

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-10

УДК: [616.72-002.77+616.74-009.7]:57.083.3-055.2

## ДОБОВА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ

Перебетюк Л.С., Мороз Л.В., Шевчук С.В., Сегеда Ю.С., Штатько О.І.

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

Відповідальний за листування:  
e-mail: perebetyuk812@ukr.net

Статтю отримано 02 вересня 2019 р.; прийнято до друку 31 жовтня 2019 р.

**Анотація.** *Порушення регуляції циркадних ритмів вважають чинником розвитку суглобових захворювань. У хворих на ревматоїдний артрит (РА) розлади нейрогуморальної регуляції циркадних ритмів є чинником підвищеної продукції прозапальних цитокінів в суглобових тканинах. У 30% хворих на РА виявляється супутня фіброміалгія (ФМ), за якої можуть поглиблюватись розлади циркадної регуляції. Циркадні особливості продукції медіаторів болю та запалення у хворих на РА за коморбідної фіброміалгії (ФМ) не з'ясовані. Метою роботи було дослідити добову варіабельність рівня інтерлейкіну-1 $\beta$  в сироватці крові у хворих на РА залежно від коморбідності з ФМ. Обстежено 49 хворих на ревматоїдний артрит (РА) (100% жінки) віком 46,8 (39-53) років, з помірною та високою активністю захворювання (DAS28>3,2), з них 21 (42,9%) хворих з супутньою фіброміалгією (ФМ). Діагноз РА встановлювали за критеріями ACR/EULAR (2010), діагноз ФМ - за критеріями тACR 2010. Збір крові для досліджень проводили двічі на добу (о 08-00 та о 20-00), рівень ІЛ-1 $\beta$  у плазмі крові визначали імуноферментним методом. Дослідження проведені згідно біоетичних норм. Статистичну обробку результатів проводили у пакеті SPSS Statistics 22.0. Встановлено, що у хворих на РА реєструються циркадні коливання рівня ІЛ-1 $\beta$  у плазмі крові. Рівні ІЛ-1 $\beta$  (о 08-00) вранці є вищими (в 1,2-1,3 рази), ніж ввечері (о 20-00). За наявності коморбідної ФМ у хворих на РА реєструється більш значне підвищення вечірнього та середньодобового рівня ІЛ-1 $\beta$  (в 1,3-1,6 рази), ніж у хворих на РА без ФМ. Добові коливання рівня ІЛ-1 $\beta$  корелюють з активністю РА та шкалою фіброміалгічності. Таким чином, у хворих на РА виявляються розлади циркадної продукції прозапального ІЛ-1 $\beta$ , які поглиблюються за умов ФМ. Підвищення вечірньої продукції ІЛ-1 $\beta$  корелює з індексом поширеності болю у хворих на РА з ФМ. Таким чином, розлади циркадної продукції ІЛ-1 $\beta$  у хворих на РА можуть бути інтегровані в механізми центральної сенситизації та розвиток ФМ.*

**Ключові слова:** *ревматоїдний артрит, фіброміалгія, циркадні ритми, інтерлейкін-1 $\beta$ .*

### Вступ

Порушення регуляції циркадних ритмів як патогенетичного чинника розвитку суглобових захворювань привертають велику увагу [7, 12]. Встановлено, що у хворих на ревматоїдний артрит (РА) змінюється вектор нейрогуморальної регуляції циркадних ритмів, що у першу чергу зумовлено підвищенням інтенсивності та тривалості нічної секреції гормону шишкоподібної залози мелатоніну та зниженням нічної секреції кортизолу [4]. Розлади циркадного вектору мелатонін/кортизол у хворих на РА вважають чинником підвищеної продукції прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну-6) в суглобових тканинах, що асоціюється з підвищенням виразності ранкової скутості, збільшенням кількості чутливих та набряклих суглобів [5, 10]. Циркадні розлади продукції мелатоніну, кортизолу, цитокінів у хворих на РА асоціюється з підвищенням больового синдрому та зниженням ефективності лікування [4]. Приблизно у 30% хворих на РА виявляють симптоми фіброміалгії (ФМ) - патологічного стану, розвиток якого пов'язують в феноменом центральної сенситизації [8, 11]. В окремих дослідженнях було показано, що за ФМ виявляються розлади продукції мелатоніну [1, 6], однак їх характер і досі залишається дискусійним.

Інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) є визнаним чинником формування суглобового больового та запального синдрому у хворих на РА [12]. В експериментальних роботах показано, що для ІЛ-1 $\beta$  характерна добова варіабельність

експресії в окремих структурах головного мозку, які відповідають за регуляцію циркадних ритмів [3], виявлений зв'язок між порушеннями сну та експресією рецепторів ІЛ-1 $\beta$  [2]. У здорових осіб виявлені значні добові коливання рівня ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові [13], які асоціюються з психоемоційними розладами [9].

*Мета* - дослідити добову варіабельність рівня інтерлейкіну-1 $\beta$  в сироватці крові у хворих на РА залежно від коморбідності з ФМ.

### Матеріали та методи

Обстежено 49 хворих на РА (100% жінки) віком 46,8 (39-53) років, в тому числі 21 (42,9%) хворих з супутньою ФМ (табл. 1). Дослідження було проведено за принципом випадок-контроль. В групу контролю було включено 17 практично здорових жінок віком 45 (34-49) років, з відсутністю скарг на хронічний біль упродовж останніх 3-х місяців, скарг з боку внутрішніх органів та патологічних змін при фізикальному та лабораторному обстеженні.

Дослідження було проведено із дотриманням біоетичних норм згідно Гельсінської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", затвердженою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі, 1964) із подальшими переглядами, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977),

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика хворих на РА (n=49).

Характеристика	Хворі на РА			Група контролю, n=17
	загальна група, n=49	без ФМ, n=28	РА + ФМ, n=21	
Жінки	49 (100 %)	28 (100 %)	21 (100 %)	17 (100 %)
Вік, роки	46,8 [39; 53]	48 [41; 53]	45,2 [36; 53]	45,0 [34; 49]
Тривалість, міс.	72 [48; 120]	84 [45; 120]	72 [48; 120]	-
Серо (+) РФ	33 (67,3%)	19 (67,9 %)	14 (66,7 %)	-
Серо (+) АЦЦП	36 (73,5%)	21 (75,0 %)	15 (71,4%)	-
Рентген ст. II - III	39 (79,6%)	23 (82,1 %)	16 (84,2 %)	-
ПФС II	40 (81,6%)	24 (85,7 %)	16 (84,2 %)	-
DAS28-ШОЕ	5,28 [5,0; 5,6]	5,3 [5,0; 5,6]	5,4 [4,9; 5,7]	-
DAS28 > 5,1	26 (53,1%)	15 (53,6 %)	11 (52,4 %)	-
HAQ	1,62 [1,34; 1,9]	1,51 [1,3; 1,88]	1,63 [1,4; 2,0]	-
ЧТ ФМ	8 [6; 13]	6 [6; 7]	14 [12; 15]	5 [4; 6]
Шкала ФМ	11 [9; 17]	9 [8; 10]	18 [15; 19]	8 [8; 10]

Примітка. Показники наведено як Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>], частоту ознаки як n (%).

відповідних положень ВООЗ та законів України, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Усі учасники були поінформовані щодо мети та завдань дослідження і надали згоду щодо участі в ньому.

Діагноз РА встановлювали за критеріями ACR/EULAR (2010), діагноз ФМ - за критеріями mACR 2010 [14]. У дослідження залучали пацієнтів з тривалістю РА більше 6 місяців, з кількістю болісних суглобів та набряклих суглобів >3, активністю захворювання за DAS28-ШОЕ >3,2, які отримували лікування метотрексатом 10-15 мг/тиждень протягом останніх 12 тижнів, перебували на стабільній дозі пероральних НПЗЗ та глюкокортикоїдів ≤10 мг/день за преднізолоном протягом останніх 4 тижнів до включення в дослідження та не змінювали його під час дослідження. У дослідження не залучались пацієнти із будь-яким лікуванням у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій (наприклад, глюкокортикоїдів) та протиревматичною терапією будь-яким біологічним препаратом протягом останніх 4 тижнів.

