

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КЕДИК ІВАН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.711-002.616.8-009.7:577.112

ДИСЕРТАЦІЯ
**АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ З НЕЙРОПАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ
БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ: ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЛІАЛЬНОГО
НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА (GDNF)**

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

_____ І.О. Кедик

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2023

АНОТАЦІЯ

Кедик І.О. Анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому: патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактора (GDNF). Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2023.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної задачі сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики та лікування анкілозивного спондиліту з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі встановлення патогенетичної ролі GDNF, клінічних особливостей перебігу захворювання, маркерів центральної сенситизації та предикторів резистентності до фармакотерапії.

Грунтуючись на результатах багатоетапного дослідження з використанням клінічних, соціально-демографічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних і статистико-математичних методів було встановлено частоту нейропатичного компонента больового синдрому при АС з урахуванням гендерного та вікового фактора, визначено клінічні особливості перебігу АС з нейропатичним компонентом больового синдрому, оцінено зв'язок нейропатичного компонента з активністю процесу, рентгенологічною стадією, маніфестацією та характером перебігу захворювання, вивчено вміст гліального нейротрофічного фактора (GDNF) в сироватці крові у хворих на АС і оцінено його зв'язок з активністю процесу, рентгенологічною стадією, маніфестацією та перебігом захворювання та нейропатичним компонентом больового синдрому, вивчено стан психоемоційного реагування та патохарактерологічні особливості пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС, оцінено якість життя та функціональну активність хворих. У процесі виконання дисертаційного дослідження здійснено переклад, валідизацію та крос-культуральну адаптацію опитувальника StEP для

виявлення нейропатичного болю у поперековій ділянці хребта. На підставі аналізу отриманих у дослідженні даних визначено клінічні та біохімічні предиктори ефективності лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому залежно від рівня GDNF в крові, науково обґрунтовано, розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я удосконалені підходи до комплексного лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому.

У дослідженні взяли участь 142 хворих на АС (79,6 % чоловіків, 20,4 % жінок) середнім віком $41,9 \pm 9,7$ років, яким було встановлено діагноз АС згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями. Усі хворі надали інформовану згоду на участь у дослідженні, і були здатні до адекватної комунікації та розуміння змісту опитувальників у процесі дослідження. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням основних положень GCP (2018 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 1 жовтня 2020 р. та № 6 від 12 жовтня 2023 р.). Відібрані пацієнти були розподілені на дві групи: з відсутністю ознак НБ (94 пацієнта) і з наявністю ознак НБ (48 пацієнтів) на підставі результатів обстеження з використанням шкал LANSS та DN4.

Здійснено валідацію і транскультуральну адаптацію опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP). Валідність, надійність і внутрішня узгодженість україномовної версії StEP підтверджена високим значенням коефіцієнта альфа Кронбаха (0,987) та результатами кореляційного аналізу, який виявив наявність парної кореляції ($r_s=0,955$, $p<0,01$).

Встановлено значну поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС, значуще більшу у жінок: за даними LANSS 36,6 % (у жінок 51,7 %, у чоловіків 32,7 %, $p<0,05$), за даними DN4 – у 38,0 % (58,6 % і 32,7 % відповідно).

$p < 0,01$), за даними обох шкал – у 33,8 % (51,7 % і 29,2 % відповідно, $p < 0,05$). При цьому вік пацієнтів і тривалість захворювання не виявили значущого зв'язку з наявністю нейропатичного компонента больового синдрому.

Виявлено високі показники виразності НБ у пацієнтів з АС: за даними шкали LANSS $9,3 \pm 4,8$ балів (у пацієнтів з НБ $14,6 \pm 2,2$ балів, без НБ $6,5 \pm 3,3$ балів, $p < 0,01$), за даними шкали DN4 $3,4 \pm 2,1$ балів ($5,6 \pm 1,6$ балів і $2,2 \pm 1,2$ балів) відповідно. Застосування опитувальника StEP дозволило ефективно диференціювати нейропатичний біль від ноцицептивного: середнє значення за ним у всіх пацієнтів з АС склало $22,6 \pm 5,4$ балів, у пацієнтів з НБ $26,8 \pm 4,4$ балів, у пацієнтів без НБ – $20,5 \pm 4,5$ балів ($p < 0,01$).

Виявлено значно вищий рівень активності захворювання за даними BASDAI у пацієнтів з НКБ: 97,9 % належали до групи з високою активністю проти 72,3 % у пацієнтів без НКБ при значуще вищих показниках за BASDAI: $6,5 \pm 1,5$ балів проти $5,0 \pm 1,5$ балів ($p < 0,01$), і за ASDAS: $3,8 \pm 0,9$ балів проти $3,4 \pm 0,4$ балів. У пацієнтів з НБ виявлено також гірші показники функціональної здатності пацієнтів за шкалами BASMI: $5,0 \pm 2,2$ балів проти $3,9 \pm 2,2$ балів ($p < 0,01$) та BASFI: $6,6 \pm 1,6$ балів проти $4,3 \pm 2,1$ балів ($p < 0,01$), стану здоров'я за шкалами ASAS HI: $7,2 \pm 2,4$ балів проти $6,5 \pm 2,3$ балів ($p < 0,05$), ASAS EF: $3,7 \pm 1,7$ балів проти $3,2 \pm 1,6$ балів ($p > 0,05$), BAS-G (7 діб): $7,1 \pm 1,6$ балів проти $5,7 \pm 1,9$ балів ($p < 0,01$), BAS-G (6 місяців): $6,5 \pm 2,3$ балів проти $5,5 \pm 2,3$ балів ($p < 0,05$), BAS-G (середня): $6,8 \pm 1,7$ балів проти $5,6 \pm 1,9$ балів ($p < 0,01$), HAQ: $1,2 \pm 0,4$ балів проти $0,9 \pm 0,5$ балів відповідно ($p < 0,01$). Ці дані дозволяють розглядати нейропатичний біль як обтяжливий фактор відносно цих проявів. Водночас, не було виявлено значущих відмінностей у виразності нейропатичного болю у пацієнтів з різними рентгенологічними стадіями АС та у пацієнтів з різними рівнями ШОЕ та позитивності щодо HLA B27, що свідчить про несуттєву роль цих факторів у генезі нейропатичного болю при анкілозивному спондиліті.

Встановлено наявність значущих ($p < 0,01$) кореляційних зв'язків між показниками функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я хворих

на АС з показника виразності НБ за опитувальником StEP. Найбільш тісними виявилися кореляційні зв'язки показників опитувальника StEP з показниками за шкалами LANSS ($r_s=0,700$), DN4 ($r_s=0,686$), BASFI ($r_s=0,679$) та BASDAI ($r_s=0,617$). Кореляційний зв'язок середньої сили виявлений також з показниками ASDAS-ESR ($r_s=0,571$), BASMI ($r_s=0,504$) та HAQ ($r_s=0,412$).

У дослідженні вперше проаналізовано особливості вмісту GDNF у хворих на АС. Встановлено, що загальною тенденцією, притаманною пацієнтам з АС, був знижений рівень GDNF порівняно зі здоровими: $3,51 \pm 2,39$ пг/мл проти $4,96 \pm 2,07$ пг/мл відповідно ($p<0,01$). При цьому показник GDNF у здорових був значуще вищим як при порівнянні з пацієнтами з наявністю НБ ($2,64 \pm 1,17$ пг/мл, $p<0,01$), так і при порівнянні з пацієнтами без НБ ($4,34 \pm 2,94$ пг/мл, $p<0,05$). У хворих на АС з НБ вміст GDNF у плазмі крові значуще ($p<0,05$) нижчий, ніж у хворих на АС без НБ, що свідчить про важливу роль GDNF у патогенетичних механізмах НБ при АС. Було виявлено, що рівень GDNF у плазмі крові хворих на АС значуще прямо корелює з масою тіла ($r_s=0,389$, $p<0,01$) та індексом маси тіла ($r_s=0,328$, $p<0,01$), і зворотно корелює з показниками виразності НБ за LANNS ($r_s=-0,253$, $p<0,05$) і DN4 ($r_s=-0,308$, $p<0,05$), з показниками стану здоров'я BAS-G 6 місяців ($r_s=-0,269$, $p<0,05$) і BAS-G середній ($r_s=-0,265$, $p<0,05$), а також з показником виразності депресії ($r_s=-0,293$, $p<0,05$). Одержані дані свідчить про важливу роль GDNF у патогенезі анкілозивного спондиліту і нейропатичного компонента больового синдрому при цьому захворюванні.

Аналіз показників вмісту GDNF у сироватці крові з урахуванням клінічних результатів лікування засвідчив асоційованість зниженого рівня GDNF з гіршими клінічними результатами терапії: питома вага респондерів ASAS20 серед пацієнтів з нормальним (понад 3,0 пг/мл) рівнем GDNF була значуще більшою: 45,5 % проти 14,3 % ($p<0,05$); середній рівень GDNF у не респондерів ASAS20 склав $2,92 \pm 1,47$ пг/мл, що у 1,5 рази менше, ніж у пацієнтів – респондерів ASAS20, де кількісне значення показника склало $4,39 \pm 2,30$ пг/мл ($p<0,01$). Середній рівень GDNF у не респондерів ASAS40 склав $3,23 \pm 1,76$ пг/мл, що менше, ніж у пацієнтів – респондерів ASAS40, у яких значення

показника склало $4,67 \pm 2,61$ пг/мл ($p > 0,05$). Усе це дозволяє вважати знижений рівень GDNF у плазмі крові предиктором резистентності до терапії при АС.

Було підтверджено, що АС супроводжується вираженими змінами у психоемоційній сфері пацієнтів, що представлені депресивними і тривожними розладами, переважно легкого ступеня, а також легкою когнітивною дисфункцією. При цьому наявність НБ обтяжувало прояви депресії: $58,1 \pm 4,6$ балів проти $48,1 \pm 13,1$ балів ($p < 0,01$), реактивної тривожності: $50,4 \pm 10,5$ балів проти $45,5 \pm 12,7$ балів ($p < 0,05$), та когнітивної дисфункції: $26,29 \pm 1,39$ балів проти $28,06 \pm 1,64$ балів ($p < 0,01$), а також свідчило про формування патохарактерологічних рис, що підтверджувалося вищими показниками особистісної тривожності: $49,0 \pm 8,2$ балів проти $43,7 \pm 10,6$ балів ($p < 0,05$). Виявлено значущі кореляції між виразністю НБ та депресії і тривожності: з показниками за шкалами LANSS і DN4 значуще корелювали показники депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale ($r_s = 0,505$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,474$, $p < 0,01$ відповідно); PT ($r_s = 0,244$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,299$, $p < 0,01$ відповідно); OT ($r_s = 0,285$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,316$, $p < 0,01$ відповідно).

Виявлено, що наявність НБ супроводжується погіршенням специфічної якості життя, пов'язаної з наявністю АС, що підтверджується вищими показниками за ASQoL: $12,0 \pm 4,2$ балів проти $7,9 \pm 3,8$ балів, $p < 0,01$, та загальної якості життя, що підтверджується нижчими показниками за шкалою якості життя: $5,66 \pm 1,51$ балів проти $6,37 \pm 1,52$ балів, $p < 0,01$. Гірша якість життя у хворих на АС значуще ($p < 0,05$) корелює з гіршими показниками виразності нейропатичного болю за StEP ($r_s = 0,625$), LANSS ($r_s = 0,546$), DN4 ($r_s = 0,452$), функціональної здатності пацієнтів за BASFI ($r_s = 0,622$), та BASMI ($r_s = 0,312$), активності процесу за BASDAI ($r_s = 0,602$). Знижений рівень GDNF корелює з більшою виразністю депресії ($r_s = -0,293$, $p < 0,05$), і пов'язаний зі зниженням якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт.

Встановлено, що наявність нейропатичного компонента больового синдрому є предиктором гіршої ефективності лікування, що підтверджується меншою питомою вагою респондерів ASAS20 і ASAS40 після 12-тижневої терапії: 13,6 % проти 31,8 %, та

0,0 % і 10,2 % відповідно, а також на 49,4 % більшою поширеністю нейропатичного болю у не респондерів ASAS20 порівняно з респондерами ($p < 0,05$).

Науково обґрунтовано, розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я удосконалені підходи до комплексного лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому, що полягають у введенні до комплексу психофармакологічного лікування венлафаксину у добовій дозі 75–225 мг, що дозволило збільшити питому вагу респондерів ASAS20 до 47,6 %, і покращити динаміку показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя і психоемоційної сфери хворих.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше визначено поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС з урахуванням гендерного та вікового фактора.

Встановлено патогенетичну роль гліального нейтрофічного фактора (GDNF) як чинника формування нейропатичного компонента больового синдрому.

Вперше дано комплексну клінічну характеристику перебігу АС з нейропатичним компонентом больового синдрому та визначено зв'язок нейропатичного болю з активністю процесу, рентгенологічною стадією, маніфестацією та перебігом захворювання.

Вперше проведено переклад, валідацію та транскультуральну адаптацію україномовної версії опитувальника STEP.

Вперше з'ясовано діагностичне та прогностичне значення гліального нейтрофічного фактора (GDNF) у хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому.

Вперше дана комплексна характеристика психоемоційного реагування та патохарактерологічних змін у пацієнтів з АС з та без нейропатичного компонента больового синдрому.

Вперше визначено особливості якості життя та соціального функціонування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.

