



Л. О. Процюк

## Стан функціональної спроможності хворих на ревматоїдний артрит залежно від статі з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HT<sub>2A</sub> T102C або A-1438-G

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, поліморфізм генетичний, генотип.

**Мета роботи** – оцінити функціональну спроможність хворих із різними варіантами поліморфних ділянок гена 5-HT<sub>2A</sub> T102C або A-1438-G залежно від статі й встановити взаємозв'язок порушень із психологічним станом хворих.

**Матеріали та методи.** Вивчили стан функціональної спроможності (ФС) у 100 хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок гена серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> T102C або A-1438-G шляхом анкетування хворих за методикою Стенфордської шкали (HAQ). Оцінювання тривожності виконали за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера. Для оцінювання депресивного стану та вимірювання ваги депресії використана шкала Гамільтона. Визначення різних варіантів поліморфних ділянок T102C або A1438-G гена здійснили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати.** Під час дослідження виявили, що у хворих жінок із генотипом TC і TT порівняно з жінками з генотипом CC, локусу T102C гена і з генотипом GG порівняно з жінками з генотипом AG, локусу A-1438-G гена, спостерігали вищий ступінь функціональної недостатності. Встановлено, що, за даними опитувальника HAQ, у жінок із генотипом TC, TT й GG значно порушується спроможність до виконання мінімальних побутових фізичних навантажень, особливо знижується мобільність і повсякденна активність, догляд за собою порівняно з чоловіками.

**Висновки.** Показники ФС виявились вірогідно гіршими у хворих жінок із генотипом TC і GG, ніж у чоловіків, а також виявили тенденцію до важчих порушень у жінок із генотипом TT та AA. Встановлений позитивний зв'язок індексу HAQ із ТДР у хворих на РА жінок із генотипом TC, CC, AA та GG, тоді як у хворих із генотипом TT встановлено обернений зв'язок.

## Состояние функциональной способности больных ревматоидным артритом в зависимости от пола с различными вариантами полиморфных участков промоторного региона гена 5-HT<sub>2A</sub> T102C или A-1438-G

Л. А. Процюк

**Цель работы.** Оценить функциональную способность больных с различными вариантами полиморфных участков гена серотонинных рецепторов 5-HT<sub>2A</sub> T102C или A-1438-G в зависимости от пола и установить взаимосвязь нарушений с психологическим состоянием больных.

**Материалы и методы.** Изучено состояние функциональной способности у 100 больных РА с различными вариантами полиморфных участков гена серотонинных рецепторов 5-HT<sub>2A</sub> T102C или A-1438-G с помощью анкетирования больных по методике Стенфордской шкалы (HAQ). Для оценки тревожности использовали шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера. Оценка депрессивного состояния и измерения веса депрессии проводилась по шкале Гамильтона. Варианты полиморфных участков T102C или A1438-G гена определяли с помощью ПЦР.

**Результаты.** В ходе исследования установлено, что у больных женщин с генотипом TC и TT в сравнении с женщинами с генотипом CC, локуса T102C гена, и с генотипом GG по сравнению с женщинами с генотипом AG, локуса A-1438-G гена, наблюдается более высокая степень функциональной недостаточности. Установлено, что, по данным опросника HAQ, у женщин с генотипом TC, TT и GG значительно страдает способность к выполнению минимальных бытовых физических нагрузок, особенно снижается мобильность и повседневная активность, уход за собой по сравнению с мужчинами.

**Выводы.** Показатели ФС оказались достоверно хуже у больных женщин с генотипом TC и GG, чем у мужчин, а также установлена тенденция к более тяжёлым нарушениям у женщин с генотипом TT и AA. Установлено наличие прямой положительной связи индекса HAQ с ТДР у больных РА женщин с генотипом TC, CC, AA и GG, тогда как у больных с генотипом TT установлена обратная связь с показателем.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, полиморфизм генетический, генотип.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №2 (95). – С. 55–60

## The functional competence state of patients with rheumatic arthritis and different variants of polymorphic site of 5-HT<sub>2A</sub> T102C gene or A-1438-G depending on sex

