (2005). Levels of gastrin-releasing peptide and substance P in synovial fluid and serum correlate with levels of cytokines in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 7(3), R416–R426. <https://doi.org/10.1186/ar1503>
- 48.Guler M.A., Celik O.F., Ayhan F.F. (2020) The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clinical rheumatology*, 39(1): 269–274. doi.org/10.1007/s10067-019-04749-1.
- 49.Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone research*, 6, 15. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
- 50.Harrold, L. R., Shan, Y., Rebello, S., Kramer, N., Connolly, S. E., Alemao, E., Kelly, S., Kremer, J. M., & Rosenstein, E. D. (2020). Prevalence of Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis in the USA: an observational study from the Corrona registry. *Clinical rheumatology*, 39(6), 1899–1905. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05004-8>

- 51.Hasegawa T., Kikuta J., Sudo T. et al. Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1 // Nat Immunol. 2019. 20(12). P. 1631-1643.
- 52.Hedström, A. K., Rönnelid, J., Klareskog, L., & Alfredsson, L. (2019). Complex Relationships of Smoking, HLA-DRB1 Genes, and Serologic Profiles in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Update From a Swedish Population-Based Case-Control Study. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 71(9), 1504–1511. <https://doi.org/10.1002/art.40852>
- 53.Heisler, A. C., Song, J., Muhammad, L. N., Wohlfahrt, A., Marder, W., Bolster, M. B., Bingham, C. O., 3rd, Clauw, D. J., Dunlop, D. D., Neogi, T., & Lee, Y. C. (2020). Association of Dysregulated Central Pain Processing and Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 72(12), 2017–2024. <https://doi.org/10.1002/art.41440>
- 54.Hense, S., Luque Ramos, A., Callhoff, J., Albrecht, K., Zink, A., & Hoffmann, F. (2016). Erratum zu: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten : Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0191-2>
- 55.Hernanz, A., Medina, S., de Miguel, E., & Martín-Mola, E. (2003). Effect of calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production by peripheral whole blood cells from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Regulatory peptides*, 115(1), 19–24. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(03\)00127-7](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(03)00127-7)
- 56.Hong X, Ding F, Xiong J, Wu Y, Chen W. (2023). Calcitonin gene-related peptide and persistent corneal pain: a trigeminal nerve sensitization perspective. *Brain-X*; 1:e48. <https://doi.org/10.1002/brx2.48>

57. Hunter, T. M., Boytsov, N. N., Zhang, X., Schroeder, K., Michaud, K., & Araujo, A. B. (2017). Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatology international*, 37(9), 1551–1557. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3726-1>
58. Hyldgaard C., Hilberg O., Pedersen A.B., Ulrichsen S.P., Løkke A., Bendstrup E., Ellingsen T. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1700–1706. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138
59. Ibrahim, F., Ma, M., Scott, D. L., & Scott, I. C. (2022). Defining the relationship between pain intensity and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a secondary analysis of six studies. *Arthritis research & therapy*, 24(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02903-w>
60. Ifesemen, O. S., McWilliams, D. F., Ferguson, E., Wakefield, R., Akin-Akinyosoye, K., Wilson, D., Platts, D., Ledbury, S., & Walsh, D. A. (2021). Central Aspects of Pain in Rheumatoid Arthritis (CAP-RA): protocol for a prospective observational study. *BMC rheumatology*, 5(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s41927-021-00187-2>
61. Ifesemen, O. S., McWilliams, D. F., Norton, S., Kiely, P. D. W., Young, A., & Walsh, D. A. (2022). Fatigue in early rheumatoid arthritis: data from the Early Rheumatoid Arthritis Network. *Rheumatology (Oxford, England)*, 61(9), 3737–3745. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab947>
62. Imrich, R., & Rovenský, J. (2010). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 36(4), 721–727. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.003>
63. Iyengar, K. P., Vaish, A., & Nune, A. (2021). Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) and Rheumatoid arthritis: Clinical relevance. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 24, 101729. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101729>

64. Iyengar, S., Ossipov, M. H., & Johnson, K. W. (2017). The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*, 158(4), 543–559. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831>
65. Jahid, M., Khan, K. U., Rehan-Ul-Haq, & Ahmed, R. S. (2023). Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterranean journal of rheumatology*, 34(3), 284–291. <https://doi.org/10.31138/mjr.20230801.oo>
66. Jean, S., Hudson, M., Gamache, P., Bessette, L., Fortin, P. R., Boire, G., & Bernatsky, S. (2017). Temporal trends in prevalence, incidence, and mortality for rheumatoid arthritis in Quebec, Canada: a population-based study. *Clinical rheumatology*, 36(12), 2667–2671. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3796-1>
67. Ji, R. R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
68. Kadier, K., Dilixiati, D., Zhang, X., Li, H., Kuang, L., Huang, J., Cai, X., Ling, T., Kong, F., & Liu, X. (2024). Rheumatoid arthritis increases the risk of heart failure: results from the cross-sectional study in the US population and mendelian randomization analysis in the European population. *Frontiers in immunology*, 15, 1377432. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1377432>
69. Karmakar, U., & Vermeren, S. (2021). Crosstalk between B cells and neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunology*, 164(4), 689–700. <https://doi.org/10.1111/imm.13412>
70. Kay, J., & Upchurch, K. S. (2012). ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51 Suppl 6, vi5–vi9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279>

- 71.Khot, S., Tackley, G., & Choy, E. (2024). How to Distinguish Non-Inflammatory from Inflammatory Pain in RA?. *Current rheumatology reports*, 26(12), 403–413. <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01159-4>
- 72.Kieskamp S.C., Paap D., Carbo M.J.G. et al. (2022) Central sensitization has major impact on quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 52: 151933. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.11.006.
73. Kim S.H., Yoon K.B., Yoon D.M. et al. (2015) Influence of Centrally Mediated Symptoms on Postoperative Pain in Osteoarthritis Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Prospective Observational Evaluation. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 15(6): E46–E53. doi.org/10.1111/papr.12311.
- 74.Kim, H. A., Park, S. Y., & Shin, K. (2022). Implications of Persistent Pain in Patients With Rheumatoid Arthritis Despite Remission Status: Data From the KOBIO Registry. *Journal of rheumatic diseases*, 29(4), 215–222. <https://doi.org/10.4078/jrd.22.0005>
- 75.Kim, Y. J., & Granstein, R. D. (2021). Roles of calcitonin gene-related peptide in the skin, and other physiological and pathophysiological functions. *Brain, behavior, & immunity - health*, 18, 100361. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100361>
- 76.Koh I.J., Kim M.S., Sohn S. et al. (2019) Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 101(1): 64–73. doi.org/10.2106/JBJS.18.00347.
- 77.Koller-Smith L, Mehdi AM, March L, Tooth L, Mishra GD, Thomas R. (2022) Rheumatoid arthritis is a preventable disease: 11 ways to reduce your patients' risk. *Internal Medicine Journal*;52:711–6.
- 78.Kondo, N., Kuroda, T., & Kobayashi, D. (2021). Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *International journal of molecular sciences*, 22(20), 10922. <https://doi.org/10.3390/ijms222010922>