У всіх хворих на РА визначали кількість болісних та набряклих суглобів (КБС, КНС), ШОЕ, рівень С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові. Активність РА встановлювали за клінічними індексами DAS28-ШОЕ та DAS28-СРБ, функціональну здатність - за індексом HAQ. ФМ встановлювали при виявленні у хворих на РА щонайменше 11 (з 18) специфічних чутливих точок (ЧТ≥11) та щонайменше 13 балів (з 31) за шкалою фіброміалгії (ШФ≥13) [14].

Серед обстежених пацієнтів було виявлено 33 (67,3%) осіб серопозитивних за ревматоїдними фактором (РФ) та 36 (73,5%) - за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП). У 39 (79,6%) пацієнтів виявлена II-III рентгенологічна стадія ураження суглобів, у 40 (81,6%) - порушення функції суглобів II ступеню, у 11

(22,4%) пацієнтів - позасуглобові прояви. Були сформовані дві групи хворих - РА без ФМ (n=28) та РА + ФМ (n=21), репрезентативні за віком, тривалістю та активністю захворювання та іншими клініко-лабораторними параметрами, за винятком показників центральної сенситизації (табл. 1).

Забір крові здійснювався в стандартних умовах, з ліктрової вени, за допомогою вакуумних систем "Vacuette" (Greiner Bio-One, Австрія) двічі на добу - вранці (о 8-00) та ввечері (о 20-00). Сироватку крові до проведення дослідження зберігали при -20°C. Вміст ІЛ-1β в сироватці крові визначали методом ELISA за набором "Інтерлейкін-1β-ІФА-БЕСТ" (ЗАТ "Вектор-Бест", Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичну обробку результатів проводили у пакеті STATISTICA 6,0 (ліцензійний № AXXR910A374605FA). Для оцінки різниці між групами використовували U-критерій Мана-Уїтні. Зв'язок між показниками визначали за допомогою кореляційного аналізу за Спірманом. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Достовірною вважали різницю при p<0,05.

### Результати. Обговорення

Встановлено, що в групі контролю сироватковий рівень ІЛ-1β вранці (о 8-00) коливався в межах 1,90-6,34 пг/мл (95% ДІ) із медіаною 3,60 пг/мл, а вечірній рівень (о 20-00) - у межах 1,06-4,60 (95% ДІ) із медіаною 2,10 пг/мл (табл. 2). У практично здорових осіб рівень ІЛ-1β ввечері був достовірно нижчим на 41,7% (p<0,001), ніж вранці, і співвідношення ранкового та вечірнього рівня становило 1,89, відповідно.

У хворих на РА сироватковий рівень ІЛ-1β вранці коливався від 2,68 до 12,7 пг/мл (95% ДІ), ввечері - від 2,17 до 9,43 пг/мл, відповідно циркадне зниження рівня ІЛ-1β становило 26,9 % (p<0,05). У хворих на РА ранковий

**Таблиця 2.** Циркадний профіль сироваткового рівня ІЛ-1β у хворих на РА та в групі контролю.

Показник	Контрольна група, n=17	Хворі на РА, n=49	p
Ранковий рівень ІЛ-1β, пг/мл (8-00)	3,60 [2,81; 5,20]	7,40 [4,63; 9,18]	<0,001
Вечірній рівень ІЛ-1β, пг/мл (20-00)	2,10 [1,30; 3,20]***	5,41 [4,06; 7,50]*	<0,001
Середньодобовий рівень ІЛ-1β, пг/мл	2,85 [2,05; 4,70]	6,15 [5,02; 8,01]	<0,001
Відношення рівнів ІЛ-1β Ранок / Вечір	1,89 [1,71; 2,05]	1,31 [1,11; 1,61]	<0,05

**Примітка.** Показники наведено як Ме [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>], \* - p < 0,05, \*\*\* - p < 0,001 між показниками о 8-00 та 20-00.

ШОЕ (r=0,56, p<0,05). У хворих на РА+ФМ відмічався достовірний зв'язок між ранковим рівнем ІЛ-1β та кількістю болісних суглобів (r=0,48, p<0,05), індексом DAS28-ШОЕ (r=0,46, p<0,05), а також зв'язок між вечірнім рівнем ІЛ-1β та складовою шкали фіброміалгії - індексом поширеності болю (r=0,42, p<0,05).