L. O. Protsiuk

The state of functional competence in 100 patients with RA and different variants of polymorphic sites of serotonin receptor 5-HT<sub>2A</sub> T102C or A-1438-G gene was studied using the Health Assessment Questionnaire (HAQ). Polymorphic sites of T102C or A-1438-G gene were amplified with polymerase chain reaction. Anxiety level was assessed by Spielberger State-Trait Anxiety Scale (STAI). Depressive status and depression severity were evaluated by Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

**Results.** In the study, we found that women with RA and TT and TC genotypes had significantly more frequent symptoms of fatigue, autonomic anxiety and depressive disorders (DS), high state, trait anxiety and symptoms of severe depression ( $p < 0.001$ ). Whereas women with CC genotype significantly more ( $p < 0.05$ ) often had mild symptoms of DS than women with GG genotype as compared with AG genotype women. According to HAQ findings women with TC, TT and GG genotype had decreased ability to perform minimal household physical activity as compared to male patients.

© Л. О. Процюк, 2016



**Conclusions.** Functional competence values proved to be considerably worse in female patients with TC and GG genotypes than in males. There was a tendency of more severe disorders in women with TT and AA genotypes. Positive relationship between HAQ index and anxiety depressive disorders in female patients with TC, CC, AA and GG genotypes were found while in patients with TT genotype this relationship was inverse.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Polymorphism Genetic, Genotype.

Zaporozhye medical journal 2016; №2 (95): 55–60

Клінічна картина ревматоїдного артриту (РА) доволі варіабельна й представлена широким спектром патологічних змін опорно-рухового апарату та внутрішніх органів [1], які можуть стати причиною вираженої функціональної недостатності, погіршення якості та зменшення тривалості життя хворих. При цьому в жінок формуються більш виражені функціональні порушення, ніж у хворих чоловіків [2]. Однією з найбільш істотних особливостей РА є прогресуючий перебіг, котрий супроводжується суттєвими змінами клінічної картини та призводить до генералізації патологічного процесу із залученням нових суглобів і позасуглобових структур і формуванням незворотних змін. Одним із важливих параметрів суглобового синдрому є функціональний статус, який у закордонній фаховій літературі доволі часто розглядають як «функціональний наслідок» [3]. Значення тих чи інших порушень для хворого визначається, як правило, проблемою хронічного болю, котрий має три основні складові: ноцицептивний, нейропатичний біль, психологічні фактори [4] та розглядається як одна з основних ознак запалення, її інтенсивність корелює з запальною активністю. Однак у низці випадків, незважаючи на значне зниження активності, біль повністю не зникає і з часом може знову посилюватися. Він може зберігатися навіть за відсутності загострення [5], створювати серйозний психологічний дискомфорт, викликати порушення сну та різко обмежувати фізичну активність [6]. Останнім часом у багатьох роботах відзначається, що інтенсивність больових відчуттів далеко не завжди корелює з вираженістю інших ознак запалення [7] і в подібних випадках можна припустити, що інтенсивність больових відчуттів може наростати внаслідок інших чинників, зокрема зниження порогу больової чутливості та зміни психологічного профілю пацієнта [4].

Зниження порогу больових відчуттів здійснюється за допомогою одночасної дії плазмокінінів і серотоніну на рецептори стінок артерій та асоціюється з погіршенням настрою і порушенням сну, посиленням болю, що негативно впливає на психологічний стан пацієнта [8]. Відчуття болю є комплексним явищем, що включає сенсорну, емоційну складову, а поява значних больових відчуттів, асоційованих зі стомлюваністю, порушеннями сну та настрою, вказує на участь центральних механізмів сприйняття болю та може бути пов'язана з порушенням як механізмів сприйняття болю на рівні ЦНС, так і мати психогенну основу. Так, на думку багатьох фахівців [9], поліморфізми у локусах T102C пов'язані зі зміною емоційності, активності, комунікативності, а сама серотонінергічна система відіграє важливу роль у психоемоційній сфері хворих на РА та певним чином перебуває під контролем поліморфізму 5HTTLPR гена.

### Мета роботи

Вивчити функціональну спроможність хворих із різними варіантами поліморфних ділянок гена 5-HTR2A T102C або A-1438-G залежно від статі й встановити взаємозв'язок порушень із психологічним станом хворих.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 100 хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок гена 5-HTR2A T102C або A-1438-G, які перебували на лікуванні у Вінницькій обласній клінічній лікарні імені М. І. Пирогова (табл. 1).