- 79.Korucu, R. U., Karadağ, A., Taş, A., Özmen, E., Hayta, E., & Siliğ, Y. (2020). Serum Calcitonin Gene-Related Peptide and Receptor Protein Levels in Patients With Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Archives of rheumatology*, 35(4), 463–467.
<https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7783>
- 80.Krijbolder, D. I., Wouters, F., van Mulligen, E., & van der Helm-van Mil, A. H. M. (2022). Morning stiffness precedes the development of rheumatoid arthritis and associates with systemic and subclinical joint inflammation in arthralgia patients. *Rheumatology (Oxford, England)*, 61(5), 2113–2118.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab651>
- 81.Kwon E-J., Ju J.H. Impact of posttranslational modification in pathogenesis of rheumatoid arthritis: focusing on citrullination, carbamylation, and acetylation // *Int J Mol Sci*. 2021. 22(19). P. 10576.
- 82.Lee Y.C., Bingham C.O., Edwards R.R. et al. (2018) Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care & Research*, 70(2): 197–204. doi:10.1002/acr.23266.
- 83.Lee, Ella & Tsang, Cynthia & Gutiérrez Pérez, Martha & Abouzari, Mehdi & Djalilian, Hamid. (2025). Calcitonin gene-related peptide-induced central sensitization: A hypothesis for long COVID symptoms. *Medical Hypotheses*. 195. 111570. 10.1016/j.mehy.2025.111570.
- 84.Lee, Y. C., Cui, J., Lu, B., Frits, M. L., Iannaccone, C. K., Shadick, N. A., Weinblatt, M. E., & Solomon, D. H. (2011). Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis research & therapy*, 13(3), R83. <https://doi.org/10.1186/ar3353>
- 85.Lee, Y. C., Frits, M. L., Iannaccone, C. K., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., Williams, D. A., & Cui, J. (2014). Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis &*

- rheumatology (Hoboken, N.J.), 66(8), 2006–2014.
<https://doi.org/10.1002/art.38682>
- 86.Li, Y., Guo, R., Oduro, P. K., Sun, T., Chen, H., Yi, Y., Zeng, W., Wang, Q., Leng, L., Yang, L., & Zhang, J. (2022). The Relationship Between Porphyromonas Gingivalis and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 956417. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.956417>
 - 87.Lomholt, S., A. Nielsen, M., P. Aspari, M., B. Jørgensen, P., P. Croft, A., Buckley, C., & W. Kragstrup, T. (2021). Fibroblast-Like Synovial Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.99240
 - 88.Maisha, J. A., El-Gabalawy, H. S., & O'Neil, L. J. (2023). Modifiable risk factors linked to the development of rheumatoid arthritis: evidence, immunological mechanisms and prevention. *Frontiers in immunology*, 14, 1221125. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1221125>
 - 89.Maleitzke, T., Hildebrandt, A., Weber, J., Dietrich, T., Appelt, J., Jahn, D., Zocholl, D., Baranowsky, A., Duda, G. N., Tsitsilonis, S., & Keller, J. (2021). Proinflammatory and bone protective role of calcitonin gene-related peptide alpha in collagen antibody-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(4), 1996–2009. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa711>
 - 90.Marek-Jozefowicz, L., Nedoszytko, B., Grochocka, M., Żmijewski, M. A., Czajkowski, R., Cubala, W. J., & Slominski, A. T. (2023). Molecular Mechanisms of Neurogenic Inflammation of the Skin. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 5001. <https://doi.org/10.3390/ijms24055001>
 - 91.Mathias, K., Amarnani, A., Pal, N., Karri, J., Arkfeld, D., Hagedorn, J. M., & Abd-Elseyed, A. (2021). Chronic Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Current pain and headache reports*, 25(9)
 - 92.Mattila, K., Buttgereit, F., & Tuominen, R. (2014). Impact of morning stiffness on working behaviour and performance in people with rheumatoid

- arthritis. *Rheumatology international*, 34(12), 1751–1758.
<https://doi.org/10.1007/s00296-014-3040-0>
93. Mayer T.G., Neblett R., Cohen H. et al. (2012) The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 12(4): 276–285. doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x.
94. McWilliams, D. F., Rahman, S., James, R. J. E., Ferguson, E., Kiely, P. D. W., Young, A., & Walsh, D. A. (2019). Disease activity flares and pain flares in an early rheumatoid arthritis inception cohort; characteristics, antecedents and sequelae. *BMC rheumatology*, 3, 49. <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0100-9>
95. Meert, L., Smeets, R.J.E.M., Baert, I. et al. Treatment of Central Sensitization in Patients With Rheumatoid Arthritis: a Narrative Overview. *Curr Treat Options in Rheum* 5, 179–189 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40674-019-00125-x>
96. Meeus, M., Vervisch, S., De Clerck, L. S., Moorkens, G., Hans, G., & Nijs, J. (2012). Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 41(4), 556–567. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.08.001>
97. Mengi, G., Aydoğmuş, H., Özyemişçi Taşkiran, Ö., Göğüş, F., & Beyazova, M. (2024). Is it possible to objectively determine morning stiffness in rheumatoid arthritis?. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*, 70(2), 180–187. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2024.12219>
98. Mesci, N., Mesci, E., Kandemir, E. U., Kulcu, D. G., & Celik, T. (2024). Impact of central sensitization on clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Northern clinics of Istanbul*, 11(2), 140–146. <https://doi.org/10.14744/nci.2023.81231>
99. Mohammed RH, Bhutta BS. Hand and Wrist Rheumatoid Arthritis. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560890/>