Вперше визначено клінічні та біохімічні предиктори ефективності лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому залежно від рівня GDNF в крові.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці удосконалених підходів до діагностики та лікувальних заходів при АС з нейропатичним компонентом болю з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів.

Встановлені клінічні та лабораторні предиктори резистентності до лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому.

Запропоновано модель клініко-патогенетичної ролі гліального нейтрофічного фактора (GDNF) в механізмах формування нейропатичного болю у хворих на АС, що дозволило покращити і персоніфікувати підходи до прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування залежно від нейропатичного компонента больового синдрому.

Впровадження в клінічну практику україномовної версії опитувальника STEP збільшує ефективність виявлення нейропатичного болю у хворих на АС, і дозволяє провадити персоніфіковану корекцію лікувально-реабілітаційних заходів при АС.

На основі аналізу результатів дослідження науково обґрунтовано, розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я удосконалену схему комплексної діагностики та лікування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.

Продемонстровано, що додаткове призначення хворим з АС та нейропатичним компонентом больового синдрому селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну венлафаксину дозволило суттєво підвищити ефективність лікування хворих за критеріями ASAS, зменшити виразність депресивних та тривожних проявів, а також підвищити якість життя хворих.

Ключові слова: анкілозивний спондиліт, нейропатичний біль, гліальний нейротрофічний фактор, тривожні і депресивні розлади, якість життя.

ANNOTATION

Kedyk I.O. Ankylosing spondylitis with a neuropathic component of the pain syndrome: pathogenetic significance of glial neurotrophic factor (GDNF). Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 – Medicine. – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 2023.

The dissertation presents a new solution to the current problem of modern rheumatology to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis with a neuropathic component of pain syndrome based on the establishment of the pathogenetic role of GDNF, clinical features of the course of the disease, markers of central sensitization and predictors of resistance to pharmacotherapy.

Based on the results of a multi-stage study using clinical, socio-demographic, biochemical, immunoenzymatic, instrumental and statistical-mathematical methods, the frequency of the neuropathic component of the pain syndrome in AS was determined, taking into account the gender and age factor, the clinical features of the course of AS with the neuropathic component of the pain syndrome were determined. the relationship of the neuropathic component with the activity of the process, radiological stage, manifestation and course of the disease was evaluated, the content of glial neurotrophic factor (GDNF) in the blood serum of patients with AS was studied and its relationship with the activity of the process, radiological stage, manifestation and course was evaluated disease and the neuropathic component of the pain syndrome, the state of psycho-emotional response and patho-characteristic features of patients with the neuropathic component of the pain syndrome in AS were studied, the quality of life and functional activity of the patients were evaluated. The translation, validation and cross-cultural adaptation of the StEP questionnaire for the detection of neuropathic pain in the lumbar spine were carried out in the course of the dissertation research. On the basis of the analysis of the data obtained in the study, clinical and biochemical

predictors of the effectiveness of the treatment of patients with AS with a neuropathic component of the pain syndrome were determined depending on the level of GDNF in the blood. Improved approaches to the complex treatment of patients with AS with neuropathic component of the pain syndrome.

The study included 142 AS patients (79.6 % men, 20.4 % women) with an average age of 41.9 ± 9.7 years, who were diagnosed with AS according to the modified New York criteria. All patients gave informed consent to participate in the study, and were capable of adequate communication and understanding of the content of the questionnaires during the study. The dissertation research was carried out in compliance with the main provisions of GCP (2018), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation (1964-2000 y.) and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated November 1, 2000. The research protocols were approved by the Bioethics Committee of Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov (protocol No. 7 of October 1, 2020 and No 6 of October 12, 2023). The selected patients were divided into two groups: with the absence of signs of NB (94 patients) and with the presence of signs of NB (48 patients) based on the results of the examination using the LANSS and DN4 scales.

Validation and transcultural adaptation of the Standardized Evaluation of Pain (StEP) questionnaire was carried out. The validity, reliability and internal consistency of the Ukrainian version of StEP is confirmed by the high value of the Cronbach's alpha coefficient (0.987) and the results of correlation analysis, which revealed the presence of a pairwise correlation ($r_s=0.955$, $p<0.01$).

A significant prevalence of the neuropathic component of the pain syndrome in patients with AS was established, significantly higher in women: according to LANSS 36.6 % (in women 51.7 %, in men 32.7 %, $p<0.05$), according to DN4 - in 38.0 % (58.6 % and 32.7 %, respectively, $p<0.01$), according to the data of both scales – in 33.8 % (51.7 % and 29.2 %, respectively, $p<0, 05$). At the same time, the age of the patients and the duration of the disease

did not reveal a significant relationship with the presence of the neuropathic component of the pain syndrome.

High levels of expressiveness of NB in patients with AS were revealed: according to the LANSS scale 9.3 ± 4.8 points (in patients with NB 14.6 ± 2.2 points, without NB 6.5 ± 3.3 points, $p < 0.01$), according to the data of the DN4 scale, 3.4 ± 2.1 points (5.6 ± 1.6 points and 2.2 ± 1.2 points), respectively. The use of the StEP questionnaire made it possible to effectively differentiate neuropathic pain from nociceptive pain: the average value according to it in all patients with AS was 22.6 ± 5.4 points, in patients with NB 26.8 ± 4.4 points, in patients without NB – 20.5 ± 4.5 points ($p < 0.01$).

A significantly higher level of disease activity according to BASDAI was found in patients with NKB: 97.9 % belonged to the group with high activity against 72.3 % in patients without NKB with significantly higher indicators according to BASDAI: 6.5 ± 1.5 points against 5.0 ± 1.5 points ($p < 0.01$), and according to ASDAS: 3.8 ± 0.9 points against 3.4 ± 0.4 points. In patients with NB, worse indicators of patients' functional ability were also found according to the BASMI scales: 5.0 ± 2.2 points versus 3.9 ± 2.2 points ($p < 0.01$) and BASFI: 6.6 ± 1.6 points against 4.3 ± 2.1 points ($p < 0.01$), health status according to the ASAS HI scales: 7.2 ± 2.4 points against 6.5 ± 2.3 points ($p < 0.05$), ASAS EF: 3.7 ± 1.7 points against 3.2 ± 1.6 points ($p > 0.05$), BAS-G (7 days): 7.1 ± 1.6 points against 5.7 ± 1.9 points ($p < 0.01$), BAS-G (6 months): 6.5 ± 2.3 points vs. 5.5 ± 2.3 points ($p < 0.05$), BAS-G (mean): 6.8 ± 1.7 points vs. 5.6 ± 1.9 points ($p < 0.01$), HAQ: 1.2 ± 0.4 points versus 0.9 ± 0.5 points, respectively ($p < 0.01$). These data allow considering neuropathic pain as an aggravating factor for these manifestations. At the same time, no significant differences were found in the expressiveness of neuropathic pain in patients with different radiological stages of AS and in patients with different levels of ESR and positivity for HLA B27, which indicates the insignificant role of these factors in the genesis of neuropathic pain in ankylosing spondylitis.

The presence of significant ($p < 0.01$) correlations between indicators of functional disorders, disease activity, general health of patients with AS from the indicator of expressiveness of NB according to the StEP questionnaire was established. The closest

correlations of the indicators of the StEP questionnaire with the indicators of the LANSS ($r_s=0.700$), DN4 ($r_s=0.686$), BASFI ($r_s=0.679$) and BASDAI ($r_s=0.617$) scales were found. Correlation of medium strength was also found with ASDAS-ESR ($r_s=0.571$), BASMI ($r_s=0.504$) and HAQ ($r_s=0.412$) indicators.

The study first analyzed the features of GDNF content in AS patients. It was found that the general trend inherent in patients with AS was a reduced level of GDNF compared to healthy subjects: 3.51 ± 2.39 pg/ml vs. 4.96 ± 2.07 pg/ml, respectively ($p<0.01$). At the same time, the GDNF index in healthy people was significantly higher both when compared with patients with NB (2.64 ± 1.17 pg/ml, $p<0.01$) and when compared with patients without NB (4.34 ± 2.94 pg/ml, $p<0.05$). In AS patients with NB, the content of GDNF in the blood plasma is significantly ($p<0.05$) lower than in AS patients without NB, which indicates the important role of GDNF in the pathogenetic mechanisms of NB in AS. It was found that the level of GDNF in the blood plasma of patients with AS is significantly directly correlated with body weight ($r_s=0.389$, $p<0.01$) and body mass index ($r_s=0.328$, $p<0.01$), and inversely correlated with indicators expressiveness of NB according to LANNS ($r_s=-0.253$, $p<0.05$) and DN4 ($r_s=-0.308$, $p<0.05$), with BAS-G health status indicators 6 months ($r_s=-0.269$, $p<0.05$) and BAS-G average ($r_s=-0.265$, $p<0.05$), as well as with the index of expressiveness of depression ($r_s=-0.293$, $p<0.05$). The obtained data indicate an important role of GDNF in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and the neuropathic component of the pain syndrome in this disease.

Analysis of GDNF levels in blood serum taking into account the clinical results of treatment proved the association of a reduced level of GDNF with worse clinical results of therapy: the specific weight of ASAS20 responders among patients with a normal (over 3.0 pg/ml) level of GDNF was significantly higher: 45.5 % against 14.3 % ($p<0.05$); the average level of GDNF in ASAS20 non-responders was 2.92 ± 1.47 pg/ml, which is 1.5 times lower than in ASAS20 responder patients, where the quantitative value of the indicator was 4.39 ± 2.30 pg/ml ($p<0.01$). The average level of GDNF in ASAS40 non-responders was 3.23 ± 1.76 pg/ml, which is lower than in ASAS40 responders, in whom the indicator value was $4.67 \pm$

2.61 pg/ml ($p > 0.05$). All this allows to consider a reduced level of GDNF in the blood plasma as a predictor of resistance to therapy in AS.

It was confirmed that AS is accompanied by pronounced changes in the psycho-emotional sphere of patients, represented by depressive and anxiety disorders, mostly of a mild degree, as well as mild cognitive dysfunction. At the same time, the presence of NB aggravated the manifestations of depression: 58.1 ± 4.6 points against 48.1 ± 13.1 points ($p < 0.01$), reactive anxiety: 50.4 ± 10.5 points against 45.5 ± 12.7 points ($p < 0.05$), and cognitive dysfunction: 26.29 ± 1.39 points versus 28.06 ± 1.64 points ($p < 0.01$), and also indicated the formation of pathocharacteristic features, which was confirmed higher indicators of personal anxiety: 49.0 ± 8.2 points versus 43.7 ± 10.6 points ($p < 0.05$). Significant correlations were found between the expressiveness of NB and depression and anxiety: with the indicators on the LANSS and DN4 scales, the indicators of depression according to The Zung Self-Rating Depression Scale were significantly correlated ($r_s = 0.505$, $p < 0.01$ and $r_s = 0.474$, $p < 0.01$ in accordance); RT ($r_s = 0.244$, $p < 0.01$ and $r_s = 0.299$, $p < 0.01$, respectively); OT ($r_s = 0.285$, $p < 0.01$ and $r_s = 0.316$, $p < 0.01$, respectively).

It was found that the presence of NB is accompanied by a deterioration of the specific quality of life associated with the presence of AS, which is confirmed by higher ASQoL indicators of 12.0 ± 4.2 points versus 7.9 ± 3.8 points, $p < 0.01$, and overall quality of life, which is confirmed by lower indicators on the quality of life scale: 5.66 ± 1.51 points versus 6.37 ± 1.52 points, $p < 0.01$. The worse quality of life in patients with AS is significantly ($p < 0.05$) correlated with worse indicators of expressiveness of neuropathic pain according to StEP ($r_s = 0.625$), LANSS ($r_s = 0.546$), DN4 ($r_s = 0.452$), functional ability of patients according to BASFI ($r_s = 0.622$), and BASMI ($r_s = 0.312$), process activity according to BASDAI ($r_s = 0.602$). A reduced level of GDNF correlates with a greater expressiveness of depression ($r_s = -0.293$, $p < 0.05$), and is associated with a decrease in the quality of life in patients with ankylosing spondylitis.

It was established that the presence of a neuropathic component of the pain syndrome is a predictor of worse treatment effectiveness, which is confirmed by a lower specific weight of

ASAS20 and ASAS responders⁴⁰ after 12 weeks of therapy: 13.6 % vs. 31.8 %, and 0.0 % and 10.2 %, respectively, and a 49.4 % higher prevalence of neuropathic pain in ASAS20 nonresponders compared to responders ($p < 0.05$).

Improved approaches to complex treatment of patients with AS with a neuropathic component of the pain syndrome were scientifically substantiated, developed and implemented in health care practice, consisting in the introduction of venlafaxine in a daily dose of 75–225 mg to the complex of psychopharmacological treatment, which made it possible to increase the specific gravity of ASAS20 responders up to 47.6 %, and to improve the dynamics of indicators of pathological process activity, functional capacity of patients, health status, quality of life and psycho-emotional sphere of patients.

Scientific novelty of the obtained results. The prevalence of the neuropathic component of the pain syndrome in patients with AS was determined for the first time in the dissertation study, taking into account the gender and age factors.

The pathogenetic role of glial neurotrophic factor (GDNF) as a factor in the formation of the neuropathic component of the pain syndrome has been established.