Встановлення та верифікацію раніше визначеного клінічного діагнозу РА здійснили згідно з критеріями ACR/EULAR (2010).

Визначення поліморфних ділянок T102 C або A-1438-G промоторного регіону гена 5-HTR2A виконали за допомогою ПЛР. Анкетування пацієнтів із РА здійснили за методикою Стенфордської шкали (HAQ), відповідно до рекомендацій Американської асоціації ревматологів (ARA), що дає змогу оцінити стан здоров'я та функціональну спроможність (ФС). Оцінювання здійснили за градацією балів від 0 до 3, де 0 – найкращий стан, а 3 – найважчий із можливих. Триповність визначали за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера, депресивний стан – за шкалою Гамільтона. Статистично результати опрацювали за допомогою пакета Statistica for Windows v.8.0. Нормальність розподілу параметричної змінної у вибірці оцінювали з використанням тесту Шапіро-Уїлка. Для ознак із розподіленням, відмінним від нормального, результати представлені у вигляді Me (LQ;UQ), де Me – медіана, LQ – 25% квантиль, UQ – 75% квантиль. Порівнюючи значення кількісних показників у декількох клінічних групах, застосовували непараметричний аналог дисперсійного аналізу – H-тест Крускала-Волліса. Виявляючи значущі розбіжності між кількома групами, надалі їхні попарні порівняння виконували із застосуванням критерію Манна-Уїтні з урахуванням поправки на множинність порівнянь за методом Бонферроні. За рівень статистичної значущості відмінностей між групами, згідно з урахуванням поправки Бонферроні, прийнято  $p < 0,017$ . Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене етичним комітетом Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта щодо участі в дослідженні.

### Результати та їх обговорення

Показники ФС у хворих на РА за шкалою HAQ (залежно від статі) виявилися гіршими й вірогідно важчими за всіма показниками шкали у жінок із генотипом TC порівняно з чоловіками з генотипом TC ( $p < 0,05-0,01$  відповідно) (табл. 2).



Таблиця 1

**Клінічна характеристика хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок гена 5-HTR2A T102 C або A-1438-G, які включені в дослідження**

Ознаки	Хворі на РА T102C (n=100)		TC (n=53)		TT (n=28)		CC (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жінки	73	73,0	42	79,2	21	75,0	10	52,6
Чоловіки	27	27,0	11	20,8	7	25,0	9	47,4
Серопозитивні РФ	68	68,0	27	50,9	23	82,1	18	94,7
Рентгенологічна стадія								
I	6	6,0	3	5,7	2	7,1	1	5,3
II	42	42,0	26	49,1	11	39,3	5	26,3
III	35	35,0	18	33,9	8	28,6	9	47,4
IV	17	17,0	6	11,3	7	25,0	4	21,0
Середній вік (M±SD), роки	51,5±12,0		50,0±11,7		54,2±12,3		49,9±13,4	
Тривалість захворювання Me [LQ;UQ], роки	6,0 [2,0;12,0]		8,0 [3,0;14,0]		6,0 [2,5;15,0]		8,0 [1,5;14,0]	
Локус A-1438-G								
	Хворі на РА A1438G (n=100)		AG (n=47)		AA (n=17)		GG (n=36)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жінки	73	73,0	31	65,9	13	76,5	29	80,6
Чоловіки	27	27,0	16	34,1	4	23,5	7	19,4
Серопозитивні РФ	68	68,0	33	70,2	14	82,4	21	58,3
Рентгенологічна стадія								
I	6	6,0	3	6,4	0	0	3	8,3
II	42	42,0	20	42,6	9	52,9	13	36,1
III	35	35,0	15	31,9	6	35,3	14	38,9
IV	17	17,0	9	19,2	2	11,8	6	16,7
Середній вік (M±SD), роки	51,0 ± 12,0		50,2 ± 11,7		49,9 ± 13,4		52,5 ± 11,9	
Тривалість захворювання Me [LQ;UQ], роки	6,0 [2,0;12,0]		7,0 [2,0;14,0]		6,0 [2,0;20,0]		8,0 [2,5;14,0]	

Таблиця 2

**Показники функціональної спроможності у хворих на РА за шкалою НАQ із різними варіантами поліморфних ділянок T102C залежно від статі (Me [LQ;UQ], бали)**