100. Mole EN, Tarassi A, Tzioufas A, et al, AB0697 Impact of HLA-DRB1 shared epitope, smoking and A-CCPS on erosive rheumatoid arthritis in greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:1639.
101. Moshayedi, S., Tasorian, B., & Almasi-Hashiani, A. (2022). The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), 15844. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20016-x>
102. Motyl, G., Krupka, W. M., & Maślińska, M. (2024). The problem of residual pain in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Reumatologia*, 62(3), 176–186. <https://doi.org/10.5114/reum/189779>
103. Neblett, R., Cohen, H., Choi, Y., Hartzell, M. M., Williams, M., Mayer, T. G., & Gatchel, R. J. (2013). The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The journal of pain*, 14(5), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>
104. Neblett, R., Hartzell, M. M., Mayer, T. G., Cohen, H., & Gatchel, R. J. (2017). Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 17(2), 166–175. <https://doi.org/10.1111/papr.12440>
105. Neychev D, Sbirkova T, Ivanovska M, Raycheva R, Murdjeva M, Atanasov D (2020) Correlation between CGRP Levels and the Neuropathic and Inflammatory Component of Postoperative Pain. *Folia Medica* 62(2): 365-371. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e46533>
106. Nieto, F. R., Clark, A. K., Grist, J., Chapman, V., & Malcangio, M. (2015). Calcitonin gene-related peptide-expressing sensory neurons and spinal microglial reactivity contribute to pain states in collagen-induced arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 67(6), 1668–1677. <https://doi.org/10.1002/art.39082>

107. Nijs J., Lahousse A., Kapreli E. et al. (2021) Nociplastic Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *Journal of clinical medicine*, 10(15): 3203. doi.org/10.3390/jcm10153203.
108. Nijs, J., George, S. Z., Clauw, D. J., Fernández-de-Las-Peñas, C., Kosek, E., Ickmans, K., Fernández-Carnero, J., Polli, A., Kapreli, E., Huysmans, E., Cuesta-Vargas, A. I., Mani, R., Lundberg, M., Leysen, L., Rice, D., Sterling, M., & Curatolo, M. (2021). Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet. Rheumatology*, 3(5), e383–e392. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00032-1)
109. Nijs, J., Goubert, D., & Ickmans, K. (2016). Recognition and Treatment of Central Sensitization in Chronic Pain Patients: Not Limited to Specialized Care. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 46(12), 1024–1028. <https://doi.org/10.2519/jospt.2016.0612>
110. Nijs, J., Leysen, L., Vanlauwe, J., Logghe, T., Ickmans, K., Polli, A., Malfliet, A., Coppieters, I., & Huysmans, E. (2019). Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change?. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(16), 1961–1970. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1647166>
111. Nijs, J., Malfliet, A., & Nishigami, T. (2023). Nociplastic pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Brazilian journal of physical therapy*, 27(3), 100518. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2023.100518>
112. Noda K., Saitou M., Matsushita T. et al. (2022) How do central sensitisation features affect symptoms among patients with rheumatoid arthritis? Analysis of pain descriptors and the effect of central sensitivity syndrome on patient and evaluator global assessments. *Clinical and experimental rheumatology*, 40(11): 2119–2124. doi.org/10.55563/clinexprheumatol/nyxvyu.
113. Noh, A. S. M., & Ismail, C. A. N. (2020). A Review on Chronic Pain in Rheumatoid Arthritis: A Focus on Activation of NR2B Subunit of N-Methyl-D-

- Aspartate Receptors. The Malaysian journal of medical sciences : MJMS, 27(1), 6–21. <https://doi.org/10.21315/mjms2020.27.1.2>
114. Nygaard G., Firestein G.S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes // Nat Rev Rheumatol. 2020. 16(6). P. 316-333.
 115. Nygaard, M. A. M., & Huizinga, T. W. J. (2020). An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. Journal of autoimmunity, 110, 102392. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102392>
 116. Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Yoshida, S., Graham, R. R., Manoharan, A., Ortmann, W., Bhangale, T., Denny, J. C., Carroll, R. J., Eyler, A. E., Greenberg, J. D., Kremer, J. M., Pappas, D. A., ... Plenge, R. M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature, 506(7488), 376–381. <https://doi.org/10.1038/nature12873>
 117. O'Neil, L. J., Alpízar-Rodríguez, D., & Deane, K. D. (2024). Rheumatoid Arthritis: The Continuum of Disease and Strategies for Prediction, Early Intervention, and Prevention. The Journal of rheumatology, 51(4), 337–349. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-0334>
 118. Orange, D. E., Blachere, N. E., DiCarlo, E. F., Mirza, S., Pannellini, T., Jiang, C. S., Frank, M. O., Parveen, S., Figgie, M. P., Gravallesse, E. M., Bykerk, V. P., Orbai, A. M., Mackie, S. L., & Goodman, S. M. (2020). Rheumatoid Arthritis Morning Stiffness Is Associated With Synovial Fibrin and Neutrophils. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.), 72(4), 557–564. <https://doi.org/10.1002/art.41141>
 119. Otsa, K., Tammaru, M., Vorobjov, S., Esko, M., Pärsik, E., & Lang, K. (2013). The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database. Rheumatology international, 33(4), 955–958. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2473-6>

120. Parlindungan, F., Hidayat, R., Ariane, A., & Shatri, H. (2023). Association between Proinflammatory Cytokines and Anxiety and Depression Symptoms in Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-sectional Study. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*, 19, e174501792304261. <https://doi.org/10.2174/17450179-v19-e230510-2022-34>
121. Pressman A.J., Peterlin B.L., Tompkins D.A. et al. (2017) Pain catastrophizing may moderate the association between pain and secondary hyperalgesia. *Journal of applied biobehavioral research*, 22(1): e12096. doi.org/10.1111/jabr.12096.
122. Radawski, C., Genovese, M. C., Hauber, B., Nowell, W. B., Hollis, K., Gaich, C. L., DeLozier, A. M., Gavigan, K., Reynolds, M., Cardoso, A., & Curtis, J. R. (2019). Patient Perceptions of Unmet Medical Need in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey in the USA. *Rheumatology and therapy*, 6(3), 461–471. <https://doi.org/10.1007/s40744-019-00168-5>
123. Radner, H., Neogi, T., Smolen, J. S., & Aletaha, D. (2014). Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(1), 114–123. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203284>
124. Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
125. Rao D.A., Gurish M.F., Marshall J.L. et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis // *Nature*. 2017. 542(7639). P. 110-114.
126. Raza, K., Holers, V. M., & Gerlag, D. (2019). Nomenclature for the Phases of the Development of Rheumatoid Arthritis. *Clinical therapeutics*, 41(7), 1279–1285. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.013>
127. Rohitas Deshmukh (2023) Rheumatoid arthritis: Pathophysiology, current therapeutic strategies and recent advances in targeted drug delivery system,