For the first time, a comprehensive clinical description of the course of AS with a neuropathic component of the pain syndrome was given and the relationship of neuropathic pain with the activity of the process, radiological stage, manifestation and course of the disease was determined.

For the first time, translation, validation and transcultural adaptation of the Ukrainian version of the STEP questionnaire was carried out.

For the first time, the diagnostic and prognostic value of glial neurotrophic factor (GDNF) in patients with AS with a neuropathic component of the pain syndrome was clarified.

For the first time, a comprehensive description of psycho-emotional response and pathocharacteristic changes in patients with AS with and without a neuropathic component of the pain syndrome is given.

For the first time, the characteristics of the quality of life and social functioning of patients with a neuropathic component of the pain syndrome in AS were determined.

For the first time, clinical and biochemical predictors of the effectiveness of treatment of patients with AS with a neuropathic component of the pain syndrome depending on the level of GDNF in the blood were determined.

The practical significance of the obtained results lies in the development of improved approaches to diagnosis and therapeutic measures in AS with a neuropathic component of pain, taking into account clinical and biochemical predictors.

Clinical and laboratory predictors of resistance to treatment of patients with AS with a neuropathic component of the pain syndrome have been established.

A model of the clinical-pathogenetic role of glial neurotrophic factor (GDNF) in the mechanisms of neuropathic pain formation in patients with AS was proposed, which made it possible to improve and personalize approaches to predicting the course of the disease and the effectiveness of treatment depending on the neuropathic component of the pain syndrome.

Implementation of the Ukrainian-language version of the STEP questionnaire into clinical practice increases the effectiveness of detecting neuropathic pain in patients with AS, and allows personalized correction of treatment and rehabilitation measures for AS.

Based on the analysis of the results of the study, an improved scheme of comprehensive diagnosis and treatment of patients with a neuropathic component of pain syndrome in AS was scientifically substantiated, developed and implemented in health care practice.

It was demonstrated that the additional appointment of the selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine to patients with AS and the neuropathic component of the pain syndrome made it possible to significantly increase the effectiveness of treatment of patients according to the ASAS criteria, reduce the severity of depressive and anxiety symptoms, and also improve the quality of life of patients.

Key words: ankylosing spondylitis, neuropathic pain, glial neurotrophic factor, anxiety and depressive disorders, quality of life

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Стаття у зарубіжному виданні,

яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus

1. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis patients depending on neuropathic pain // *Reumatologia*. 2023. Vol. 61(2). P. 104–108.

Статті у фахових виданнях України, в яких дозволено публікацію результатів дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії відповідно до переліку, затвердженого наказами МОН України:

1. Кедик І.О., Шалковський Є.І., Шаповал І.І., Станіславчук М.А. Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (step) – інструмент оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спондиліт // *Український неврологічний журнал*. 2022. № 3–4. С. 39-48.

2. Кедик І.О. Нейропатичний біль при анкілозивному спондиліті та особливості психопатологічного реагування // *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. № 6. С. 89-94.

3. Кедик І.О. Станіславчук М.А. Рівні гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним компонентом больового синдрому // *Український ревматологічний журнал*. 2023. №2. С. 47-52.

4. Кедик І.О., Станіславчук М.А. Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому // *Вісник Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова*. 2023. Том 27. № 3. С. 406-412.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Кедик І. О., Станіславчук М. А. Оцінка стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому / Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 12-13 листопада 2021 р. С. 240.

2. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Neuropathic pain component and its relationship with quality of life in patients with ankylosing spondylitis Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2022) // Annals of the Rheumatic Diseases. Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022. 81 (Suppl 1). P. 1544 – 1545.

3. Кедик І.О., Станіславчук М.А. Нейропатичний біль та психоемоційні розлади у хворих на анкілозивний спондиліт: Матеріали науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022) // Український ревматологічний журнал. 2022. № 3(89). С. 5-6.

4. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Neuropathic pain as a predictor of functional disorders in patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2023) // Annals of the Rheumatic Diseases. Milan, Italy, 31 May - 3 June, 2023. 82 (Suppl 1). P. 1725.

5. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Cognitive dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: association with neuropathic pain. The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) // Journal of Clinical Rheumatology. Ríó de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023. 29 (Suppl 1). P. 100-101.

Праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

1. Кедик І.О., Школіна Н.В., Шаповал І.І., Орлова І.В., Станіславчук М.А. Адаптація та валідиція україномовної версії шкали стресостійкості Коннора–Девідсона-10 (CD-RISC-10): апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2020. № 80(2). С. 66-72.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ANNOTATION.....	9
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	16
ЗМІСТ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АНКІЛОЗИВНОГО СПОНДИЛІТУ. РОЛЬ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ ТА ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ АНКІЛОЗИВНОГО СПОНДИЛІТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1. Анкілозивний спондиліт: епідеміологія, клінічне і соціальне значення, етіопатогенетичні механізми, клінічна феноменологія.....	32
1.2. Нейропатичний біль при анкілозивному спондиліті.....	40
1.3. Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF) і його роль у регулюванні нейропатичного болю.....	49
1.4. Сучасні підходи до лікування анкілозивного спондиліту з нейропатичним болем.....	54
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика обстежених.....	62
2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів	65
2.3. Методи дослідження.....	67
2.3.1. Клінічні методи дослідження.....	67
2.3.2. Методи визначення гліального нейротрофічного фактора (GDNF)	70
2.3.3. Лабораторні методи дослідження.....	71
2.3.4. Психодіагностичні методи дослідження.....	71

2.3.5. Методи дослідження якості життя.....	72
2.3.6. Статистико-математична обробка результатів дослідження.....	73
Висновки до розділу 2.....	73
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФЕНОМЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ З НЕЙРОПАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ	74
3.1. Поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у пацієнтів з АС.....	74
3.2. Особливості проявів нейропатичного болю у пацієнтів з АС.....	75
3.3. Активність захворювання та функціональна здатність пацієнтів з АС залежно від наявності НКБ	81
3.4. Показники виразності функціональних порушень у пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.....	86
3.5. Показники стану здоров'я у пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.....	90
3.6. Рентгенологічні та лабораторні характеристики анкілозивного спондиліту залежно від нейропатичного компонента больового синдрому	93
Висновки до розділу 3.....	95
РОЗДІЛ 4. ВАЛІДИЗАЦІЯ І ТРАНСКУЛЬТУРАЛЬНА АДАПТАЦІЯ ОПИТУВАЛЬНИКА STER.....	98
4.1. Процедура адаптації та валідизації україномовної версії опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP).....	99
4.1.1. Переклад опитувальника.....	99
4.1.2. Пацієнти, які брали участь у дослідженні.....	100
4.1.3. Статистико-математичний аналіз.....	100
4.1.4. Стандартизована оцінка болю за StEP.....	101
4.2. Результати валідизації і транскультуральної адаптації опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP).....	103
Висновки до розділу 4.....	107

РОЗДІЛ 5. ВМІСТ ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА В КРОВІ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ: ЗВ'ЯЗОК З НЕЙРОПАТИЧНИМ БОЛЕМ, АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ, ЯКІСТЮ ЖИТТЯ ТА ПОКАЗНИКАМИ АФЕКТИВНОГО РЕАГУВАННЯ.....	108
5.1. Рівні GDNF у пацієнтів з АС залежно від наявності НБ.....	109
5.2. Зв'язок рівнів GDNF з показниками активності патологічного процесу та виразності НБ.....	111
5.3. Клініко-феноменологічні особливості АС при різних рівнях GDNF.....	122
Висновки до розділу 5.....	134
РОЗДІЛ 6. СТАН ПСИХОЕМОЦІЙНОГО РЕАГУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АНКІЛОЗИВНИМ СПОНДИЛІТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НЕЙРОПАТИЧНОГО КОМПОНЕНТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ.....	137
6.1. Особливості емоційних реакцій при АС.....	137
6.2. Деякі особливості когнітивного функціонування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при анкілозивному спондиліті.....	145
6.3. . Кореляційні зв'язки між активністю АС (BASDAI), показниками функціональних розладів (BASMI, BASFI, маркерами нейропатичного больового синдрому (LANSS, DN4) та психопатологічною симптоматикою.....	147
Висновки до розділу 6.....	149
РОЗДІЛ 7. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СОЦІАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ З АНКІЛОЗИВНИМ СПОНДИЛІТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НЕЙРОПАТИЧНОГО КОМПОНЕНТУ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ.....	152
7.1. Якість життя хворих на АС залежно від наявності нейропатичного компонента больового синдрому.....	153
7.2. Кореляційні зв'язки між активністю АС (BASDAI), показниками функціональних розладів (BASMI, BASFI, маркерами нейропатичного больового синдрому (LANSS, DN4, StEP) та якістю життя	160
Висновки до розділу 7.....	163

РОЗДІЛ 8. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВЕНЛАФАКСИНУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ З НЕЙРОПАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ.....	165
8.1. Оцінка клінічної ефективності венлафаксину в комплексній терапії хворих на АС з наявністю нейропатичного компонента больового синдрому.....	166
8.2. Рівень GDNF як предиктор резистентності до терапії при АС.....	181
Висновки до розділу 8.....	188
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	190
ВИСНОВКИ.....	213
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	215
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	216
ДОДАТОК А.....	259
ДОДАТОК Б.....	261
ДОДАТОК В.....	262

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ

АС – анкілозивний спондиліт

ГАМК – γ -аміномасляна кислота

ІМТ – індекс маси тіла

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НБ – нейропатичний біль

НКБ – нейропатичний компонент болю

НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби

ОТ – особистісна тривожність

РТ – реактивна тривожність

СІЗЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну

ЦНС – центральна нервова система

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЯЖ – якість життя

ASAS HI/EF – ASAS Health Index and Environmental Factors

ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI – Bath AS Disease Activity Index

BASFI – Bath AS Functional Index

BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

DN4 – Діагностичний опитувальник нейропатичного болю

GDNF – гліальний нейтрофічний фактор

HAQ – Health Assessment Questionnaire

LANSS – Лідська шкала оцінки нейропатичного болю

StEP – Standardized Evaluation of Pain

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Анкілозивний спондиліт (АС) є хронічним системним запальним захворюванням сполучної тканини з переважним ураженням сакроіліальних з'єднань та хребта, формуванням синдесмофітів та анкілозів, що може поєднуватись з ентезитом, увеїтом та ураженням внутрішніх органів [1, 73, 277]. АС найчастіше вражає чоловіків віком 15-40 років; захворювання характеризується невинно прогресуючим перебігом зі швидкою втратою працездатності, погіршенням якості життя (ЯЖ) та скороченням його тривалості [169, 354, 390]. Поширеність АС у різних країнах коливається від 0,1 до 1,4 % [130, 360]. В Україні поширеність АС становить 30,0 на 100 тис. населення, захворюваність – 2,2 на 100 тис. населення; при цьому ймовірно, має місце гіподіагностика захворювання [3].

Діагностика та лікування АС залишається складною проблемою сучасної ревматології як з клінічних, так і з медико-соціальних причин [123, 169, 195, 225]. Клінічна феноменологія АС характеризується значною індивідуальною варіабельністю; при цьому провідним клінічним симптомом АС є хронічний біль, персистування якого може бути зумовлено не лише запальною реакцією, а й присутнім нейропатичним компонентом [66, 190, 248]. Останніми роками явище центральної сенситизації у ревматологічній клініці привертає все більшу увагу дослідників як чинник, що модифікує перебіг захворювання, погіршує ефективність стандартної схеми лікування та вимагає додаткової фармакологічної корекції [46, 98, 261]. Сучасними дослідженнями доведено значну поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у пацієнтів з хворобами сполучної тканини; зокрема, його виявляють у 34,9 % чоловіків та 50,0 % жінок, хворих на АС [8, 158]. При цьому особливості нейропатичного компонента болю при АС залишаються недостатньо вивченими, а наявні наукові дані – неповними. Недостатність інформації щодо патогенетичних механізмів, особливостей клінічної феноменології та психосоматичних взаємозв'язків нейропатичного болю (НБ) при АС, недосконалість існуючих методів діагностики НБ у комплексі діагностичних заходів АС, істотно

знижує якість діагностики та лікувально-реабілітаційних заходів, утруднює розробку сучасних підходів до раннього виявлення, лікування та реабілітації при АС.

Гліальний нейротрофічний фактор (Glial-Derived Neurotrophic Factor – GDNF) є важливим чинником регуляції нейропатичного болю і відіграє важливу роль у комплексі реакцій, що супроводжують розвиток нейропатичного болю, через нормалізацію клітинних змін, що виникають внаслідок пошкодження нейронів і пов'язаними з нею аллодинією та зміною експресії цитокінів локально у зоні пошкодження і глією віддалено у спинному мозку [61, 119, 241]. Доведено, що GDNF справляє знеболюючий вплив на нейропатичний біль через відновлення субклітинного розподілу доменів K^+ -каналів, що зумовлює редукцію механічної та холодової аллодинії [96, 240]. Однак, механізми анальгезуючої дії GDNF при АС залишаються достеменно не з'ясованими, що актуалізує проведення досліджень у цьому напрямку.

Перспективним напрямком корекції нейропатичного болю при АС є включення до комплексної терапії сучасних антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН). СІЗЗСН характеризуються потужним тимостабілізуючим та анксиолітичним ефектами, що є цінним для лікування нозогенних депресивних і тривожних розладів, а також анальгезуючим ефектом, що спонукає до вивчення можливості їх застосування для контролю больового синдрому різного генезу [290, 316, 352]. У дослідженнях останніх років була показана ефективність дулоксетину в лікуванні больового синдрому при АС [9], при цьому ефективність СІЗЗСН у корекції НБ при АС залишається недостатньо вивченою.