Показник (бали)	TC		TT		CC	
	Чоловіки (n=11)	Жінки (n=42)	Чоловіки (n=7)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=9)	Жінки (n=10)
Одягання та догляд за собою	1,0 [0;1,0]*	2,0 [1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	1,0[0,5;2,0]	1,0 [1,0;1,5]
Вставання	1,0 [0,5;1,5]*	2,0 [1,5;2,5]	1,5[0,5;2,5]	2,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;1,5]	1,25[1,0;2,0]ℓ
Приймання їжі	0,6 [0;1,0]§&	2,0 [1,3;2,3]	2,0[0,6;2,6]	1,6[1,3;2,0]	1,3[1,0;1,3]	1,7 [1,0;2,3]
Прогулянки	1,0[0;1,5]* &	2,0[1,5;3,0]	2,0[1,5;2,0]	2,0[1,5;2,0]	1,5[1,0;1,5]	1,5[1,3;2,0]σ
Гігієна	0,3 [0;1,3] §&	2,0 [1,3;2,3]&	2,0[1,6;2,0]	2,0[1,6;2,0]	1,3[1,3;1,7]	1,4[1,0;2,0]
Дістати предмет	1,0[0;1,0] §	2,0 [1,5;2,5]	2,0[0,5;2,5]	1,5[0,5;2,0]	1,0[1,0;1,3]	2,0[1,0;2,0]
Відкрити предмет	0,3[0;1,7]*	2,0[1,3;2,3]	2,0[1,6;2,6]	2,0[1,3;2,2]	1,3[0,5;1,3]	1,55[1,0;2,0]σ
Діяльність поза і по будинку	0,6[0,3;2,0]*	2,0[1,6;2,6]	2,0[1,6;3,0]	2,0[1,3;2,6]	1,7[1,3;1,7]	1,4[1,3;2,6]

Примітки: # – вірогідність на рівні  $p < 0,05$ ; \* – на рівні  $p < 0,01$ ; § – на рівні  $p < 0,001$  між групами хворих жінок і чоловіків із генотипом TC; & – на рівні  $p < 0,017$  між групами хворих чоловіків або жінок із генотипом TC і TT; ℓ – на рівні  $p < 0,017$  між групами хворих чоловіків або жінок із генотипом TC і CC; σ – на рівні  $p < 0,017$  між групами хворих чоловіків із генотипом TT і CC.

ФС за шкалою НАQ у жінок із генотипом TT виявилась значно гіршою за таким показниками, як забезпечення власної мобільності, вставання, одягання, догляд за собою, проведення гігієнічних заходів та виконання роботи поза і по будинку, тоді як у чоловіків значні труднощі спостерігали під час приймання їжі, проведення гігієнічних заходів, забезпечення власної мобільності, щодо можливості дістати, опустити чи підняти предмети та виконувати роботи поза і

по будинку і за якими середній бал становив 2, що свідчить про необхідність сторонньої допомоги. Не встановлена вірогідна різниця показників за шкалою НАQ між групами жінок і чоловіків із генотипом TT ( $p > 0,05$ ). Найбільші труднощі у жінок із генотипом CC виникали під час забезпечення власної мобільності, приймання їжі, діставання, опускання чи піднімання предметів, тоді як у хворих чоловіків із генотипом CC труднощі виникали при забезпеченні



власної мобільності та виконанні роботи поза і по будинку. Не встановлена вірогідна різниця показників за шкалою НАQ між групами жінок і чоловіків із генотипом СС ( $p > 0,05$  відповідно). Вірогідно більші труднощі виникали у чоловіків із генотипом ТТ при забезпеченні власної мобільності ( $p = 0,015$ ) та відкриванні предметів ( $p = 0,011$ ) порівняно з чоловіками з генотипом ТС. Не встановлена вірогідна різниця за показниками гігієни ( $p > 0,017$ ), прийманням їжі ( $p > 0,017$ ) у чоловіків із генотипом СС порівняно з чоловіками з генотипом ТС. Встановили, що вірогідно більші труднощі виникали у жінок із генотипом ТС при діставанні предметів у порівнянні із жінками з генотипом ТТ ( $p = 0,012$ ) та значно важче їм було забезпечити самостійне вставання порівняно з жінками з генотипом СС ( $p = 0,016$ ) (табл. 2).