Отже, за коморбідності ФМ продукція ІЛ-1β у жінок, хворих на РА, залишається суттєво підвищеною у вечірній час, однак механізми, які лежать в основі цих відмінностей потребують подальших досліджень. Зауважимо, що у дослідження залучались лише пацієнти жіночої статі, які є більш схильними до розвитку ФМ. Тому більш детальне дослідження вікових та статевих особливостей

**Таблиця 3.** Циркадний профіль сироваткового рівня ІЛ-1β у хворих на РА залежно від наявності супутньої ФМ.

Показник	Контрольна група, n=17	Хворі на РА без ФМ, n=28	Хворі на РА з ФМ, n=21	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
Ранковий рівень ІЛ-1β, пг/мл (8-00)	3,60 [2,81; 5,20]	6,51 [4,22; 7,71]	8,75 [5,64; 10,6]	<0,01	<0,001 <0,001#
Вечірній рівень ІЛ-1β, пг/мл (20-00)	2,10 [1,30; 3,20]	4,06 [3,04; 5,45]	6,80 [5,92; 8,20]	<0,01	<0,001 <0,01
Середньо-добовий рівень ІЛ-1β, пг/мл	2,85 [2,05; 4,70]	5,29 [4,09; 6,64]	8,06 [6,15; 9,45]	<0,01	<0,001 <0,01#
Відношення рівнів ІЛ-1β Ранок / Вечір	1,89 [1,71; 2,05]	1,35 [1,15; 1,70]	1,14 [1,04; 1,45]	<0,01	<0,01 < 0,05#

**Примітки:** результати наведено як Ме [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]; p<sub>1</sub> - відмінності групи "РА без ФМ" щодо контролю; p<sub>2</sub> - відмінності групи "РА з ФМ" щодо контролю та групи "РА з ФМ" (#).

та вечірній рівні ІЛ-1β були достовірно вищими на 105,6 та 157,6%, а співвідношення ранок/вечір - достовірно нижчим (на 30,7%), ніж у групі контролю. Отже, у хворих на РА підвищення продукції ІЛ-1β зберігалось упродовж всієї доби, із більш високим середньодобовим рівнем (на 115,7 %), ніж в групі контролю.

Установлено, що у хворих на РА за наявності ФМ реєструвались більш високі рівні ІЛ-1β вранці та ввечері (на 34,4% та 67,5 %), ніж у хворих на РА без ФМ (табл. 3). Середньодобовий рівень ІЛ-1β у хворих на РА+ФМ був достовірно вищим на 52,3%, ніж у хворих без ФМ. Слід відмітити, що співвідношення ранкового та вечірнього рівнів ІЛ-1β у хворих на РА+ФМ було достовірно нижчим (на 15,6%), ніж у хворих на РА без ФМ.

Кореляційний аналіз засвідчив, що у хворих на РА ранковий та вечірній рівень ІЛ-1β достовірно прямо корелює з кількістю болісних та набряклих суглобів (r=0,52; 0,59, p<0,05), тривалістю ранкової скютості (r=0,48, p<0,05), рівнем АЦЦП (r=0,45, p<0,05), індексом DAS28-

циркадної продукції ІЛ-1β та інших чинників, які можуть впливати на розвиток центральної сенситизації, у хворих на РА, є доцільним.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розлади циркадної продукції ІЛ-1β у хворих на ревматоїдний артрит можуть бути інтегровані в механізми центральної сенситизації та розвиток фіброміалгії. У жінок, хворих на РА, відмічається добова варіабельність рівня ІЛ-1β в сироватці крові із підвищенням вранці та зниженням ввечері. У хворих на РА за коморбідності з ФМ виявляється більш значне підвищення ранкового і, особливо, вечірнього рівня ІЛ-1β, ніж у хворих на РА без ФМ. Підвищення вечірньої продукції ІЛ-1β корелює з індексом поширеності болю у хворих на РА з ФМ.

Подальше вивчення особливостей добової варіабельності продукції ІЛ-1β у хворих на РА з супутньою ФМ вважаємо доцільним.