Виходячи з вищевикладеного, дослідження клініко-патогенетичних особливостей, клінічної феноменології, психосоматичних взаємозв'язків, нейроімунологічних та біохімічних особливостей АС з нейропатичним компонентом больового синдрому, і розробка на підставі одержаних даних персоналізованих підходів до діагностики, лікування та реабілітації при АС є актуальним завданням ревматології, і має важливе наукове і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри внутрішньої

медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Клініко-лабораторні та психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією» (№ держреєстрації 0107U003479), і «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань» (№ держреєстрації 0115U001282). Автор є співвиконавцем тем.

Об'єкт дослідження – нейропатичний компонент больового синдрому при анкілозивному спондиліті.

Предмет дослідження – клініко-феноменологічні особливості АС з нейропатичним компонентом больового синдрому, рівні GDNF в крові, зв'язок з нейропатичним болем, активністю захворювання, функціональною здатністю хворих, станом психоемоційної сфери та якістю життя.

Методи дослідження: клінічні, соціально-демографічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистико-математичні.

Соціально-демографічний метод використаний при вивченні соціально-демографічних характеристик пацієнтів з АС.

За допомогою клінічного методу вивчено особливості клінічної феноменології нейропатичного компонента больового синдрому при АС.

Шляхом скринінгу за допомогою опитувальників LANSS, DN4 та StEP встановлено поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС.

Шляхом оцінки показників активності процесу (BASDAI, ASDAS-ESR) визначено активність процесу, а за показниками BASFI, BASMI визначено функціональну здатність хворих на АС.

Стан здоров'я пацієнтів оцінено за допомогою шкал ASAS-HI, ASAS-EF, BAS-G (7 діб, 6 місяців та середній) і HAQ.

За допомогою імуноферментного методу ELISA визначено рівні гліального нейротрофічного фактора (GDNF) у сироватці крові.

Також використано рутинні методи дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі).

За допомогою інструментальних методів (рентгенографія крижо-клубових з'єднань, шийного, грудного та поперекового відділів хребта, ЕКГ) визначено рентгенологічну стадію процесу та характеристики електричної активності серця.

Визначення особливостей психопатологічних змін проведено за допомогою клініко-психодіагностичного обстеження з використанням шкали депресії The Zung Self-Rating Depression Scale, шкал особистісної та реактивної тривожності С. Spilberger та MMSE (Mini Mental State Examination).

Якість життя і соціального функціонування пацієнтів оцінено за шкалами ASQoL, та за шкалою якості життя I. Mezzich et al.

Статистико-математичний аналіз для оцінки міжгрупових розбіжностей виконаний з використанням непараметричних методів статистичного аналізу: точного критерію Фішера, непараметричних тестів Манна-Уїтні, Вілкоксона і критерію знаків. Кореляційний аналіз виконаний за допомогою непараметричного методу рангової кореляції Спірмена. Основному статистичному аналізу передував розвідувальний аналіз для встановлення характеру розподілу ознак з використанням тесту Шапіро-Уїлка.

Мета роботи – підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі встановлення патогенетичної ролі GDNF, клінічних особливостей перебігу захворювання, предикторів резистентності до фармакотерапії та включення до комплексу лікування венлафаксину.

Для досягнення мети були вирішені наступні **завдання**:

1. Дослідити частоту нейропатичного компонента больового синдрому при АС з урахуванням гендерного та вікового факторів.

2. Вивчити клінічні особливості перебігу АС з нейропатичним компонентом больового синдрому, оцінити зв'язок нейропатичного компонента з активністю процесу, рентгенологічною стадією та функціональною здатністю хворих.

3. Провести переклад, валідизацію та крос-культуральну адаптацію опитувальника StEP для виявлення нейропатичного болю у поперековій ділянці хребта хворих з АС.

4. Вивчити вміст гліального нейтрофічного фактора (GDNF) в сироватці крові хворих на АС, оцінити зв'язок з активністю процесу, рентгенологічною стадією, клінічною маніфестацією та нейропатичним компонентом больового синдрому.

5. Дослідити стан психоемоційного реагування та патохарактерологічні особливості пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.

6. Оцінити якість життя та функціональну активність пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому та аберантними рівнями GDNF в крові.

7. Встановити клінічні та біохімічні предиктори ефективності лікування хворих на АС залежно від наявності нейропатичного компоненту больового синдрому залежно від рівня GDNF в крові.

8. Науково обґрунтувати і розробити комплексне лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі додаткового включення до комплексу лікування селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – венлафаксину.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше визначено поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС з урахуванням гендерного та вікового фактора.

Встановлено патогенетичну роль гліального нейтрофічного фактора (GDNF) як чинника формування нейропатичного компонента больового синдрому.

Вперше дано комплексну клінічну характеристику перебігу АС з нейропатичним компонентом больового синдрому та визначено зв'язок нейропатичного болю з активністю процесу, рентгенологічною стадією, маніфестацією та перебігом захворювання.

Вперше проведено переклад, валідизацію та транскультуральну адаптацію україномовної версії опитувальника STEP.

Вперше з'ясовано діагностичне та прогностичне значення гліального нейтрофічного фактора (GDNF) у хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому.

Вперше дана комплексна характеристика психоемоційного реагування та патохарактерологічних змін у пацієнтів з АС з та без нейропатичного компонента больового синдрому.

Вперше визначено особливості якості життя та соціального функціонування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.

Вперше визначено клінічні та біохімічні предиктори ефективності лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому залежно від рівня GDNF в крові.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці удосконалених підходів до діагностики та лікувальних заходів при АС з нейропатичним компонентом болю з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів.

Встановлені клінічні та лабораторні предиктори резистентності до лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому.

Запропоновано модель клініко-патогенетичної ролі гліального нейтрофічного фактора (GDNF) в механізмах формування нейропатичного болю у хворих на АС, що дозволило покращити і персоніфікувати підходи до прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування залежно від нейропатичного компонента больового синдрому.

Впровадження в клінічну практику україномовної версії опитувальника STEP збільшує ефективність виявлення нейропатичного болю у хворих на АС, і дозволяє провадити персоніфіковану корекцію лікувально-реабілітаційних заходів при АС.

На основі аналізу результатів дослідження науково обґрунтовано, розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я удосконалену схему комплексної діагностики та лікування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при АС.

Продемонстровано, що додаткове призначення хворим з АС та нейропатичним компонентом больового синдрому селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну венлафаксину дозволило суттєво підвищити ефективність

лікування хворих за критеріями ASAS, зменшити виразність тривожних і депресивних проявів, а також підвищити якість життя хворих.

Практичні рекомендації, розроблені дисертантом за результатами дослідження, використовуються у практиці фахівців КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (акти впровадження від 15.09.2023 р., від 04.10.2023 р.), Інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акти впровадження від 15.09.2023 р., від 04.10.2023 р.).

Одержані у ході дисертаційного дослідження наукові розробки використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акти впровадження від 29.08.2022 р., від 15.09.2023 р., від 04.10.2023 р.), кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акти впровадження від 29.08.2022 р., від 15.09.2023 р., від 04.10.2023 р.), та Івано-Франківського національного медичного університету (акти впровадження від 29.08.2022 р., від 15.09.2023 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено пошук, аналіз та реферування літературних джерел за темою дисертації, самостійно визначено мету дослідження, його завдання, а також розроблено методологію дослідження. Особисто розроблено оригінальні анкети, виконано відбір пацієнтів для дослідження, одноосібно проведено клінічне та психодіагностичне обстеження, вивчення якості життя і соціального функціонування пацієнтів, проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження. Автором одноосібно виконано статистико-математичну обробку, опис та графічне представлення результатів дослідження, самостійно сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, а також підготовлені наукові публікації. У статтях, опублікованих у співавторстві, автором визначено гіпотезу дослідження, мету і завдання, розроблено методологію, одноосібно проведено обстеження пацієнтів, виконано статистичну обробку даних і підготовлено роботу до друку.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені на науково-практичній конференції: «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» (Вінниця, 17 жовтня 2019 р.), науково-практичній конференції «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування у розділі молодих вчених». (Київ, 17-19 березня 2021 р.), XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (м. Вінниця, 12-13 листопада 2021 р.), European Congress of Rheumatology (EULAR-2022) (Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022), Науково-практичній конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022), European Congress of Rheumatology (EULAR-2023) (Milan, Italy, 31 May – 3 June, 2023), The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) (Rio de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 6 статей (1 одноосібна), з яких – 1 у іноземному спеціалізованому фаховому виданні, яке індексується у наукометричній базі Scopus, 5 – у фахових наукових виданнях України, і 5 тез у матеріалах наукових конференцій міжнародного та загальнодержавного рівня.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена на 273 сторінках комп'ютерного тексту (198 сторінок основного тексту), складається з вступу, огляду літератури, загальної характеристики обстежених хворих і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і 3 додатків. Дисертацію проілюстровано 63 таблицями і 62 рисунками. Список літератури містить 395 наукових джерел (11 українських і 384 іноземних).

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АНКІЛОЗИВНОГО СПОНДИЛІТУ. РОЛЬ НЕЙРОПАТИЧНОГО БОЛЮ ТА ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ АНКІЛОЗИВНОГО СПОНДИЛІТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Анкілозивний спондиліт: епідеміологія, клінічне і соціальне значення, етіопатогенетичні механізми, клінічна феноменологія

Анкілозивний спондиліт (АС) є хронічним запальним аутоімунним захворюванням, з переважним ураженням хребта, а також периферичних суглобів, що супроводжується сильним хронічним болем, артритом, ентезитом, увеїтом, дактилітом, і у запущених випадках може призвести до зрощення хребта [42, 62]. АС є одним з найпоширеніших типів спондилоартропатій – гетерогенної групи ревматичних захворювань із загальними клінічними та генетичними ознаками; він належить до групи аксіальних спондилоартропатій.

Епідеміологічні дослідження АС характеризуються значною варіабельністю даних. Це пов'язане не лише з методологічними розбіжностями, а й тим, що захворюваність на АС доволі суттєво різниться у різних популяціях. Так, у дослідженні Geirsson A.J. et al. (2010), яке спиралося на дані медичної документації, клінічного огляду і генетичного дослідження з урахуванням модифікованих Нью-Йоркських критеріїв більш ніж 200 тис. пацієнтів, рівень захворюваності (incidence) на АС в Ірландії склав від 0,44 до 5,48 випадків на 100 тис. населення; при цьому співвідношення чоловіків і жінок складало 1,9 до 1 [143]. Близькі дані були одержані Nukuda S. et al. (2001) для японської популяції: 0,48 випадків на 100 тис. населення [168]. Невисокий рівень захворюваності на АС був виявлений також у дослідженні Alamanos Y. et al. (2004), які повідомили про 1,5 випадки АС на 100 тис. населення у Греції (з коливаннями від 0,4 до 2,5 випадків на 100 тис.) при співвідношенні чоловіків і жінок 4,7 до 1 [19]. Натомість, у дослідженні Carbone L.D. et al. (1992), що

враховувало діагнози згідно модифікованих Нью-Йоркських критеріїв 69 тис. пацієнтів у США, захворюваність на АС склала 7,3 випадків на 100 тис. населення (з коливаннями від 6,1 до 8,4 випадків) при співвідношенні чоловіків і жінок 4 до 1, що у 15 разів більше, ніж в Японії [84]. Такі ж дані (7,3 випадків на 100 тис. з коливаннями від 5,3 до 9,2 випадків, при співвідношенні чоловіків і жінок 3,1 до 1) наводять Bakland G. et al. (2005) для Північної Норвегії [35]. Sun X. et al. (2023) зазначають, що рівень захворюваності на АС у Китаї зріс з 1,3 випадків на 100 000 населення у 2014 році до 5,71 у 2020 році, і дещо знизився у 2021 році; співвідношення чоловіків і жінок склало 5,6 до 1. При цьому захворюваність на АС не відрізнялася у різних етнічних групах, але суттєво різнилася в окремих містах [323].

Дані про поширеність (prevalence) АС у різних популяціях також суттєво різняться. Про найвищу поширеність АС повідомили Gofton J.P. et al. (1984), які виявили у популяції корінних американців Хайда у Канаді від 6 % до 10 % хворих на АС [148]. Водночас, аналогічне дослідження Boyer G.S. et al. (1994) виявило лише 0,4 % хворих на АС у популяції ескімосів Аляски, хоча питома вага HLA-B27 позитивних осіб серед обстежених була високою (25-40 %) [68]. Загалом, географічні закономірності полягають у більшій поширеності АС в північних країнах порівняно з південними, хоча вважається, що принаймні частина цих розбіжностей може бути пояснена різними методологічними підходами до вивчення захворюваності і поширеності АС. Так, високий рівень поширеності АС був виявлений у норвезьких саамів (лапландців) – 1,8 %, при цьому HLA-B27 був виявлений у 24 % усіх обстежених [181]. Натомість, інше дослідження виявило поширеність АС у Північній Норвегії лише у 0,31 %; водночас, це дослідження враховувало тільки пацієнтів з АС, які перебували під наглядом ревматолога, і які, ймовірно, мали більш важкий перебіг захворювання [35].