Аналіз показників ФС у хворих на РА за шкалою НАQ залежно від варіанта поліморфних ділянок А-1438-Г засвідчив, що у жінок із генотипом АG і GG виникали значні труднощі у виконанні майже всіх наведених вище функцій, а середній показник становив 2 бали, тоді як у хворих чоловіків із генотипом АG найбільші труднощі виникали лише при виконанні роботи поза і по будинку. У хворих жінок із генотипом АG значні труднощі виникали при вставанні, прийманні їжі, діставанні та відкриванні предметів порівняно з чоловіками ( $p < 0,05$  відповідно). Хворим на РА, як жінкам, так і чоловікам із генотипом АА, надзвичайно важко було вставати, забезпечувати власну мобільність, виконувати

гігієнічні процедури, діставати та відкривати предмети і здійснювати роботу поза і по будинку. У хворих жінок із генотипом GG вірогідно більші труднощі виникали під час виконання всіх вищенаведених функцій ( $p < 0,05$  -  $< 0,001$  -  $< 0,01$  відповідно) порівняно з чоловіками із генотипом GG (табл. 3).

У чоловіків із генотипом АА вірогідні труднощі виникали під час проведення гігієнічних процедур порівняно з чоловіками з генотипом АG ( $p = 0,009$ ) та GG ( $p = 0,012$ ) та в чоловіків із генотипом АG ( $p = 0,006$ ) порівняно з чоловіками із генотипом GG. Вірогідно більші труднощі виникали під час приймання їжі у чоловіків із генотипом АG ( $p = 0,015$ ) порівняно з чоловіками із генотипом GG і при виконанні роботи по і поза будинком чоловіками з генотипом АА ( $p = 0,012$ ) порівняно з чоловіками з генотипом GG. У жінок із генотипом АG вірогідні труднощі виникали під час вставання ( $p = 0,007$ ) порівняно з чоловіками, тоді як між групами жінок і чоловіків із генотипом АА не встановлено вірогідної різниці показників ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Індекс НАQ (FDI) у чоловіків із генотипом ТТ ( $p < 0,008$ ) виявився вірогідно вищим за показник індексу в чоловіків із генотипом ТС. Між групами жінок і чоловіків із різними варіантами поліморфних ділянок Т102С встановлено лише вірогідне збільшення показника індексу НАQ у жінок із генотипом ТС ( $p < 0,001$ ) порівняно з хворими чоловіками (табл. 4).

Таблиця 3

**Показники функціональної спроможності за шкалою НАQ у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок А-1438-Г гена залежно від статі (Ме [LQ;UQ], бали)**

Показник (бали)	AG		AA		GG	
	Чоловіки (n=16)	Жінки (n=31)	Чоловіки (n=4)	Жінки (n=13)	Чоловіки (n=7)	Жінки (n=29)
Одягання та догляд за собою	1,0 [1,0;1,5]	2,0 [1,0;2,0]	1,5 [0,5;2,3]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [0;1,0]	1,5 [1,0;2,0]^
Вставання	1,0 [1,0;1,6]#	2,0 [1,0;2,0]	2,5 [1,8;2,8]ℓ	2,0 [1,5;2,5]	1,0 [0,5;2,0]σ	2,0 [1,0;2,5]*
Приймання їжі	1,2 [1,0;2,0]#	2,0 [1,3;2,3]	1,8 [1,2;2,7]σ	1,3 [1,0;2,3]	0,3 [0;1,0]&	2,0 [1,6;2,3]**
Прогулянки	1,5 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	2,3 [1,3;3,0]	2,0 [1,5;2,0]	1,0 [0;1,5]	2,0 [1,5;3,0]*
Гігієна	1,3 [1,0;1,7]	1,7 [1,3;2,0]	2,2 [2,0;2,5]ℓ	2,0 [1,3;2,0]	0 [0;1,3]	2,0 [1,6;2,3]**
Діставання предметів	1,0 [1,0;1,5]#	2,0 [0,5;2,5]	2,0 [1,5;2,5]&	2,0 [1,5;2,5]	0,5 [0;1,0] σ	2,0 [2,0;2,5]**
Відкривання предметів	1,3 [0,75;1,7]#	2,0 [1,3;2,3]	2,0 [1,5;2,7]	1,8 [1,0;2,0]	0,3 [0;1,6] σ	2,0 [1,6;2,0]*
Діяльність поза і по будинку	1,7 [1,0;2,2]	2,0 [1,3;2,6]	2,3 [1,9;2,8]	2,0 [2,0;2,6]	0,6 [0,3;1,6]	2,0 [1,5;2,7]*