- Materials Today Communications, Volume 35: 105877. ISSN 2352-4928, doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105877.
128. Rossini, M., Rossi, E., Bernardi, D., Viapiana, O., Gatti, D., Idolazzi, L., Caimmi, C., Derosa, M., & Adami, S. (2014). Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatology international*, 34(5), 659–664. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-2974-6>
 129. Rus, A., López-Sánchez, J. A., García-Ríos, M. C., Tapia-Haro, R. M., Casas-Barragán, A., Correa-Rodríguez, M., & Aguilar-Ferrándiz, M. E. (2023). Calcitonin Gene-Related Peptide, Vascular Endothelial Growth Factor, and Clinical Manifestations in Women With Fibromyalgia. *Nursing research*, 72(1), E1–E7. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000622>
 130. Salaffi F., Giacobazzi G., Di Carlo M. (2018) Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets-A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain research & management*, 2018: 8564215. doi.org/10.1155/2018/8564215.
 131. Salaffi, F., Carotti, M., Farah, S., Ceccarelli, L., Giovagnoni, A., & Di Carlo, M. (2022). Early response to JAK inhibitors on central sensitization and pain catastrophizing in patients with active rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, 30(3), 1119–1128. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00995-z>
 132. Sánchez-Flórez, J. C., Seija-Butnaru, D., Valero, E. G., Acosta, C. D. P. A., & Amaya, S. (2021). Pain Management Strategies in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 35(4), 291–299. <https://doi.org/10.1080/15360288.2021.1973647>
 133. Santiago V. (2022) Painful Truth: The Need to Re-Center Chronic Pain on the Functional Role of Pain. *Journal of pain research*, 15: 497–512. doi.org/10.2147/JPR.S347780

134. Santo R.C.D.E., Baker J.F., Dos Santos L.P. et al. (2023) Changes in physical function over time in rheumatoid arthritis patients: A cohort study. *PloS one*, 18(1): e0280846. doi.org/10.1371/journal.pone.0280846.
135. Sarzi-Puttini, P., Pellegrino, G., Giorgi, V., Bongiovanni, S. F., Varrassi, G., Di Lascio, S., Fornasari, D., Sirotti, S., Di Carlo, M., & Salaffi, F. (2024). "Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis - How to differentiate it?". *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 38(1), 101970. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.101970>
136. Sarzi-Puttini, P., Zen, M., Arru, F., Giorgi, V., & Choy, E. A. (2023). Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem?. *Autoimmunity reviews*, 22(11), 103423. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103423>
137. Şaş S., Cengiz G., Kaplan H. (2023) The effect of central sensitization on disease activity measures, quality of life and clinical parameters in axial spondyloarthritis: a cross-sectional study. *Journal of rheumatic diseases*, 30(3): 176–184. doi.org/10.4078/jrd.2023.0009.
138. Sato J, Segami N, Kaneyama K, Yoshimura H, Fujimura K, Yoshitake Y (2004) Relationship of calcitonin gene-related peptide in synovial tissues and temporomandibular joint pain in humans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98:533–540
139. Schelin M., Westerlind H., Lindqvist J. et al. (2021). Widespread non-joint pain in early rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 50(4): 271–279. doi.org/10.1080/03009742.2020.1846778.
140. Scherer, H. U., van der Woude, D., & Toes, R. E. M. (2022). From risk to chronicity: evolution of autoreactive B cell and antibody responses in rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 18(7), 371–383. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00786-4>
141. Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia and analgesia*, 126(5), 1763–1768.

142. Schou, W. S., Ashina, S., Amin, F. M., Goadsby, P. J., & Ashina, M. (2017). Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *The journal of headache and pain*, 18(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0741-2>
143. Scott, I. C., Ibrahim, F., Panayi, G., Cope, A. P., Garrood, T., Vincent, A., Scott, D. L., Kirkham, B., & TITRATE Programme Investigators (2019). The frequency of remission and low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, and their ability to identify people with low disability and normal quality of life. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 49(1), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.12.006>
144. Seki, K., Imagama, T., Seki, T., Okazaki, T., & Sakai, T. (2024). Central sensitivity syndrome affects the disease activity index and treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 27(4), e15159. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15159>
145. Shipley M. (2018) Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome. *Medicine*, 46(4): 252–255. doi:10.1016/j.mpmed.2018.01.009.
146. Silva-Fernández, L., Macía-Villa, C., Seoane-Mato, D., Cortés-Verdú, R., Romero-Pérez, A., Quevedo-Vila, V., Fábregas-Canales, D., Antón-Pagés, F., Añez, G., Brandy, A., Martínez-Dubois, C., Rubio-Muñoz, P., Sánchez-Piedra, C., Díaz-González, F., & Bustabad-Reyes, S. (2020). The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Scientific reports*, 10(1), 21551. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76511-6>
147. Singh, H., Arora, S., Tanwar, V., Kalra, A., Sukhija, G., & Govil, N. (2019). The Validity and Sensitivity of Rheumatoid Arthritis Pain Scale on a Different Ethnic Group From Indian Rheumatoid Arthritis Patients. *Archives of rheumatology*, 35(1), 90–96. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2020.7348>
148. Smolen, J. S., Aletaha, D., & Redlich, K. (2012). The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data?. *Nature reviews. Rheumatology*, 8(4), 235–243. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.23>