Популяційні дослідження у країнах Центральної та Західної Європи виявили близькі показники поширеності АС: Hanova P. et al. (2010) наводять дані про 0,86 % хворих на АС у чеській популяції [159], а Braun J. et al. (1998) – про 0,9 % у німецькій [69]. Серед німецьких донорів крові було виявлено 0,55 % хворих на АС [17]. Дещо

нижчі показники поширеності АС були виявлені у Туреччині: 0,49 % [264], Нідерландах – 0,24 % [343], Угорщині – 0,23 % [151] та Фінляндії – 0,15 % [187].

Найнижча поширеність АС була виявлена в Японії: 0,0065 % [168], Китаї – 0,11 % – 0,41 % [259], і на Тайвані – 0,19 % – 0,54 % [94], а також у країнах Близького Сходу: Іраку – 0,07 % [23] та Ірані – 0,14 % [106]. Винятково низькою є поширеність АС у корінного населення Африки, хоча досліджень на африканській популяції дуже мало. В одному з небагатьох повідомлень (Міґіуава М., 1993) зазначалося що за 27 місяців серед 2030 пацієнтів ревматологічного відділення у Того було виявлено лише 9 випадків АС [243]. Недостатніми є також дані щодо поширеності АС у країнах Латинської Америки, хоча наявні дослідження свідчать про його низький рівень – 0,02 % [24].

У США поширеність АС серед європеїдної популяції складає від 0,15 % до 1,8 %, при цьому поширеність АС серед темношкірих американців є втричі меншою, для них також характерні найменш тісні кореляції з HLA-B27 та увеїтом [123, 198]. При цьому поширеність АС в США поширеність за 10 років з 2006 по 2016 збільшилася з 0,04 до 0,09 % [351].

Crossfield S. et al. (2021) повідомляють про зменшення захворюваності на АС у Великій Британії з 0,72 на 10 000 населення у 1998 році до 0,39 у 2007 році, причому це зниження було суттєвим лише для чоловіків, а потім захворюваність зросла до 0,57 на 10 000 населення у 2017 році. Натомість, поширеність АС збільшилася у період між 1998 і 2017 роками з 0,13 % до 0,18 %, більш суттєво зростаючи серед жінок і пацієнтів у віці 60 років і старші. Автори пояснюють зростання поширеності АС у британській популяції покращенням виживаності пацієнтів [102].

В Україні поширеність АС складає 30,0 випадків на 100 тис населення, а захворюваність – 2,2 випадки на 100 тис. населення, і виявляє тенденцію до зростання [3]. При цьому наголошується на гіподіагностиці АС внаслідок низького рівня звернень населення за ревматологічною допомогою, а також на недостатньому рівні виявлення АС на всіх етапах надання медичної допомоги, що робить проблему АС в Україні однією з найбільш медично і соціально значущих проблем внутрішньої медицини [3].

Основними демографічними факторами, що виявили зв'язок з АС, є стать і вік. Традиційно АС вважається переважно чоловічим захворюванням, однак, спостереження останніх десятиліть дозволяють говорити, що ця тенденція поступово змінюється, і питома вага чоловіків поступово зменшується, а жінок – збільшується [186, 296, 297]. Так, якщо у 1960 році співвідношення чоловіків і жінок складало 9 до 1, то у 1990 році воно складало вже 1,2 до 1 [133]. de Winter J.J. et al. (2016), спираючись на дані великого метааналізу, повідомляють про те, що загалом чоловіки складають 70,4 % пацієнтів з АС, жінки – 29,6 % [110]. При цьому було показано, що хоча вік початку захворювання істотно не відрізнявся між чоловіками та жінками, затримка встановлення діагнозу серед жінок була значно довшою, що дозволило припустити, що значна диспропорція у поширеності АС може бути пояснена, принаймні частково, гіподіагностикою АС у жінок, що було поширеним явищем у 60-ті роки [133]. Crossfield S. et al. (2021) зазначають, що середній час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу у жінок є довшим, ніж у чоловіків: 6,7 років проти 5,6 років [102]. Для пояснення статевої диспропорції у захворюваності на АС висувалося припущення, що жінки зазвичай піддаються меншому фізичному навантаженню і мають менш важкі захворювання, що призводить до меншого рівня інвалідності внаслідок АС, попри те, що жінкам притаманні скарги на більш сильний біль і неприємні суб'єктивні відчуття, пов'язані із захворюванням [179].

Початок захворювання припадає на молодий вік, зазвичай, на другу декаду життя; близько 80 % усіх випадків захворювання починаються у віці до 30 років, і лише у 5 % пацієнтів перші ознаки АС з'являються після 45 років [360]. АС характеризується швидким прогресуванням з високою інвалідізацією, при цьому діагноз АС у багатьох випадках встановлюється зі значним запізненням (іноді на 8-10 років), що істотно погіршує прогноз і ускладнює або унеможлиблює адекватне лікування, збільшуючи медичні, соціальні та економічні втрати від захворювання [364, 377]. АС також характеризується високою коморбідністю: вважається, що близько половини хворих мають принаймні одну коморбідність, а кожен десятий пацієнт має три і більше супутніх захворювання [227, 262]. Спектр коморбідної

патології при АС включає серцево-судинну патологію, анемію, порушенням метаболізму, неврологічну патологію [6, 7, 242, 262, 307, 311, 386].

Особливо слід зауважити асоційованість АС з вираженими порушеннями у психоемоційній сфері: депресією, тривогою, аддиктивною поведінкою, суїцидальним ризиком, а також з розладами сну, оскільки ці фактори визнані одними з найбільш суттєвих у зниженні рівня якості життя у хворих на АС [29, 60, 166, 178, 183, 244, 349, 356, 366, 386, 388]. Park J.Y. et al. (2020) зазначають, що пацієнти з АС мають на 51 % вищий ризик розвитку депресії порівняно зі здоровими, що визначає важливість моніторингу та виявлення пацієнтів групи ризику під час звернень за медичною допомогою [266]. Zhao et al. (2018) повідомляють про поширеність депресії серед пацієнтів від 11 до 64 %, і зведену поширеність 0,29 (0,15-0,44) [384]. Ertenli I. et al. (2012) виявили, що як контекстуальні, так і пов'язані з хворобою фактори корелюють з депресивними симптомами при АС [129]. У цьому дослідженні ознаки клінічно оформленої депресії були виявлені у 18 % пацієнтів з АС. Контекстуальними факторами, які асоціювалися з симптомами депресії, були чоловіча стать, гірша зайнятість, нижчий дохід, нижчий професійний рівень і гірша задоволеність соціальною роллю, а індекс активності хвороби BASDAI був пов'язаний із симптомами депресії. Натомість, Reddy K.N. et al. (2022) повідомляють про значно більшу ураженість хворих на АС депресією і тривогою: 36 % і 38 % відповідно, причому обидва психопатологічні феномени були значуще пов'язані з молодим віком на момент початку АС, жіночою статтю, високою активністю захворювання, порушеннями сну, втому, поганою якістю життя та зниженням продуктивності праці, а також з побічними ефектами основної терапії АС [283]. Shen C.C. et al. (2016) виявили у хворих на АС збільшений на 85 % рівень тривоги порівняно зі здоровими [308]. Існує прямий зв'язок між виразністю афективних розладів, а також якістю життя і поширеністю залежностей (зокрема, тютюнопаління), з одного боку, та важкістю захворювання на АС з іншого, що дозволяє розглядати активність АС в якості актуального предиктора депресії і аддиктивної поведінки [199, 384]. Депресивні і тривожні розлади є одними з найпоширеніших коморбідних станів при АС, при цьому наголошується, що між АС з одного боку і депресією і тривогою з

іншого наявні синергічні взаємозв'язки і спільні біологічні механізми: АС провокує виникнення депресії і тривоги як внаслідок психологічного дистресу, так і через підвищений рівень прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин та інтерлейкін ІЛ-6, які асоційовані з підвищеними рівнями депресії і тривоги, а несприятливі зміни в афективній сфері обтяжують і підтримують патологічні процеси, які лежать в основі АС [36, 118, 129, 166]. Слід зазначити, що попри те, що афективні розлади загалом більш поширені серед жінок, при АС депресивні і тривожні прояви виявляються у обох статей, а чоловіки мають вдвічі вищий ризик тривоги і депресії, що визначає необхідність оцінки психоемоційної сфери у хворих на АС і корекції лікування з урахуванням цих змін [237, 308]. Хворим на АС загалом притаманний низький рівень якості життя та функціонування, що істотно впливає на динаміку захворювання і потребує окремої уваги під час лікування [11, 227, 360, 390].

Етіопатогенетичні механізми АС є надзвичайно складними і реалізуються через багатофакторну взаємодію між генетично опосередкованою предрисповицією і чинниками зовнішнього середовища. Хоча останніми десятиліттями досягнуто значного прогресу в дослідженні АС, його етіологія залишається значною мірою нез'ясованою. Сьогодні можна говорити про ряд факторів, очевидно пов'язаних з виникненням АС, серед яких провідну роль відіграють генетична предрисповиція, імунні реакції, мікробна інфекція та ендокринні порушення.

Генетичні фактори сьогодні визнаються вирішальними у генезі АС. Вплив генетики на розвиток АС був показний ще у перших дослідженнях, починаючи з 1960-х років. У перших дослідженнях була встановлена конкордантність монозиготних близнюків за АС у 63 %, дизиготних – у 23 % [107]. Brown M.A. et al. (2005) повідомляють про конкордантність монозиготних близнюків у 63 % (17/27); родичів у першому поколінні 8,2 % (441/5 390); родичів у другому поколінні 1,0 % (8/834); і родичів у третьому поколінні 0,7 % (7/997) [75]. Вважається, що генетичні фактори можуть пояснити понад 90 % популяційної дисперсії проявів АС [74, 287].

В етіології АС одним з найважливіших генетичних факторів є алель людського лейкоцитарного антигену HLA-B27 класу І головного комплексу гістосумісності (МНС), вперше описаного Brewerton D.A. et al. у 1973 році [72]. Поширеність АС

виявляє чітку кореляцію з позитивним рівнем HLA-B27 у різних популяціях у всьому світі [286]. Вважається, що 90–95 % пацієнтів з АС є HLA-B27 – позитивними, і у 1–2 % HLA-B27 – позитивних людей розвивається АС, причому цей ризик збільшується до 15–20 % за наявності родича першого ступеня з АС [76, 288]. Було виявлено, що серед HLA-B27 – позитивних популяцій рівень поширеності АС становить близько 5–6 % [285]. За даними національного дослідження США, поширеність HLA-B27 відрізняється у різних етнічних спільнотах і складає 7,5 % серед представників європеїдної раси, 4,6 % серед американців латиноамериканського походження і 1,1 % серед чорношкірих американців [284].

HLA-B27 має високий ступінь поліморфізму; на сьогодні виявлено понад сто його підтипів з різними показниками поширеності серед різних етнічних груп, основними з яких у пацієнтів з АС є HLA-B2705 (кавказький), HLA-B2704 (китайський) і HLA-B2702 (середземноморський), тоді як підтипи HLA-B2706 і HLA-B2709 виявилися не пов'язаними з АС [197, 317, 336, 370].

Патогенетична роль HLA-B27 полягає у тому, що він представляє пептидні антигени Т-лімфоцитам; декілька теорій намагаються пояснити механізми цієї взаємодії [390]. Гіпотеза артритогенного пептиду постулює, що структурно ексклюзивні комплекси пептид-МНС можуть безпосередньо ініціювати HLA-B27–специфічні аутоімунні відповіді, спираючись на первинну структуру антигенних пептидів, хоча пептидні механізми цього процесу залишаються нез'ясованими [87, 217]. Гіпотеза молекулярної мімікрії припускає, що антигенні компоненти інфекційних бактеріальних патогенів, частково схожі на молекули HLA або здатні до перехресного реагування з ними, можуть стимулювати CD8⁺ Т-лімфоцити з подальшим розвитком реакції на один релевантний HLA-B27 власний пептид або пептиди, які безпосередньо продукуються HLA-B27 [390]. Гіпотеза молекулярної мімікрії базується на раніше ідентифікованих амінокислотних структурах гомологічного походження, що реалізують перехресні реакції між HLA та деякими бактеріальними антигенами зі зміною структури і створенням димерів і мультимерів [95, 97, 194, 280, 298, 383]. Гіпотеза про утворення гомодимеру HLA-B27 на клітинній поверхні припускає, що димери HLA-B27 можуть сприяти розвитку АС, оскільки

вони пов'язані з рецепторами, експресованими на імунітах кілерів, мієломоноцитах і лімфоцитах, ініціюючи процеси аутоімунних розладів [21, 328].

Водночас, попри очевидний зв'язок HLA-B27 з розвитком АС, його загальний внесок у спадковість АС становить лише близько 20 %, що свідчить про існування інших генетичних аномалій, які сприяють розвитку АС [71]. З розвитком генетичних досліджень останніми роками були виявлені гени, не пов'язані з HLA-B27, що також асоційовані з АС, наприклад, HLA-B60, який пов'язаний з HLA-B27 – негативним АС, і який збільшує ризик захворювання у 3–6 разів [358, 390].