Примітки: # – вірогідність на рівні  $p < 0,05$  між групами хворих жінок і чоловіків із генотипом АG; ^ – на рівні  $p < 0,05$ ; \* – вірогідність на рівні  $p < 0,01$ ; \*\* – на рівні  $p < 0,001$  між групами хворих жінок і чоловіків із генотипом GG; & – на рівні  $p < 0,017$  між групами хворих чоловіків або жінок із генотипом АG та GG; ℓ – на рівні  $p < 0,017$  між групами хворих чоловіків або жінок із генотипом АG та АА; σ – на рівні  $p < 0,017$  між групами хворих чоловіків із генотипом АА та GG.

Таблиця 4

**Показники індексу FDI НАQ у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок Т102С або А-1438-Г гена залежно від статі (Ме [LQ;UQ], бали)**

Стать	ТС	ТТ	СС	AG	AA	GG
Жінки	2,05 [1,6;2,4]§	1,9 [1,6;2,1]	1,4 [1,1;2,0]	1,95 [1,2;2,1]	1,6 [1,1;2,2]	2,0 [1,6;2,4] §
Чоловіки	0,64 [0,3;1,6]^	1,95 [1,3;2,5]	1,2 [1,2;1,4]	1,35 [1,1;1,6]	2,2 [1,6;2,6]	0,46 [0,3;1,3]*

Примітки: \* – вірогідність на рівні  $p < 0,05$  між групами чоловіків і жінок із генотипом GG; ^ – вірогідність на рівні  $p < 0,017$  між групами чоловіків із генотипом ТТ і ТС; § – на рівні  $p < 0,05$  між групами жінок і чоловіків із генотипом ТС або GG.



За результатами визначення показника функціонального індексу (FDI) HAQ у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок A-1438-G гена не виявлено вірогідної різниці показника між групами хворих жінок у жодній із груп, що обстежили. Не встановлено вірогідної різниці показника індексу HAQ (FDI) між групами чоловіків із генотипом AG та GG ( $p=0,018$ ) та між групами чоловіків із генотипом AA та GG ( $p=0,024$ ). Між групами жінок і чоловіків із різними варіантами поліморфних ділянок A-1438-G гена встановлено вірогідне збільшення показника індексу HAQ у жінок із генотипом GG ( $p=0,001$ ) порівняно із чоловіками, тоді як між групами жінок і чоловіків з генотипом AA та AG не встановлено вірогідної різниці показника ( $p>0,05$  відповідно) (табл. 4).

Визначення рівня реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності виявило вірогідно вищі показники рівня РТ у жінок з генотипом ТС порівняно з жінками із генотипом ТТ ( $p<0,01$ ) і СС ( $p<0,001$ ) та вірогідно вищі показники рівня РТ і ОТ у жінок із генотипом ТС порівняно із чоловіками ( $p<0,001$  і  $p<0,05$  відповідно), тоді як між групами хворих чоловіків не встановлено вірогідної різниці показників. Встановлено вірогідно вищий рівень РТ і ОТ ( $p<0,001$ – $<0,05$ , відповідно) лише у жінок з генотипом GG порівняно з чоловіками (табл. 5).

У жінок і чоловіків із генотипом ТТ і жінок із генотипом ТС показники депресивних розладів (ДР) за шкалою HDRS встановили на рівні середнього ступеня тяжкості, тоді як у чоловіків із генотипом ТС, ТТ, СС і жінок із генотипом СС – на рівні легких. Встановили вірогідно вищі показники ДР у чоловіків із генотипом ТТ порівняно з чоловіками з генотипом ТС ( $p<0,01$ ) і СС ( $p<0,05$ ) та в жінок із генотипом ТС ( $p<0,05$ ) у порівнянні з жінками з генотипом СС (табл. 6).