149. Smolen, J. S., Aletaha, D., Barton, A., Burmester, G. R., Emery, P., Firestein, G. S., Kavanaugh, A., McInnes, I. B., Solomon, D. H., Strand, V., & Yamamoto, K. (2018). Rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
150. Sokka, T., Kautiainen, H., Pincus, T., Verstappen, S. M., Aggarwal, A., Alten, R., Andersone, D., Badsha, H., Baecklund, E., Belmonte, M., Craig-Müller, J., da Mota, L. M., Dimic, A., Fathi, N. A., Ferraccioli, G., Fukuda, W., Géher, P., Gogus, F., Hajjaj-Hassouni, N., Hamoud, H., ... QUEST-RA (2010). Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*, 12(2), R42. <https://doi.org/10.1186/ar2951>
151. Sparks J.A. Rheumatoid Arthritis // *Ann Intern Med*. 2019. 170(1). P. ITC1-ITC16.
152. Stanislavchuk, M., Bombela, V. (2024). Assessment of the central sensitization by the central sensitization inventory in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83 (Suppl 1), 1309.
153. Stanislavchuk, M., Shapoval, I., Bombela, V., Shvets, L., Perebetiuk, L., Kulchytska, O. (2024). Prevalence of central sensitization in patients with axial spondyloarthritis: influence on quality of life and potential risk of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83 (Suppl 1), 1301 - 1302.
154. Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1-2), 165–175. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00432-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00432-2)
155. Steen Pettersen P., Neogi T., Magnusson K. et al. (2022) Associations between joint pathologies and central sensitization in persons with hand osteoarthritis: results

- from the Nor-Hand study. *Rheumatology* (Oxford, England), 61(6): 2316–2324. doi.org/10.1093/rheumatology/keab708.
156. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:74-80.
 157. Suzuki, K., Haruyama, Y., Kobashi, G., Sairenchi, T., Uchiyama, K., Yamaguchi, S., & Hirata, K. (2021). Central Sensitization in Neurological, Psychiatric, and Pain Disorders: A Multicenter Case-Controlled Study. *Pain research & management*, 2021, 6656917. <https://doi.org/10.1155/2021/6656917>
 158. Taams L.S. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: trials and tribulations // *J Exp Med*. 2020. 217(3). P. e20192048
 159. Taber, K.S. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Res Sci Educ* 48, 1273–1296 (2018).
 160. Tański, W., Dudek, K., & Adamowski, T. (2022). Work Ability and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *International journal of environmental research and public health*, 19(20), 13260. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013260>
 161. Taylor P.C. (2023) Pain in the joints and beyond; the challenge of rheumatoid arthritis. *The Lancet. Rheumatology*, 5(6): e351–e360. doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00094-2.
 162. Tizaoui, K., Shin, J. I., Jeong, G. H., Yang, J. W., Park, S., Kim, J. H., Hwang, S. Y., Park, S. J., Koyanagi, A., & Smith, L. (2022). Genetic Polymorphism of PTPN22 in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 58(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/medicina58081034>
 163. Tornero Molina, J., Hernández-Cruz, B., & Corominas, H. (2023). Initial Treatment with Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical medicine*, 13(1), 48. <https://doi.org/10.3390/jcm13010048>
 164. Trouvin, A. P., Attal, N., & Perrot, S. (2022). Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic

- review. *Joint bone spine*, 89(5), 105399.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105399>
165. Uke, P., Maharaj, A., & Adebajo, A. (2025). A review on the epidemiology of rheumatoid arthritis: An update and trends from current literature. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 39(1), 102036.
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2025.102036>
166. van Delft, M. A. M., & Huizinga, T. W. J. (2020). An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, 110, 102392.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102392>
167. van Groen, M. M., ten Klooster, P. M., Taal, E., van de Laar, M. A., & Glas, C. A. (2010). Application of the health assessment questionnaire disability index to various rheumatic diseases. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 19(9), 1255–1263.
<https://doi.org/10.1007/s11136-010-9690-9>
168. van Riel, P. L., & Renskers, L. (2016). The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 34(5 Suppl 101), S40–S44.
169. Vanderwall A.G., Milligan E.D. (2019) Cytokines in Pain: Harnessing Endogenous Anti-Inflammatory Signaling for Improved Pain Management. *Frontiers in immunology*, 10: 3009. doi.org/10.3389/fimmu.2019.03009.
170. Varrassi, G., Alon, E., Bagnasco, M., Lanata, L., Mayoral-Rojals, V., Paladini, A., Pergolizzi, J. V., Perrot, S., Scarpignato, C., & Tölle, T. (2019). Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Advances in therapy*, 36(10), 2618–2637.
<https://doi.org/10.1007/s12325-019-01053-x>
171. Velasco, E., Flores-Cortés, M., Guerra-Armas, J., Flix-Díez, L., Gurdiel-Álvarez, F., Donado-Bermejo, A., van den Broeke, E. N., Pérez-Cervera, L., &

- Delicado-Miralles, M. (2024). Is chronic pain caused by central sensitization? A review and critical point of view. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 167, 105886. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105886>
172. Venetsanopoulou, A. I., Alamanos, Y., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2023). Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterranean journal of rheumatology*, 34(4), 404–413. <https://doi.org/10.31138/mjr.301223.eaf>
 173. Vergne-Salle, P., Pouplin, S., Trouvin, A. P., Bera-Louville, A., Soubrier, M., Richez, C., Javier, R. M., Perrot, S., & Bertin, P. (2020). The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *European journal of pain* (London, England), 24(10), 1979–1989. <https://doi.org/10.1002/ejp.1651>
 174. Volcheck, M. M., Graham, S. M., Fleming, K. C., Mohabbat, A. B., & Luedtke, C. A. (2023). Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 90(4), 245–254. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22019>
 175. Walsh, D. A., Mapp, P. I., & Kelly, S. (2015). Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation. *British journal of clinical pharmacology*, 80(5), 965–978. <https://doi.org/10.1111/bcp.12669>
 176. Walsh, M. C., & Choi, Y. (2021). Regulation of T cell-associated tissues and T cell activation by RANKL-RANK-OPG. *Journal of bone and mineral metabolism*, 39(1), 54–63. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01178-y>
 177. Wang, Y., Liu, P., Li, Z., Wu, S., Long, M., Li, Y., Jiao, J., & Xie, Z. (2025). Quality of life, pain, depression, fatigue and sleep in patients with remission or mild fibromyalgia: a comparison with remission or low disease activity rheumatoid arthritis and healthy controls. *BMC musculoskeletal disorders*, 26(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12891-025-08323-6>