### Список посилань - References

1. Коляденко, С. В., & Станіславчук, М. А. (2006). Мелатоніновий профіль і рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на фіброміалгію. *Український реumatологічний журнал*, 1(23), 65-69. (Koliadenko, S. V., & Stanislavchuk, M. A. (2006). Melatoninoviy profil i rivni IL-8 ta IL-10 u khvorykh na fibromialhiu [Melatonin profile and IL-8 and IL-10 levels in patients with fibromyalgia]. *Ukrainskyi rematologichnyi zhurnal - Ukrainian Rheumatological Journal*, 1(23), 65-69).
2. Baracchi, F., & Opp, M. (2008). Sleep-wake behavior and responses to sleep deprivation of mice lacking both interleukin-1β receptor 1 and tumor necrosis factor-α receptor 1. *Brain, Behavior, And Immunity*, 22(6), 982-993. doi: 10.1016/j.bbi.2008.02.001.
3. Beynon, A., & Coogan, A. (2010). Diurnal, age, and immune regulation of interleukin-1β and interleukin-1 type 1 receptor in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Chronobiology*

- International*, 27(8), 1546-1563. doi: 10.3109/07420528.2010.501927.
4. Cutolo, M. (2016). Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open*, 2(1), e000203. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000203.
  5. Cutolo, M., Otsa, K., Aakre, O., & Sulli, A. (2005). Nocturnal Hormones and Clinical Rhythms in Rheumatoid Arthritis. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 1051(1), 372-381. doi: 10.1196/annals.1361.079.
  6. Danilov, A., & Kurganova, J. (2016). Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain and Therapy*, 5(1), 1-17. doi: 10.1007/s40122-016-0049-y.
  7. Hand, L., Hopwood, T., Dickson, S., Walker, A., Loudon, A., Ray, D. ... Gibbs, J. E. (2016). The circadian clock regulates inflammatory arthritis. *The FASEB Journal*, 30(11), 3759-3770. doi: 10.1096/fj.201600353r.
  8. Joharatnam, N., McWilliams, D., Wilson, D., Wheeler, M., Pande, I., & Walsh, D. (2015). A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 11. doi: 10.1186/s13075-015-0525-5.
  9. La Fratta, I., Tatangelo, R., Campagna, G., Rizzuto, A., Franceschelli, S., Ferrone, A., ... Pesce, M. (2018). The plasmatic and salivary levels of IL-1 $\beta$ , IL-18 and IL-6 are associated to emotional difference during stress in young male. *Scientific Reports*, 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-21474-y.
  10. Perry, M., Kirwan, J., Jessop, D., & Hunt, L. (2008). Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor  $\alpha$  and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 68(1), 63-68. doi: 10.1136/ard.2007.086561.
  11. Ranzolin, A., Brenol, J., Bredemeier, M., Guarienti, J., Rizzatti, M., Feldman, D., & Xavier, R. (2009). Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 61(6), 794-800. doi: 10.1002/art.24430.
  12. Rao, R., Pierre, K., Schlesinger, N., & Androulakis, I. (2016). The Potential of Circadian Realignment in Rheumatoid Arthritis. *Critical Reviews In Biomedical Engineering*, 44(3), 177-191. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.2016018812.
  13. Selmaoui, B., Sackett-Lundeen, L., Haus, E., & Touitou, Y. (2015). Large intra-individual variability of plasma cytokines in healthy young men: a two 24-h study over a month. *Biological Rhythm Research*, 47(2), 267-273. doi: 10.1080/09291016.2015.1108060.
  14. Wolfe, F., Clauw, D., Fitzcharles, M., Goldenberg, D., Hauser, W., Katz, R. ... Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113-1122. doi: 10.3899/jrheum.100594.

**СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$  У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ФИБРОМИАЛГИЕЙ**