Вивчення взаємозв'язку ДР з індексом HAQ показало наявність у хворих із генотипом ТС як жінок ( $r_s=0,41$ ;  $p<0,05$ ), так чоловіків ( $r_s=0,69$ ;  $p<0,01$ ) позитивного зв'язку з показниками шкали HDRS, а у чоловіків – позитивного зв'язку з рівнем ОТ ( $r_s=0,62$ ;  $p<0,05$ ). Встановили, що у хворих жінок і чоловіків із генотипом ТТ наявний обернений зв'язок індексу HAQ з рівнем РТ ( $r_s=-0,60$ ;  $r_s=-0,59$ ;  $p<0,01$ ), тоді як у хворих жінок із генотипом СС встановили позитивний зв'язок із показниками шкали HDRS, рівнем РТ та ОТ ( $r_s=0,72$ ;  $r_s=0,81$ ;  $r_s=0,85$ ;  $p<0,01$  відповідно), а у чоловіків – позитивний зв'язок із показниками шкали HDRS ( $r_s=0,76$ ;  $p<0,05$ ).

Встановили, що у хворих жінок із генотипом AA є позитивний зв'язок індексу HAQ із рівнем ОТ і показниками шкали HDRS ( $r_s=0,63$ ;  $r_s=0,68$ ;  $p<0,01$ ), тоді як у жінок із генотипом GG встановлений позитивний зв'язок із рівнем РТ і показниками шкали HDRS ( $r_s=0,39$ ;  $r_s=0,57$ ;  $r_s=0,85$ ;  $p<0,05$  відповідно).

Таблиця 5

**Показники реактивної та особистісної тривожності у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C або A-1438-G гена за шкалою Спілбергера залежно від статі Me [LQ;UQ]**

Показник	Рівень реактивної тривоги (бали)		Рівень особистісної тривоги (бали)	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
ТС	49,0 [46,0;54,0]	36,0 [32,0;45,0]**	46,0 [36,0;51,0]	36,0 [30,0;39,0] §
ТТ	42 [37,0;48,0]^	41,0 [38,0;45,0]	44 [39,0;48,0]	42,0 [34,0;48,0]
СС	36,0 [31,0;44,0]*	38,0 [30,0;45,0]	40,0 [32,0;44,0]	41,0 [37,0;44,0]
AG	45,0 [37,0;49,0]	39,5 [33,0;45,0]	44,0 [35,0;49,0]	40,0 [36,0;44,0]
AA	47,0 [44,0;52,0]	38,5 [34,0;42,5]	48 [42,0;53,0]	40,0 [36,0;43,0]
GG	47,0 [42,0;54,0]	38,0 [32,0;45,0]**	41,0 [36,0;47,0]	34,0 [30,0;36,0] #§

Примітки: ^ – вірогідність на рівні  $p<0,01$  між групами жінок або чоловіків із генотипом ТС і ТТ; \* – на рівні  $<0,001$  між групами жінок або чоловіків із генотипом ТС і СС; # – на рівні  $<0,05$  між групами жінок або чоловіків із генотипом AG і GG; \*\* – на рівні  $p<0,001$ ; § –  $p<0,05$  між групами жінок або чоловіків із генотипом ТС або GG.

Таблиця 6

**Показники депресивних розладів за шкалою HDRS у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок T102C або A-1438-G залежно від статі Me [LQ;UQ]**

Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A T102C					
ТС (n=53)		ТТ (n=28)		СС (n=19)	
Жінки (n=42)	Чоловіки (n=11)	Жінки (n=21)	Чоловіки (n=7)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=9)
14,0 [11;17]	8,0 [6,0;8,0]	15,0 [11,0;18,0]	16,0[11;18]*	11,0 [8;13]**	9,0 [7,0;12,0]#
Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A A-1438-G					
AG (n=47)		AA (n=17)		GG (n=36)	
Жінки (n=31)	Чоловіки (n=16)	Жінки (n=13)	Чоловіки (n=4)	Жінки (n=29)	Чоловіки (n=7)
14,0 [11;17]	8,5 [7,0;12,5]	14,0[11,0;18,0]	10,0 [8,5;14,5]	14,0 [12;17]	8,0 [6,0;9,0]

Примітки: \* – вірогідність на рівні  $p<0,01$  між групами хворих із генотипом ТС і ТТ; § – на рівні  $p<0,05$ , між групами хворих жінок із генотипом ТС і СС; # – на рівні  $p<0,05$ , між групами хворих із генотипом ТТ і СС.