178. Westland, H., Kuiper, S., van den Bovenkamp, C., Blaas, E., & Jaarsma, T. (2024). How do patients with rheumatoid arthritis perceive their self-care and self-care support? A mixed-method study. *Journal of advanced nursing*, 80(10), 4310–4322. <https://doi.org/10.1111/jan.16103>
179. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
180. Woolf C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
181. Wu F., Gao J., Kang J. et al. B cells in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and treatment prospects // *Front in Immunol*. 2021. 12. P. 750753.
182. Wu, D., Luo, Y., Li, T., Zhao, X., Lv, T., Fang, G., Ou, P., Li, H., Luo, X., Huang, A., & Pang, Y. (2022). Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Frontiers in immunology*, 13, 1051082. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051082>
183. Wysocki, T., Olesińska, M., & Paradowska-Gorycka, A. (2020). Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis-From Research to Clinical Practice. *Cells*, 9(5), 1127. <https://doi.org/10.3390/cells9051127>
184. Ye, D., Mao, Y., Xu, Y., Xu, X., Xie, Z., & Wen, C. (2021). Lifestyle factors associated with incidence of rheumatoid arthritis in US adults: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey database and meta-analysis. *BMJ open*, 11(1), e038137. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038137>
185. Yevgi, R., Laloğlu, E., & Bilge, N. (2023). High plasma calcitonin gene-related peptide and serum pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide levels in patients with neuropathic pain. *Revue neurologique*, 179(4), 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.10.005>

186. Zeng L., Yang K., Zhang T. et al. Research progress of single-cell transcriptome sequencing in autoimmune diseases and autoinflammatory disease: a review // *J Autoimmun.* 2022. 133. P. 102919.
187. Zhang, A., & Lee, Y. C. (2018). Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Current osteoporosis reports*, 16(5), 603–610. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0473-5>
188. Zhang, X., Su, R., Wang, H., Wu, R., Fan, Y., Bin, Z., Gao, C., & Wang, C. (2024). The promise of Synovial Joint-on-a-Chip in rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*, 15, 1408501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1408501>,
189. Zhao, S. S., Nikiphorou, E., Young, A., & Kiely, P. D. W. (2022). Large joints are progressively involved in rheumatoid arthritis irrespective of rheumatoid factor status-results from the early rheumatoid arthritis study. *Rheumatology international*, 42(4), 621–629. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04931-2>
190. Zhuo, J., Xia, Q., Sharma, N. et al. The Role of Shared Epitope in Rheumatoid Arthritis Prognosis in Relation to Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity. *Rheumatol Ther* 9, 637–647 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40744-022-00427-y>
191. Ziarko, M., Siemiątkowska, K., Sieński, M., Samborski, W., Samborska, J., & Mojs, E. (2019). Mental Health and Rheumatoid Arthritis: Toward Understanding the Emotional Status of People with Chronic Disease. *BioMed research international*, 2019, 1473925. <https://doi.org/10.1155/2019/1473925>
192. Zlatković-Švenda, M. I., Stojanović, R. M., B Šipetić-Grujičić, S., & Guillemin, F. (2014). Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. *Rheumatology international*, 34(5), 649–658. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2897-7>
193. Zolio, L., Lim, K. Y., McKenzie, J. E., Yan, M. K., Estee, M., Hussain, S. M., Cicuttini, F., & Wluka, A. (2021). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 29(8), 1096–1116. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.03.021>

194. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2025). Якість життя у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з центральною сенситизацією. Сімейна Медицина. Європейські практики, (1), 64–69.
195. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2021). Крос-культуральна адаптація, валідація та апробація україномовної версії опитувальника Central Sensitization Inventory (CSI) у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал, 3 (85), 76-77
196. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2023). Оцінка вираженості центральної сенситизації за допомогою Central Sensitization Inventory у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал, 3 (93), 47.
197. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2024). Клінічне значення центральної сенситизації у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал, 4 (98), 24-29.
198. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2025). Роль пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну у хворих на РА за наявності центральної сенситизації. Матеріали XXII Міжнародної науково-практичної студентської конференції «Uzhhorod Medical Students Conference», 86.
199. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2022). Функціональний статус хворих на ревматоїдний артрит за наявності центральної сенситизації. Український ревматологічний журнал, 3 (89), 2
200. Бомбела, В.О., Шаповал, І.І., Швець, Л.В., Перебетюк, Л.С., Андрушко, І.І., Станіславчук, М.А. (2023). Центральна сенситизація при ревматичних захворюваннях. Український ревматологічний журнал, 4 (94), 41-46.
201. М. А. Станіславчук, В. О. Бомбела, Ю. Л. Шкарівський. «Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) у хворих на

- ревматоїдний артрит». Львівський клінічний вісник № 1 (37) – 2 (38) 2022.
doi.org/10.25040/lkv2022.01-02.021
202. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «ревматоїдний артрит» (2015). Український ревматологічний журнал, 59 (1), 9-27.
203. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит». Наказ МОЗ України №263 від 11.04.2014
204. Хімюн, Л. В., Яценко, О. Б., & Данилюк, С. В. (2016). Тактика ведення хворих на ревматоїдний артрит лікарем загальної практики–сімейним лікарем. Сімейна Медицина, (2(64), 6–16.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Станіславчук, М.А., Бомбела, В.О., Шкарівський, Ю.Л. (2022). Переклад, крос-культуральна адаптація і валідизація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит. Львівський клінічний вісник, 1(37) – 2(38), 21-27. (Фахове видання України).
Станіславчук М.А. – приймав участь в організації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.
Шкарівський Ю.Л. – приймала участь в візуалізації даних дослідження.
2. Бомбела, В.О., Шаповал, І.І., Швець, Л.В., Перебетюк, Л.С., Андрушко, І.І., Станіславчук, М.А. (2023). Центральна сенситизація при ревматичних захворюваннях. Український ревматологічний журнал, 4 (94), 41-46. (Фахове видання України).
Шаповал І.І. – приймала участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.
Швець Л.В. – приймала участь в адмініструванні проекту.
Перебетюк Л.С. – приймала участь в аналізі даних дослідження .
Андрушко І.І. – приймала участь в організації методології дослідження.
Станіславчук М.А. – приймав участь в організації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.
3. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2024). Клінічне значення центральної сенситизації у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал, 4 (98), 24-29. (Фахове видання України).
Станіславчук М.А. – приймав участь в організації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.

4. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2025). Якість життя у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з центральною сенситизацією. Сімейна Медицина. Європейські практики, (1), 64–69. (Фахове видання України).
Станіславчук М.А. – приймав участь в організації дослідження, адмініструванні проекту, написанні плану дослідження.
5. Bombela, V., Neblett, R., Stanislavchuk, M., Smiianov, V., & Smiianova, O. (2025). The effectiveness of rheumatoid arthritis treatment is negatively associated with signs of central sensitization. Eastern Ukrainian Medical Journal, 13(1), 149-158. (Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).
Neblett R. – автор оригінальної версії анкети CSI, приймав участь в аналізі і перевірці даних дослідження.
Stanislavchuk M. - приймав участь в організації дослідження, написанні проекту дослідження.
Smiianov V. – приймав участь в візуалізації даних дослідження.
Smiianova O. – приймала участь в перевірці та редагуванні тексту статті.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2021). Крос-культуральна адаптація, валідизація та апробація україномовної версії опитувальника Central Sensitization Inventory (CSI) у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал, 3 (85), 76-77 (Тези)
Станіславчук М.А. – приймав участь в організації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.
7. Bombela, V., Stanislavchuk, M. (2022). Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity. Annals of the Rheumatic Diseases, Volume 81 Supplement 1., 224. (Тези)

- Stanislavchuk M.* - приймав участь в адмініструванні та написанні плану дослідження.
8. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2022). Функціональний статус хворих на ревматоїдний артрит за наявності центральної сенситизації. Український ревматологічний журнал, 3 (89), 2 (Тези)
Станіславчук М.А. – приймав участь в організації дослідження, адмініструванні проекту, написанні плану дослідження.
 9. Bombela, V., Shalkovskyi, Y., Stanislavchuk, M. (2023). The relationship between the central sensitization and alexithymia in patients with rheumatoid arthritis. JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 29(4S1):p S1-S112, 88-89 (Тези)
Shalkovskyi Y. – приймав участь у валідизації та крос-культурній адаптації опитувальника TAS-20 для оцінки алекситемії та аналізі даних дослідження.
Stanislavchuk M. - приймав участь в організації дослідження, написанні проекту дослідження.
 10. В Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2023). Оцінка вираженості центральної сенситизації за допомогою Central Sensitization Inventory у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал, 3 (93), 47. (Тези)
Станіславчук М.А. – приймав участь в організації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження та редагуванні основного тексту.
 11. Bombela, V., Shapoval, I., Stanislavchuk, M. (2023). Central sensitization as a predictor of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 82 (Suppl 1), 1915. (Тези)
Shapoval I. – приймала участь в адмініструванні дослідження та перевірці отриманих даних.
Stanislavchuk M. - приймав участь в написанні проекту дослідження.
 12. Stanislavchuk, M., Shapoval, I., Bombela, V., Shvets, L., Perebetiuk, L., Kulchytska, O. (2024). Prevalence of central sensitization in patients with axial

spondyloarthritis: influence on quality of life and potential risk of fibromyalgia.

Annals of the Rheumatic Diseases, 83 (Suppl 1), 1301 - 1302 (Тези)

Stanislavchuk M. - приймав участь в адмініструванні дослідження.

Shapoval I. - приймала участь в написанні проекту дослідження.

Shvets L. – приймала участь при перевірці даних дослідження.

Perebetiuk L. - приймала участь у візуалізації даних дослідження.

Kulchytska O. - приймала участь в перевірці та редагуванні основного тексту.

13. Stanislavchuk, M., Bombela, V. (2024). Assessment of the central sensitization by the central sensitization inventory in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 83 (Suppl 1), 1309. (Тези)

Stanislavchuk M. - приймав участь в організації та написанні плану дослідження.

14. Бомбела, В.О., Станіславчук, М.А. (2025). Роль пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну у хворих на РА за наявності центральної сенситизації. Матеріали XXII Міжнародної науково-практичної студентської конференції «Uzhhorod Medical Students Conference», 86. (Тези)

Станіславчук М.А. – приймав участь в організації та складанні плану дослідження.

Апробація результатів дисертації:

- XVIII наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021. (Вінниця, 15 квітня 2021р.) – усна доповідь;
- VIII Національний конгрес ревматологів України з міжнародною участю (Київ, 26-29 жовтня, 2021р.) – усна доповідь та публікація;
- Європейський конгрес ревматологів (EULAR-2022) (Копенгаген, Данія, 1-4 червня, 2022) – постерна доповідь та публікація;

- науково-практична конференція «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022) – усна доповідь та публікація;
- Панамериканський конгрес ревматологів (PANLAR 2023) (Ріо-де-Жанейро, Бразилія, 26-29 квітня 2023) – стендова доповідь та публікація;
- Європейський конгрес ревматологів (EULAR-2023) (Мілан, Італія, 31 травня – 3 червня, 2023) - публікація;
- науково-практична конференція «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2023 з міжнародною участю» (м. Київ, 25-27 жовтня 2023) - публікація;
- Панамериканський конгрес ревматологів (PANLAR 2024) (Барранкілья, Колумбія. 10 – 13 квітня 2024) – постерна доповідь;
- Європейський конгрес ревматологів (EULAR-2024) (Відень, Австрія, 12 - 15 червня 2024) - публікація;
- науково-практична конференція «Інноваційні технології в ревматології: діагностика та лікування» (м. Київ, 20-21 березня 2025) – усна доповідь;
- XXII міжнародна науково-практична конференція «Uzhhorod Medical Students' Conference» (м. Ужгород, 9-11 квітня 2025) - публікація.



ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
Комунального некомерційного підприємства
«Вінницька обласна клінічна лікарня
імені М.І. Пирогова
Вінницької обласної Ради»
Василь СТОЙКА

“ 04 ” 04 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: застосування україномовної версії анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит.

Автор: Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л.

Установа розробник: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Джерела інформації: Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л. Переклад, крос-культуральна адаптація і валідація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит. Львівський клінічний вісник. 2022. № 1(37) – 2(38). С. 21-27.

Актуальність дослідження: Больовий синдром – один із основних інвалідизувальних чинників у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Неабияку роль у механізмах перцепції болю відіграє феномен центральної сенситизації (ЦС). Дослідження останніх років, що приділялись вивченню ЦС при ревматичних захворюваннях значно розширили розуміння механізмів хронічного болю, зокрема при РА. Встановлено, що у значної частки хворих на РА розвивається центральний компонент болю, який не завжди корелює із запальними змінами у суглобах. Це в свою чергу, зумовлює потребу до комплексного підходу щодо діагностики, лікування та подальшого контролю больового синдрому, що виходить за межі традиційної терапії нестероїдними

протизапальними препаратами (НПЗП) та базисним лікуванням. У 2012 р. Т. G. Mayer et al. створили анкету Central Sensitization Inventory (CSI), яка допомагає швидко ідентифікувати хворих, що мають симптоми, пов'язані з феноменом ЦС. Тому застосування CSI для хворих на РА є вкрай важливим аспектом щодо оцінки ЦС у таких пацієнтів та подальшого їх лікування.