Вагома роль у етіопатогенетичних механізмах АС належить імунологічним та мікробним факторам. Встановлено, що АС пов'язаний з рядом аутоімунних захворювань, включаючи передній увеїт і псоріаз, що свідчить про наявність спільної генетичної основи і спільних імунологічних механізмів, зокрема, знижених рівнів фактора некрозу пухлин TNF- α та інтерферону IFN- γ , і більшої секреції інтерлейкіну IL-10; при цьому мікробна інфекція діє як тригерний фактор, що запускає імунну відповідь [101, 150, 294, 383]. Виявлено, що прозапальні цитокіни, зокрема, TNF- α та IL-1 β , можуть безпосередньо спричиняти сенситизацію ноцицептивних нейронів, і через регулювання глутаматергічної трансмісії та синаптичної пластичності зумовлювати центральний нейропатичний біль, а IL-17A реалізує больові відчуття через стимуляцію проліферації астроцитів і збільшення секреції прозапальних цитокінів у задніх корінцях спинного мозку [221, 289, 324].

На початку 1970-х років була висунута гіпотеза про етіологічний зв'язок між АС та ендокринними факторами, оскільки наявність HLA-B27 і АС різнилися залежно від статі [303]. У подальших дослідженнях у пацієнтів з АС було виявлено знижений резерв тестостерону, підвищений рівень лютеїнізуючого гормону, інверсію співвідношення естрадіол/тестостерон, низький рівень дегідроепіандростерон сульфату, адренкортикотропного гормону, а також відмінності у рівнях статевих гормонів у період менструації та менопаузи порівняно зі здоровими особами, зокрема, значно нижчі рівні естрадіолу у пацієнтів з активним АС, ніж у пацієнтів з неактивним, у менструальний період [31, 152, 180, 193, 329]. Припускається також, що дефіцит вітаміну D також може бути пов'язаний з розвитком АС, оскільки була

виявлена зворотна кореляція між рівнем вітаміну D у сироватці крові та тяжкістю захворювання за даними індексу активності BASDAI, швидкістю осідання еритроцитів і рівнем С-реактивного білка; водночас, виявлені закономірності не є лінійними, крім того, залишається незрозумілою причина низького рівня вітаміну D у пацієнтів з АС [22, 80, 274].

Недостатня вивченість етіопатогенетичних механізмів АС, включаючи генетичні, імунологічні, нейробиологічні, біохімічні та інші фактори, визначають сучасний незадовільний рівень лікування АС, тож будь-які дослідження, спрямовані на покращення розуміння закономірностей розвитку анкілозивного процесу, є важливими, і можуть допомогти у пошуку ефективних засобів лікування та профілактики АС [306, 357, 390].

Діагностика АС наразі ґрунтується на суб'єктивних скаргах пацієнта, даних фізикального обстеження з використанням функціональних проб та результатах рентгенологічного дослідження. Найбільш поширеною діагностичною класифікацією АС для застосування в медичній практиці є модифіковані Нью-Йоркські критерії; у цій системі класифікації пацієнт повинен відповідати принаймні одному клінічному критерію та рентгенологічному діагнозу АС [219]. Альтернативними класифікаціями є критерії Амора та критерії Європейської дослідницької групи спондилоартропатії (ESSG) для діагностики АС [390].

1.2. Нейропатичний біль при анкілозивному спондиліті

Больовий синдром складає основу клінічної картини АС. Біль при АС має складний поліморфний характер і може породжуватися запальним процесом у сакроілеальних суглобах і хребті, дегенеративними змінами у хребті та анкілозом, що викликають біомеханічний стрес та хронічний біль внаслідок механічного подразнення, переломами хребців внаслідок остеопорозу, що викликає гострий персистуючий біль, м'язово-тонічним болем, що є наслідком деструктивних і дистрофічних змін у суглобах, зв'язках та міжхребцевих дисках, біль внаслідок

безпосереднього ураження нервової системи, а також біль внаслідок фіброміалгії [5, 40, 90, 120, 142, 182, 205, 215, 222, 302, 313, 337, 385].

Традиційно біль при АС розглядався як ноцицептивний, що виникає внаслідок подразнення нервових закінчень нехрящових структур суглобів в умовах запального процесу, що супроводжується продукцією медіаторів запалення, які спричиняють сенситизацію ноцицепторів та розвиток болю [2, 55, 273]. Однак, дослідження останніх десятиліть змусили переглянути це уявлення.

Сьогодні біль при АС розглядається як результат складної інтеграції ноцицептивного, периферичного і нейропатичного компонентів [10, 34, 63, 132, 210, 223, 246, 378]. Накопичені дані свідчать про те, що хронічний біль при АС значною мірою зумовлений саме нейропатичним компонентом [102, 154, 216, 220, 277, 367, 391]. Водночас, нейропатичний компонент больового синдрому є найменш дослідженим, попри очевидну перспективність впливу на нього як ефективного інструменту контролю над болем при АС.

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає нейропатичний біль (НБ) як «біль, що виникає як прямий наслідок ураження або захворювання, що вражає соматосенсорну систему, включаючи периферичні волокна, і центральні нейрони» [171]. Це визначення замінило більш раннє визначення НБ як «біль, ініційований або викликаний первинним ураженням, дисфункцією або тимчасовим порушенням периферичної або центральної нервової системи», оскільки вважалося, що термін «дисфункція» у старому визначенні є надто широким і не відображує патофізіологію НБ, а також обмежує розуміння НБ як сукупного поняття, що не є окремою хворобою, а представляє собою патологічний стан, що виникає при низці захворювань або уражень, об'єднаний патофізіологічними механізмами [177, 253]. Сучасне визначення НБ усуває плутанину навколо болю, що виникає внаслідок ураження нервової системи, але поза соматосенсорною системою, наприклад, біль від спастичності м'язів, і виключає синдроми, патофізіологія яких неясна, наприклад фіброміалгію або комплексний регіональний больовий синдром [253].

Нейропатичний біль становить серйозну медичну і соціальну проблему, істотно погіршуючи якість життя та соціального функціонування пацієнтів; він також є

джерелом вагомих економічних втрат, пов'язаних з втратою працездатності, лікуванням та виключенням з суспільного виробництва пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними [149, 200, 272, 344]. НБ суттєво погіршує якість життя пацієнтів, він зазвичай пов'язаний з іншими проблемами, такими як втрата функцій, тривога, депресія, порушення сну та когнітивна дисфункція; у хворих з НБ було виявлено значне зниження показників за всіма восьми параметрами якості життя (життєздатність, фізичне функціонування, тілесний біль, загальне сприйняття здоров'я, фізичне рольове функціонування, емоційне рольове функціонування, соціальне рольове функціонування та психічне здоров'я) за шкалою SF-36 у порівнянні з людьми без НБ [144, 153, 360].

Симптоми нейропатичного болю включають локальний або поширений спонтанний біль, який сприймається пацієнтами як пекучий, електричний або стріляючий, часто у поєднанні з парестезіями. Фізичне обстеження може виявити ділянки шкіри, які демонструють аллодінію (знижений поріг больового відчуття), гіпоалгезію (підвищений поріг больового відчуття) або гіпералгезію (підвищену больову чутливість) [39]. Аллодінія та гіпералгезія є ознаками центральної сенсibiliзації або гіперактивної відповіді на нормальні або підпорогові аферентні стимули, а поява центральної сенсibiliзації є ознакою наростання тяжкості захворювання при різних його фенотипах [44, 53, 85, 340, 344]. Окрім болю, більшість пацієнтів з НБ пред'являють скарги на зміни настрою, що іноді сягають рівня клінічно оформленої депресії, тривоги, порушення сну, зниження уваги та пам'яті, загальне нездужання [104]. Експериментальні дослідження підтвердили, що НБ асоційований з підвищеним рівнем тривоги та порушенням когнітивного функціонування, що можуть бути важливою мішенню для терапевтичного втручання [326].

У деяких пацієнтів з НБ виразність больового синдрому є помірною, тоді як у інших відмічається тривалий виснажливий біль; різні пацієнти демонструють також значну варіабельність у відповіді на різні медикаментозні і немедикаментозні втручання. Colloca L., et al. (2017) припускає, що ключовим фактором цих відмінностей можуть бути особливості модуляції болі в ЦНС, при цьому різні шляхи проєкції болю та інтерференція больового сигналу можуть змінити реальне

співвідношення між патологічними змінами та інтенсивністю болю [98]. Yarnitsky D. (2015) повідомляє, що більшість пацієнтів з нейропатичним болем продемонстрували проноцицептивний профіль модуляції болю, тобто у них больові повідомлення посилюються у ЦНС [375].

Патофізіологічні механізми НБ досі залишаються нез'ясованими. Відомо, що центральний нейропатичний біль зумовлений ураженням або захворюванням спинного та (або) головного мозку, а периферичний НБ переважно пов'язаний із залученням малих немієлінізованих волокон С і мієлінізованих волокон А ($A\beta$ і $A\delta$), а також з біохімічними порушеннями, зокрема, неротрансміттерною дисфункцією і порушенням обміну вітаміну D [20, 37, 64, 98, 113, 135, 214, 224, 236, 301, 312, 320, 333, 355, 376, 382, 393].

Експериментальні моделі НБ не можуть бути повністю перенесені на людей через відмінності у поведінкових моделях, однак, певною мірою дозволяють створити уявлення про базові патофізіологічні механізми НБ. Моделі НБ на тваринах використовують ятрогенні пошкодження спинного мозку і периферичних нервів [79]. У подальшому такі тварини виявляють підвищену чутливість до зовнішніх подразників, зокрема, механічних (з використанням нитки фон Фрея для вимірювання тактильної чутливості) і термічних подразників (особливо холоду) [98]. Останніми роками з'явилися більш складні тваринні моделі, що здатні моделювати реакції винагороди від полегшення болю та відображати спонтанний біль [263]. Тваринні моделі можуть виявитися корисними для розуміння закономірностей НБ у людей, і запропонувати певні напрямки лікування, наприклад, виявлена в експериментах на тваринах аномальна активність натрієвих каналів при НБ дозволила запропонувати використання місцевої блокади натрієвих каналів, керованих напругою для корекції НБ, а також ввести до переліку лікувальних засобів оксикарбазепін, який виявився більш ефективним у пацієнтів із фенотипом «дратівливого ноцицептора» [111, 112]. Водночас, результати, одержані на тваринах, не завжди відтворюються на людях: так, інтратекальне введення габапентину і прегабаліну, що діють на α 2 δ -субодиницю вольтаж-залежних кальцієвих каналів, які надмірно експресуються у пацієнтів з нейропатичним болем, було ефективним на тваринах, але не виявило позитивних

результатів у людей [115, 267, 282]. Ці результати підкреслюють важливість і цінність досліджень НБ у різних людських популяціях, що дозволить розробляти більш ефективні лікувальні і профілактичні заходи.

Сучасні дослідження дозволяють припустити, що ключову роль у патофізіології НБ відіграє ектопічна активність у первинних аферентних волокнах після пошкодження нерву; гіперзбудливість, що лежить в основі невропатичного болю, є наслідком змін у функції та експресії іонних каналів, змін у функції ноцицептивних нейронів другого порядку та змін у гальмівній функції міжнейронів [98]. Мікронейрографічні дослідження виявили спонтанну активність переважно у С-волокнах, пов'язану з болем, що свідчить про потенційний периферичний механізм невропатичного болю [203, 305]. Пацієнти з травматичним ушкодженням периферичних нервів продемонстрували повну втрату іпсилатерального спонтанного та викликаного болю при лікуванні блокадою периферичного нерву з лідокаїном, який блокує натрієві канали, керовані напругою, а блокада дорзального корінцевого ганглія інтрафорамінальним епідуральним введенням лідокаїну призводила до полегшення больових і не больових відчуттів у пацієнтів з фантомним болем у кінцівках [160, 347]. Нейропатія викликає зміни в іонних каналах (натрієвих, кальцієвих і калієвих) в уражених нервах, які можуть включати всі типи аферентних волокон, які потім впливають на сенсорні сигнали хребта та мозку, зокрема, підвищена експресія та функція натрієвих каналів сенсорних нервів у термінальних відділах спинного мозку, що відображається посиленою експресією субодиниці $\alpha 2 \delta$ кальцієвих каналів, призводить до підвищеної збудливості, більш активної передачі сигналу та вивільнення нейромедіаторів [98]. Вирішальну роль при цьому, очевидно, відіграють натрієві канали, що підтверджується посиленням болю у людей зі спадковими каналопатіями; важливе значення також має дисфункція калієвих каналів, які зазвичай модулюють нервову активність, їх взаємодія визначає характер больових відчуттів: в результаті пацієнт може відчувати постійний біль, оніміння і викликані болі [332, 374]. Підвищена збудливість спинномозкових нейронів створює посилені відповіді на ряд сенсорних модальностей, що дає можливість низькопороговим механочутливим $A\beta$ і $A\delta$ аферентним волокнам активувати

ноцицептивні нейрони другого порядку, які передають сенсорну інформацію в мозок, а також розширює їх рецептивні поля, дозволяючи стимулу збуджувати більше ноцицептивних нейронів другого порядку, що створює так звану центральну сенсibiliзацію [43, 365]. Постійні розряди у периферичних аферентних волокнах з вивільненням збуджуючих амінокислот і нейропептидів призводять до постсинаптичних змін у ноцицептивних нейронах другого порядку, таких як фосфорилування N-метил-D-аспартат і α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти, що мають активуючу дію на рецептори; ці зміни супроводжуються посиленою сенсорною активністю нейронів таламуса і пояснюють фізичну аллодинію [268, 271, 288]. Гіперзбудливість також може бути спричинена втратою інгібіторних інтернейронів, що вивільняють γ -аміномасляну кислоту (ГАМК), що також можуть перемикатися на здійснення збуджуючої дії на рівні хребта [139]. Важливою ланкою патогенезу НБ є також гіпофункція гальмівних інтернейронів та системи нисхідного модуляторного контролю, що сприяє виникненню дисбалансу між низхідним гальмуванням та збудженням і передачею у мозок аномальних сенсорних повідомлень; при цьому змінені проєкції у таламічну область і кору головного мозку та паралельні шляхи до лімбічних областей спричиняють надмірну оцінку болю та тривоги, депресії і проблем зі сном, які передаються як больові повідомлення [98]. У патогенезі НБ важливу роль відіграють також такі області головного мозку, як кора поясної частини та мигдалеподібне тіло: проєкції цих ділянок модулюють нисхідні елементи регуляції болю і впливають на спинальні сигнали [255].