**Висновки**

1. Показники ФС виявились вірогідно гіршими у хворих жінок із генотипом ТС і GG, ніж у чоловіків, а також встановлено тенденцію до більш важких порушень у жінок із генотипом ТТ та АА.

2. Встановлено позитивний зв'язок індексу НАQ із ТДР у

хворих на РА жінок із генотипом ТС, СС, АА та GG, тоді як у хворих із генотипом ТТ встановлений обернений зв'язок.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у тому, що результати надають підстави для розробки сучасних методів реабілітації хворих на РА.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Список літератури**

1. The burden of anxiety and depression among patients with chronic rheumatologic disorders / A. Waheed, K. Hameed, A.M. Khan, et al. // *Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 56(5). – P. 243–7.
2. Chronic diseases and depression: the modifying role of psychosocial resources / M.I. Bisschop, D.M.F. Kriegsman, A.T.F. Beekman, D.J. Deeg // *Soc. Sci. Med.* – 2004. – Vol. 59. – P. 721–733.
3. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / J.G. Hanly, J.D. Fisk, G.S. McCurdy et al. // *Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32(8). – P. 1459–1466.
4. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence / T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino et al. // *Pain.* – 1993. – Vol. 52. – P. 259–285.
5. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом / О.Ю. Вакуленко, Д.В. Горячев, О.А. Кричевская, Ш.Ф. Эрдес // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – №6. – С. 671–679.
6. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases / F. Atzeni, M. Cazzola, M. Benucci et al. // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2011. – Vol. 25(2). – P. 165–71.
7. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain / H.G. Schaible, G.S. von Banchet, M.K. Boettger, et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1193. – P. 60–9.
8. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. / R.R. Edwards, C. Cahalan, G. Mensing, et al. // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7(4). – P. 216–24.
9. Филатова Е.С. Болевой синдром при ревматоидном артрите / Е.С. Филатова, В.В. Алексеев, Ш.Ф. Эрдес // *Научно-практическая ревматология.* – 2011. – №(6). – С. 32–35.
10. with chronic rheumatologic disorders. *Med. Assoc.*, 56(5), 243–7.
11. Bisschop, M. I., Kriegsman, D. M. F., Beekman, A. T. F., & Deeg, D. J. (2004) Chronic diseases and depression: the modifying role of psychosocial resources. *Soc. Sci. Med.*, 59, 721–733.
12. Hanly, J. G., Fisk, J. D., McCurdy, G. S., Fougere, L., & Douglas, J. A. (2005) Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 32(8), 1459–1466.
13. Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A.L., & Melzack, R. (1993) Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52, 259–285.
14. Vakulenko, O., Goryachev, D. V., Krichevskaya, O. A., & Erdes, Sh. F. (2013) Ocenka snizheniya proizvoditel'nosti truda u bol'nykh revmatoidnym artritom [Evaluation of a decrease in work productivity in patients with rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 6, 671–679. [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-671-9>.
15. Atzeni, F., Cazzola, M., Benucci, M., Di Franco, M., Salaffi, F., & Sarzi-Puttini, P. (2011) Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 25(2), 165–71. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.011.
16. Schaible H.G., von Banchet G.S., Boettger M.K., Bräuer, R., Gajda, M., Richter, F., (2010). The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann N Y Acad Sci.*, 1193, 60–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x.
17. Edwards, R. R., Cahalan, C., Mensing, G., Smith, M., & Haythornthwaite, J. A. (2011). Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.*, 7(4), 216–24. doi: 10.1038/nrrheum.2011.2.
18. Filatova, E. S., Alekseyev, V. V., & Erdes, Sh. F. (2011) Bolevoj sindrom pri revmatoidnom artrite [Pain syndrome in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 6, 32–35. [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-517>.

**References**

1. Waheed, A. Hameed, K., Khan, A. M., Syed, J. A., & Mirza, A. I. (2006) The burden of anxiety and depression among patients

**Відомості про автора:**

Процюк Л. О., аспірант каф. внутрішньої медицини №1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, E-mail: rossata@yandex.ua.

**Сведения об авторе:**

Процюк Л. А., аспирант каф. внутренней медицины №1, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, E-mail: rossata@yandex.ua.

**Information about author:**

Protsiuk L. O., Postgraduate, Department of Internal Diseases №1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, E-mail: rossata@yandex.ua.

Поступила в редакцию 05.03.2016 г.