Форма впровадження: анкетування.

Суть впровадження: використання результатів наукових досліджень Бомбели В.О., а саме україномовної версії анкети ЦС (Central Sensitization Inventory), у клінічній практиці лікаря-ревматолога підвищує ефективність діагностики ЦС у хворих на РА.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати (вказати, коли обговорено та затверджено впровадження на засіданні відділення (підрозділу)): Високоспеціалізований клінічний Центр ревматології, остеопорозу та біологічної терапії, дата обговорення – 28.03.2025.

Початок впровадження: 01.04.2025

Зауваження та пропозиції: відсутні.

Соціально-економічний ефект: впровадження анкети CSI у клінічну практику може суттєво знизити економічний тягар щодо діагностики хронічного болю, оптимізувати використання медичних ресурсів, підвищити ефективність лікування та покращити якість життя пацієнтів в Україні. Україномовна анкета CSI знаходиться у вільному доступі на офіційному сайті установи-розробника оригінальної версії CSI.

<https://www.pridedallas.com/questionnaires/>

Відповідальний за впровадження
завідувачка Високоспеціалізованого
клінічного Центру ревматології,
остеопорозу та біологічної терапії



Наталія ШКОЛІНА

Погоджено

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова



д.мед.н., проф. Василь ПОГОРІЛИЙ

2025 р.

Затверджую

Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи і міжнародних зв'язків
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

д.мед.н., проф. Інна АНДРУШКО

“ 22 ” 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: застосування україномовної версії анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит.

Автор: Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л.

Установа розробник: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Джерела інформації: Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л. Переклад, крос-культуральна адаптація і валідація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит. Львівський клінічний вісник. 2022. № 1(37) – 2(38). С. 21-27.

Актуальність дослідження: Больовий синдром – один із основних інвалідизувальних чинників у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Неабияку роль у механізмах перцепції болю відіграє феномен центральної сенситизації (ЦС). Дослідження останніх років, що приділялись вивченню ЦС при ревматичних захворюваннях значно розширили розуміння механізмів хронічного болю, зокрема при РА. Встановлено, що у значної частки хворих на РА розвивається центральний компонент болю, який не завжди корелює із запальними змінами у суглобах. Це в свою чергу, зумовлює потребу до комплексного підходу щодо діагностики, лікування та подальшого контролю

больового синдрому, що виходить за межі традиційної терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та базисним лікуванням. У 2012 р. Т. G. Mayer et al. створили анкету Central Sensitization Inventory (CSI), яка допомагає швидко ідентифікувати хворих, що мають симптоми, пов'язані з феноменом ЦС. Тому застосування CSI для хворих на РА є вкрай важливим аспектом щодо оцінки ЦС у таких пацієнтів та подальшого їх лікування.

Форма впровадження: анкетування.

Суть впровадження: використання результатів наукових досліджень Бомбелі В.О., а саме україномовної версії анкети ЦС (Central Sensitization Inventory), у клінічній практиці лікаря-ревматолога підвищує ефективність діагностики ЦС у хворих на РА.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати (вказати, коли обговорено та затверджено впровадження на засіданні відділення (підрозділу)): обговорено на методичній нараді кафедри внутрішньої медицини №1, 11.01.2024 року, протокол №9.

Початок впровадження: 12.01.2024

Зауваження та пропозиції: відсутні.

Соціально-економічний ефект: впровадження анкети CSI у клінічну практику може суттєво знизити економічний тягар щодо діагностики хронічного болю, оптимізувати використання медичних ресурсів, підвищити ефективність лікування та покращити якість життя пацієнтів в Україні. Україномовна анкета CSI знаходиться у вільному доступі на офіційному сайті установи-розробника оригінальної версії CSI.

<https://www.pridedallas.com/questionnaires/>

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор ЗВО



Микола СТАНІСЛАВЧУК

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Багатопрофільного медичного
центру ОНМедУ Олег ПОДУСТ



12 квітня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: застосування україномовної версії анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит.

Автор: Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л.

Установа розробник: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Джерела інформації: Станіславчук М.А., Бомбела В.О., Шкарівський Ю.Л. Переклад, крос-культуральна адаптація і валідація анкети центральної сенситизації (Central Sensitization Inventory) для хворих на ревматоїдний артрит. Львівський клінічний вісник. 2022. № 1(37) – 2(38). С. 21-27.

Актуальність дослідження: Больовий синдром – один із основних інвалідизувальних чинників у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Дослідження підтверджують неоднорідність патогенетичних механізмів виникнення болю у хворих із запальними хворобами суглобів. Неабияку роль у механізмах перцепції болю відіграє феномен центральної сенситизації (ЦС). У 2012 р. T. G. Mayer et al. створили анкету Central Sensitization Inventory (CSI), яка допомагає швидко ідентифікувати хворих, що мають симптоми, пов'язані з феноменом ЦС, однак україномовної версії цього опитувальника досі не було. Тому застосування CSI для хворих на РА є вкрай важливим аспектом щодо оцінки ЦС у таких пацієнтів та подальшого їх лікування.

Форма впровадження: анкетування.

Суть впровадження: використання результатів наукових досліджень Бомбели В.О., а саме україномовної версії анкети ЦС (Central Sensitization Inventory), у клінічній практиці лікаря-ревматолога підвищує ефективність діагностики ЦС у хворих на РА.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати (вказати, коли обговорено та затверджено впровадження на засіданні відділення (підрозділу)): в науково-практичну діяльність ревматологічного відділення БМЦ ОНМедУ, впровадження обговорено та затверджено на засіданні ревматологічного відділення БМЦ ОНМедУ 22.04.2024.

Початок впровадження: 23.04.2024.

Зауваження та пропозиції: відсутні.

Соціально-економічний ефект: впровадження анкети CSI у клінічну практику може суттєво знизити економічний тягар щодо діагностики хронічного болю, оптимізувати використання медичних ресурсів, підвищити ефективність лікування та покращити якість життя пацієнтів в Україні. Україномовна анкета CSI знаходиться у вільному доступі на офіційному сайті установи-розробника оригінальної версії CSI.
<https://www.pridedallas.com/questionnaires/>

Відповідальний за впровадження

Завідувачка ревматологічного відділення
БМЦ ОНМедУ



Лідія ЗАКАТОВА