Нейрохімічні механізми НБ пов'язані з послабленням норадренергічного пригнічення, опосередкованого через α_2 -адренергічні рецептори спинного мозку і посиленням передачі серотонінових сигналів через серотонінові рецептори 5-НТ2 і 5-НТ3, яка стає домінантною [38, 98].

Важливо, що на модуляцію НБ сильно впливають психологічні чинники. Так, було показано, що аналгезія, спричинена очікуванням, впливала на інтенсивність НБ при різних його формах, включаючи ідіопатичний і невропатичний біль [99, 156, 189, 345, 346]. Petersen G.L. et al. (2012, 2014) досліджували пацієнтів, у яких НБ виник

після торакотомії. Пацієнти отримували лідокаїн відкрито (тобто пацієнтам казали: «Відомо, що препарат, який вам щойно ввели, значно зменшує біль») або приховано («Це контрольне випробування активного препарату»). У результаті було виявлено значне зменшення постійного болю, послаблення інтенсивності і частоти болю, а також зменшення зон гіпералгезії в учасників «відкритої» групи, яким повідомляли, що препарат має анальгезуючий ефект. Ці результати вказують на наявність клінічно значущого ендогенного механізму гальмування болю, що може використовуватися для фенотипування пацієнтів з НБ у повсякденній клінічній практиці і застосовуватися як ефективна стратегія при оптимізації лікування болю [269, 270].

Таким чином, в основі патофізіології НБ лежать структурні зміни, що призводять до сенсibiliзації у ноцицептивних шляхах. Дезадаптивні зміни при НБ супроводжуються дисфункцією іонних каналів, активацією імуноцитів, порушенням медіаторного обігу та епігенетичного регулювання [136]. Важливе значення мають також психологічні установки і особливості індивідуального сприйняття і реагування на біль.

Проблема НБ при АС останніми роками привертає все більшу увагу дослідників. Це пов'язано, насамперед, з тим, що біль при АС, який традиційно вважався запальним, не виявив очевидних кореляцій із запальними маркерами захворювання, такими як С-реактивний білок та швидкість осідання еритроцитів [55], а також з недостатньою ефективністю традиційного протизапального лікування щодо больового синдрому при АС зі збереженням болю попри відсутність запалення після біологічної терапії [70, 157]. Це спонукало дослідників до більш глибокого вивчення характеру і особливостей болю при АС. В результаті дослідженнями останніх років було переконливо встановлено, що біль при АС пов'язаний не лише із запаленням, а значною мірою зумовлений нейропатичним компонентом [55].

Сьогодні відчувається значний брак інформації про НБ при АС, що визнається дослідниками у всьому світі [389]. Однак, навіть дані наявних нечисленних досліджень дозволяють вважати НБ надзвичайно важливим елементом патофізіологічної і клінічної картини АС.

Spondylitis Association of America (SAA) наголошує, що НБ при АС може призвести до додаткових ускладнень і без того складного захворювання; при цьому поширеність НБ у пацієнтів з АС оцінюється у 31,4 %–33,5 % [258]. При цьому зазначається, що виразність больового синдрому є набагато більшою у пацієнтів з НБ; у таких пацієнтів вищі показники активності хвороби, а також значно погіршена якість життя, частіше виявляються проблеми із зором, втома, депресія, тривога. SAA звертає увагу на те, що НБ необхідно враховувати під час оцінки пацієнта та визначення планів лікування, і наголошує на необхідності подальших досліджень у цій сфері [258].

Freyhagen R. et al. (2006), ґрунтуючись на дослідженні великої кількості пацієнтів (понад 8000) з неврологічним болем, встановили, що приблизно третина з них мали ознаки НБ [138].

Mızrak S. et al. (2021) виявили явний компонент НБ у 20,6 % обстежених пацієнтів з АС, і змішаний компонент у 10,8 %; пацієнти з НБ мали значно вищі показники за шкалами VAS та BASDAI. Крім того, спостерігалася високозначуща різниця частоти фіброміалгії між пацієнтами з та без НБ (50,0 % проти 5,7 %, $p < 0,001$) [249].

Zhou L. et al. (2021) виявили у 7,7 % обстежених пацієнтів з АС ймовірний НБ, і у 30,2 % невизначений НБ. У цих пацієнтів були виявлені вищі показники виразності нічного болю, периферичного болю, загального болю в спині, а також більші значення за індексами BASDAI, ASDAS-CRP, HAD-A, HAD-D і BASDAI-втоми, за відсутності значущих відмінностей у показниках концентрації СРБ. Концентрація норадреналіну в сироватці крові у пацієнтів з більшою виразністю НБ також була вищою. Аналіз головних компонентів болю при АС виявив, що вага НБ була більшою, ніж периферичного болю у першому головному компоненті (0,703 проти 0,639), а моделювання структурним рівнянням показало, що НБ змінює активність захворювання ($\beta = 0,62$, $p < 0,001$), що впливає на психологічний статус ($\beta = 0,42$, $p < 0,001$) [389].

Borman P. et al. (2021) виявили НБ у 53,4 % пацієнтів з АС на підставі результатів опитувальника LANSS і DN4, при цьому середня оцінка за шкалою

LANSS корелювала з показниками індексів ASQoL, BASFI, BASDAI і DN4, а середній бал за шкалою DN4 корелював з ASQoL, BASFI та LANSS. Середні рівні балів BASFI та ASQoL були значно вищими у пацієнтів із НБ, ніж у пацієнтів без нього [63].

Choi J.H. et al. (2018) виявили у пацієнтів з АС і НБ гірші результати за індексом активності хвороби BASDAI і BDI, нижчі показники модифікованої оцінки АС за Стоуком, вищі значення за візуальною аналоговою шкалою болю (VAS) та гірші значення індексу EQ-5L, а також виявили у таких хворих підвищену поширеність ентезиту та периферичного артрити. При цьому не було виявлено відмінностей в об'єктивних маркерах запалення у пацієнтів з НБ та іншими видами болю, а показники виразності НБ позитивно корелювали з показниками за шкалами VAS, BASDAI, BDI та обернено корелювали з індексом EQ-5D. НБ при АС також був значуще пов'язаний з віком, високою активністю захворювання, наявністю поточного ентезиту та депресією [92].

Дослідження останніх років виявили, що НБ супроводжується певними морфологічними та біохімічними змінами. Wu Q. et al. (2013) дослідили результати магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку у пацієнтів з НБ і виявили аномалії у сірій речовині головного мозку, які корелювали з клінічними симптомами. У цих пацієнтів спостерігалось потоншення кори в первинній соматосенсорній, островній, передній поясній і передній середній поясній корі та додатковій руховій зоні, а також збільшений об'єм сірої речовини таламуса і путамена. Оцінки болю у пацієнтів з АС корелювали зі зменшенням кількості сірої речовини (переважно в первинній соматосенсорній зоні кори) та зі збільшенням кількості сірої речовини у передній поясній, моторній і префронтальній корі, таламусі та смугастому тілі об'єму сірої речовини [367].

Sisignano M. et al. (2019) та Van E.G. et al. (2020) повідомляють про асоційованість НБ з порушенням обігу ендогенних медіаторів, зокрема, норадреналіну, дофаміну, глутамату, ГАМК, серотоніну, мет-енкефаліну і лей-енкефаліну, β -ендорфінів, динорфінів, канабіноїдів, АТФ, які здійснюють регуляторний вплив на локальні нейротици через вторинні месенджери, такі як іони

кальцію або циклічні нуклеотиди, або через паракринний шлях, що викликає біль шляхом стимуляції сенсорних нервових закінчень [37, 312].

Наявність НБ є фактором, що ускладнює лікування. Дослідження ефективності традиційного лікування при АС, ускладненому НБ, підтвердили, що зменшення больових проявів у процесі лікування цих пацієнтів нестероїдними протизапальними засобами або інгібітори TNF було незначущим; традиційна терапія також не справляла суттєвого впливу на покращення якості життя у пацієнтів з НБ [63, 368]. Це свідчить про те, що попри певне полегшення стану пацієнтів з АС і НКБ під впливом протизапальної терапії, її недостатньо для лікування НБ.

1.3. Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF) і його роль у регулюванні нейропатичного болю

Гліальний нейротрофічний фактор (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor – GDNF) – білок, який кодується однойменним геном. Lin L.F. et al. (1993), які виділили GDNF, повідомили, що це глікозильований гомодимер із дисульфідними зв'язками, який є віддалено спорідненим членом надродина трансформуючих факторів росту бета. У ембріональних культурах середнього мозку рекомбінантний людський GDNF сприяв виживанню та морфологічній диференціації дофамінергічних нейронів і збільшував їхнє високоафінне захоплення дофаміну. Ці ефекти були відносно специфічними; GDNF не збільшив загальну кількість нейронів або астроцитів, а також не збільшив поглинання передавача гамма-аміномасляною кислотою та серотонінергічними нейронами. Автори припустили, що GDNF може бути корисним у лікуванні хвороби Паркінсона, яка характеризується прогресуючою дегенерацією дофамінергічних нейронів середнього мозку [218]. Як і члени родини нейротрофінів, GDNF структурно належить до білків цистеїнового вузла, що відповідають за розвиток і підтримку різних наборів сенсорних і симпатичних нейронів, однак, крім того, GDNF також відповідає за розвиток і виживання ентєральних нейронів, а також, на відміну від нейротрофінів, справляє ефекти поза нервовою системою [299].

У здоровому дорослому мозку GDNF експресується виключно нейронами, а у деяких дослідженнях було показано, що він походить від однієї субпопуляції нейронів, зокрема, у смугастому тілі лише окремі інтернейрони експресують GDNF [119, 127, 164, 207, 275].

Патерн експресії GDNF відрізняється у хворому мозку. Експресія GDNF *de novo* в гліальних клітинах була описана в численних моделях захворювань, як правило, супутніх нейрозапаленню: зокрема, було встановлено, що секретований GDNF діє паракринним способом, утворюючи комплекс із рецептором сімейства GDNF $\alpha 1$ (GFR $\alpha 1$), який в основному експресується нейронами та може діяти як мембранно-зв'язаний або розчинний фактор. У пошкодженому мозку експресія GDNF *de novo* відбувається в гліальних клітинах. Нейрозапалення індукує експресію GDNF в активованих астроцитах і мікроглії, інфільтруючих макрофагах, нестин-позитивних реактивних астроцитах і клітинах, подібних до нейронів та глії. Ця гіперекспресія GDNF, пов'язана із захворюванням, може бути як корисною, так і шкідливою залежно від локалізації в мозку та рівня та тривалості активації гліальних клітин; GDNF також відіграє важливу роль у регуляції нейрозапалення [119].

GDNF в основному експресується у процесі розвитку нейронів і бере участь у їх специфікації [128, 163, 167, 276]. У здоровому дорослому мозку експресія GDNF знижується та обмежується певними ділянками: корою головного мозку, гіпокампом, смугастим тілом, чорною субстанцією [164, 207].

Marshall P. (2023) зазначає, що дослідження останніх років вказують, що нейрорегуляторні механізми GDNF виявилися більш складними, ніж здавалося, а оптимальну кількість і просторову регуляцію GDNF можна екстраполювати, використовуючи регуляцію дофаміну як проксі-міру: було встановлено, що збільшення нативно експресуючих клітин збільшує обмін дофаміну та максимізує нейропротекторні та сприятливі рухові ефекти, мінімізуючи гіпердофамінергію та інші побічні ефекти [234].

Спочатку GDNF розглядався як потужний фактор виживання дофамінергічних нейронів середнього мозку, а в подальшому був виявлений його протективний ефект щодо цих нейронів на тваринних моделях нейродегенеративних захворювань: було

встановлено, що GDNF є більш потужним фактором виживання для дофамінергічних нейронів і норадренергічних нейронів locus coeruleus, ніж інші нейротрофічні фактори, і майже в 100 разів ефективнішим фактором виживання для мотонейронів спинного мозку, ніж нейротрофіни [299]. У подальшому на тваринних моделях було продемонстровано нейровідновлювальні ефекти GDNF щодо ряду неврологічних захворювань [58, 202, 279, 281], однак, при цьому з'ясувалося, що високі дози і тривале введення GDNF призводило до аномального росту клітин і до негативного впливу на гомеостаз нейромедіаторів [125, 126, 146, 331].