**Перебетюк Л.С., Мороз Л.В., Шевчук С.В., Сегеда Ю.С., Штатко А.И.**

**Аннотация.** Нарушение регуляции циркадных ритмов считают фактором развития суставных заболеваний. У больных ревматоидным артритом (РА) расстройства нейрогуморальной регуляции циркадных ритмов является фактором повышенной продукции провоспалительных цитокинов в суставных тканях. У 30% больных РА выявляется сопутствующая фибромиалгия (ФМ), при которой могут углубляться расстройства циркадной регуляции. Циркадные особенности продукции медиаторов боли и воспаления у больных РА коморбидной фибромиалгии (ФМ) не выяснены. Целью работы было исследовать суточную вариабельность уровня интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке крови у больных РА в зависимости от коморбидности с ФМ. Обследовано 49 больных ревматоидным артритом (РА) (100% женщины) в возрасте 46,8 (39-53) лет, с умеренной и высокой активностью заболевания (DAS28>3,2), из них 21 (42,9%) больной с сопутствующей фибромиалгией (ФМ). Диагноз РА устанавливали по критериям ACR/EULAR (2010), диагноз ФМ - по критериям mACR (2010). Забор крови для исследований проводили дважды в сутки (в 08-00 и в 20-00), уровень ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Исследования проведены в соответствии биоэтических норм. Статистическую обработку результатов проводили в пакете SPSS Statistics 22.0. У больных РА регистрируются циркадные колебания уровня ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови. Уровни ИЛ-1 $\beta$  (в 08-00) утром выше (в 1,2-1,3 раза), чем вечером (в 20-00). При наличии коморбидной ФМ у больных РА регистрируется более значительное повышение вечернего и среднесуточного уровня ИЛ-1 $\beta$  (в 1,3-1,6 раза), чем у больных РА без ФМ. Суточные колебания уровня ИЛ-1 $\beta$  коррелируют с активностью РА и шкалой фибромиалгии. Таким образом, у больных РА выявляются расстройства циркадной продукции провоспалительных ИЛ-1 $\beta$ , которые усугубляются в условиях ФМ. Повышение вечерней продукции ИЛ-1 $\beta$  коррелирует с индексом распространенности боли у больных РА с ФМ. Таким образом, расстройства циркадной продукции ИЛ-1 $\beta$  у больных РА могут быть интегрированы в механизмы центральной сенситизации и развитие ФМ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, фибромиалгия, циркадные ритмы, интерлейкин-1 $\beta$ .

**DAILY INTERLEUKIN-1 $\beta$  VARIABILITY IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH FIBROMYALGIA**

**Perebetyuk L.S., Moroz L.V., Shevchuk S.V., Segeda Y.S., Shtatko O.E.**

**Annotation.** Disorders of circadian rhythms are considered to be one of the factors associated with the development of joint diseases. In patients with rheumatoid arthritis (RA) disorders of the neurohumoral regulation of circadian rhythms is a factor in the increased production of inflammatory cytokines in the joint tissues. In 30 % of RA patients, concomitant fibromyalgia (FM) is found, in which disorders of circadian regulation can deepen. Circadian features of the production of pain mediators and inflammation in RA patients with comorbid fibromyalgia (FM) have not been established. The aim of this study was to investigate the daily variability of serum interleukin-1 $\beta$  levels in RA patients depending on the comorbidity of FM. Materials and methods: 49 patients with rheumatoid arthritis (RA) (100 % female) aged 46.8 (39-53) years, with moderate and high disease activity (DAS28>3.2), of which 21 (42.9 %) patients with concomitant fibromyalgia (FM). Diagnosis of RA was established by ACR/EULAR criteria (2010), FM was diagnosed by mACR 2010. Blood sampling was performed twice daily (at 08-00 and at 20-00), the level of IL-1 $\beta$  in the blood was determined by enzyme immunoassay. The studies were conducted according to bioethical standards. Statistical processing of the results was performed by SPSS Statistics 22.0. Results: In RA patients circadian fluctuations of IL-1 $\beta$  level in blood were registered. IL-1 $\beta$  levels (08-00) in the morning was higher (1.2-1.3 times) than in the evening (20-00). In the presence of comorbid FM, patients with RA had significant

*increase in evening and average daily levels of IL-1 $\beta$  (1.3-1.6 times) than in RA patients without FM. Daily fluctuations of IL-1 $\beta$  correlate with RA activity and the fibromyalgia scale. Conclusions: In RA patients disorders of the circadian production of proinflammatory IL-1 $\beta$ , which are exacerbated under FM conditions, were detected. Increasing evening production of IL-1 $\beta$  correlated with the prevalence of pain index in RA patients with FM. Thus, disorders of IL-1 $\beta$  circadian production in RA patients can be integrated into the mechanisms of central sensitization and FM development.*

**Keywords:** *rheumatoid arthritis, fibromyalgia, circadian rhythms, interleukin-1 $\beta$ .*

---