Вже в експериментах перших років було показано, що GDNF сприяє виживанню симпатичних, парасимпатичних, пропріоцептивних, ентероцептивних, а також малих і великих шкірних сенсорних нейронів; при цьому, якщо симпатичні, парасимпатичні та пропріоцептивні нейрони з віком стають менш чутливими до GDNF, то ентероцептивні та шкірні сенсорні нейрони стають більш чутливими до нього [78]. У цьому ж дослідженні було показано, що GDNF експресується у тканинах, іннервованих цими нейронами, і зміни в розвитку експресії в кількох тканинах віддзеркалюють зміну реакції іннервуючих нейронів на GDNF, що дозволило зробити висновок про те, що GDNF сприяє виживанню багатьох нейронів ПНС і ЦНС, і може бути важливим для регулювання виживання різних популяцій нейронів на різних стадіях їх розвитку [78].

У подальшому було виявлено, що GDNF бере участь у контролі багатьох типів процесів – від виживання нейронів до керування аксонами та формування синапсів у нервовій системі, що розвивається, до синаптичної функції і регенеративні реакції у дорослих [170].

Connor B. (2001) припустили, що довгострокова доставка нейротрофічних факторів до певних ділянок центральної нервової системи може відкрити нову стратегію лікування нейродегенеративних розладів, а GDNF, який є потужним дофамінергічним трофічним фактором, полегшує поведінкові та гістологічні наслідки ураження нейронів у моделях хвороби Паркінсона у гризунів і приматів [100]. Автори встановили, що введення аденовірусного вектора, який кодує препропротеїн GDNF людини, здатне захистити систему дофамінергічних нейронів нігостріату щура від

прогресуючої дегенерації нейронів, причому введення GDNF забезпечувало значний захист клітин від 6-OHDA у старих тварин [100]. Такі дослідження відкрили перспективу застосування GDNF у комплексі лікувальних заходів при різних захворюваннях нервової системи, які поки погано піддаються терапії.

Airaksinen M.S., Saarna M. (2002) встановили, що ліганди родини GDNF мають вирішальне значення для розвитку та підтримки різних наборів центральних і периферичних нейронів, і можуть співпрацювати з фактором росту нервів (NGF) або діяти послідовно в одному нейроні [15].

GDNF розглядається як можливий нейроактивний фактор у патогенезі різних захворювань, включаючи гліобластому [379, 381], рак голови та шиї [82], цироз печінки [372], глаукому [18] і обструктивне апное уві сні [83].

Особливу увагу дослідників привертає роль GDNF при патології нервової системи. Перші дослідження GDNF були зосереджені на нейродегенеративних захворюваннях, і виявили значущий протективний ефект GDNF на тваринних моделях хвороби Паркінсона. У подальшому, по мірі накопичення даних, стало очевидним, що біологічна роль GDNF є набагато складнішою. Так, у ряді досліджень було виявлений очевидний позитивний функціональний ефект за даними позитронно-емісійної томографії, а посмертний аналіз продемонстрував проростання нейронів у місці введення GDNF, клінічні результати виявилися незадовільними [47, 162, 211, 233, 362]. Сьогодні наголошується на необхідності розширення досліджень GDNF при різних формах неврологічної і соматичної патології, що дозволить визначити перспективи терапевтичного застосування GDNF [41, 119].

Для пояснення відмінностей у нейропротективних та онкогенних властивостей GDNF Ayanlaja A.A. et al. (2018) пропонують модель, згідно якої біологічні ефекти GDNF (здатність захищати дофамінергічні нейрони від деградації або здатність стимулювати ріст злоякісних пухлин) залежать від стану мозку, який може бути змінений раковими клітинами; автори підкреслюють, що нові дані про біологічні ефекти GDNF потребують перегляду існуючих концепцій, і можуть стати основою для розробки нових стратегій терапії з використанням GDNF [30].

Фізіологічна роль GDNF залишається предметом дискусій. Одержані дані свідчать, що GDNF є важливим фактором виживання дофамінергічних нейронів, він також необхідний для підтримки мезенцефальних катехоламінергічних нейронів, але також, можливо, він може підтримувати активацію гліальних клітин під час нейрозапалення [119]. У патологічних станах астроцитарна експресія GDNF була виявлена та показана як корисна, однак, надмірна експресія GDNF в астроцитах може спричинити несприятливі ефекти, такі як зниження нейротрансмісії дофаміну та моторні порушення [318]. Наявні дані дозволяють стверджувати, що активована мікроглія та астроцити існують у різних станах, які можуть бути нейропротекторними або нейротоксичними [119, 188]. Зокрема, гостре нейрозапалення є корисним, тоді як безперервне нейрозапалення стає шкідливим через високі рівні цитокінів, активних форм кисню та азоту, які є токсичними для нейронів [231]. Ймовірно, що незадовільні клінічні результати застосування GDNF при патології нервової системи, одержані в деяких експериментах, можуть бути пояснені аномальною нейротрофічною активністю, яка пригнічує відновлення нейронних ланцюгів [119]. З цього випливає, що однією з ключових задач подальшого терапевтичного використання GDNF є контроль експресії трансгенів для уникнення аномальної активності і нейрозапальних процесів, які можуть стати шкідливими [91, 119, 124, 278, 363].

У дослідженні Takasu K. et al. (2011) було показано, що GDNF є важливим чинником регуляції НБ. Доведено, що GDNF сприяє виживанню підмножини ноцицептивних нейронів малого діаметру, справляє знеболюючу дію на НБ. Однак, детальні механізми його дії досі невідомі [327].

Adler J.E. et al. (2009) зазначають, що пошкодження нервів супроводжується розвитком нейропатичного болю і пов'язаною з нею аллодінією, почуттям дискомфорту через індукцію зміни експресії цитокінів шванівськими клітинами локально у зоні пошкодження і глією віддалено у спинному мозку. Хоча більшість цитокінів є проноцицептивними, однак, один з них, GDNF, очевидно, має ноцицептивну дію. Показано, що GDNF стимулює експресію соматостатину, нейропептиду з потенційно анальгезуючою дією, а стимуляція сенсорних нейронів збільшує вміст у клітинах соматостатину [12].

У роботі Boucher T.J. et al. (2000) було експериментально показано, що GDNF як попереджував, так і зумовлював редукцію сенсорних аномалій у моделях НБ, зменшуючи ектопічні розряди у сенсорних нейронах, що можуть виникати наслідок реверсії за допомогою GDNF індукованої травмою пластичності декількох субодиниць натрієвих каналів. На думку авторів, це створює раціональну основу для використання GDNF в якості терапевтичного засобу для лікування нейропатичних больових станів [65].

Bartus R.T, Johnson E.M. (2017) повідомляють, що введення GDNF відновлювало субклітинний розподіл TREK2 іпсілатерально, і зумовлювало редукцію механічної та холодової аллодинії, що відкриває можливості для терапевтичного застосування GDNF при НБ [48].

Таким чином, GDNF є перспективним засобом у комплексному лікуванні захворювань, що супроводжуються НБ. Водночас, фізіологічні механізми дії GDNF залишаються недостатньо вивченими, тому дослідження особливостей метаболізму GDNF при різних формах НБ є особливо цінними, і мають важливе теоретичне і практичне значення.

1.4. Сучасні підходи до лікування анкілозивного спондиліту з нейропатичним болем

Проблема лікування АС залишається однією з найбільш складних і досі не вирішених проблем сучасної ревматології. Незважаючи на активізацію досліджень останніми десятиріччями, сьогодні АС є захворюванням з прогресивним перебігом, високим рівнем інвалідизації і вираженим зниженням якості життя і функціонування хворих.

Цілями лікування АС є покращення та підтримка гнучкості хребта та збереження нормальної постави, полегшення симптомів, включаючи больовий синдром, зменшення функціональних обмежень та попередження ускладнень. Рекомендації щодо лікування АС були розроблені національними ревматологічними асоціаціями США [353], Великої Британії [254], Канади [291], Франції [359], Іспанії

[335], Туреччини [59], а також Європейською ревматологічною асоціацією [342]. Усі ці рекомендації узгоджені між собою, і передбачають поєднання медикаментозної і немедикаментозної терапії.

Загальні принципи сучасного менеджменту та лікування АС викладені у рекомендаціях Assessment of SpondyloArthritis (ASAS) [392]. Відповідно до цих рекомендацій, лікування АС слід пристосовувати до актуальних проявів захворювання (осьові, периферичні, ентезійні, позасуглобові симптоми та ознаки), рівня наявних симптомів, клінічних проявів та прогностичних показників, активності захворювання (запалення), болю, збереження функцій та інвалідності, структурних пошкоджень, уражень суглобів і деформації хребта, загального клінічного статусу (вік, стать, супутня патологія, препарати, які приймає пацієнт), а також до побажань та очікувань пацієнта. Моніторинг захворювання пацієнтів з АС має включати: історію пацієнта (наприклад, анкетування), клінічні параметри, лабораторні тести та візуалізацію, у відповідності до клінічної картини, а також основні шкали ASAS. Частоту моніторингу слід визначати індивідуально залежно від симптомів, тяжкості та лікування.

Відповідно до рекомендацій ASAS, оптимальне лікування АС вимагає поєднання немедикаментозного та фармакологічного лікування. Нефармакологічне лікування АС повинно включати навчання пацієнтів і регулярні фізичні вправи; слід розглянути індивідуальну та групову фізіотерапію, а також участь пацієнтів у групах самопомогі. НПЗЗ рекомендуються як медикаментозне лікування першої лінії для пацієнтів з АС із болем і скутістю. У пацієнтів із підвищеним ризиком шлунково-кишкового тракту можна застосовувати неселективні НПЗЗ плюс гастропротекторний засіб або селективний інгібітор циклооксигенази-2. Анальгетики можна розглянути для контролю болю у пацієнтів, у яких НПЗЗ є недостатніми, протипоказаними та/або погано переносяться. Можна розглянути можливість ін'єкцій кортикостероїдів, спрямованих у місцеве вогнище запалення опорно-рухового апарату, однак, застосування системних кортикостероїдів при АС не підтверджено доказами. Сульфасалазин та інші хворобомодифікуючі засоби можуть бути призначені пацієнтам з периферичним артритом. Лікування інгібіторами TNF

слід призначати пацієнтам зі стійкою високою активністю захворювання, незважаючи на традиційне лікування відповідно до рекомендацій ASAS. Ендопротезування кульшового суглоба доцільне у пацієнтів з рефрактерним болем, або з інвалідізацією та рентгенографічними ознаками структурного пошкодження, незалежно від віку [392].

У сучасних рекомендаціях Європейської ревматологічної асоціації EULAR/ASAS [342] визначені 13 ключових положень лікування АС:

1) індивідуальний характер лікування у відповідності до ключових симптомів захворювання і з урахуванням особливостей пацієнта, у тому числі супутніх захворювань і психосоціальних чинників;

2) при моніторингу захворювання слід враховувати наявні у пацієнта зміни, клінічні дані, результати лабораторних тестів і візуалізації. Частоту моніторингу слід визначати індивідуально;

3) лікування повинно здійснюватися у відповідності до заздалегідь визначеної мети;

4) пацієнтам слід надати належну інформацію щодо захворювання, а також щодо способу життя (регулярні фізичні вправи, відмова від шкідливих звичок);

5) за наявності вираженого болю і скутості необхідно застосовувати НПЗЗ в якості препаратів першої лінії. Доза повинна бути ефективною до максимально можливої. При цьому слід брати до уваги ризики і переваги такого лікування. У пацієнтів з доброю реакцією на НПЗЗ постійне використання є доцільнішим у порівнянні з симптоматичним;

6) анальгетики слід застосовувати за наявності залишкового болю за встановленої неефективності інших рекомендованих методів лікування, наявності протипоказань або поганої їх переносимості;

7) ін'єкції глюкокортикоїдів можна використовувати як локальну терапію за наявності запалення опорно-рухового апарату, у разі осьового ураження тривале застосування системних глюкокортикоїдів не рекомендовано;

8) при виключно осьовому ураженні не слід використовувати хворобомодифікуючі препарати. Сульфасалазин як препарат вибору може розглядатися за наявності периферичного артриту;

9) хворобомодифікуючі препарати можуть використовуватись у пацієнтів, які мають високий постійний рівень активності анкілозивного спондиліту попри стандартну терапію, у звичайній практиці слід розпочинати лікування з інгібіторів TNF- α ;

10) у разі, якщо терапія інгібітором TNF- α є невдалою, слід використати інший інгібітор TNF- α або інгібітор IL-17;

11) якщо досягнуто стійкої ремісії, терапія може бути обмежена хворобомодифікуючими засобами;

12) повне ендопротезування кульшового суглобу незалежно від віку доцільно виконувати пацієнтам, які мають стійкий біль або ознаки інвалідності та рентгенологічні ознаки структурних порушень;

13) у разі істотних змін у перебігу захворювання, не пов'язаних із запаленням, наприклад, при переломі хребта, необхідно переглянути лікування.

Водночас, сучасна терапія АС не забезпечує достатнього контролю за больовим синдромом. За даними сучасних досліджень, терапія першої і другої лінії, попри наявність значущої позитивної динаміки у зменшенні виразності болю, не забезпечують належного анальгезивного ефекту приблизно у 20 %, і ще 30-40 % бажали б більш відчутного зменшення больового синдрому [32, 89, 114, 161, 206, 309, 314, 334, 341]. Сьогодні не викликає сумніву, що біль при АС значною мірою зумовлена нейропатичним компонентом, який недостатньо реагує на традиційні знеболювальні засоби [63, 70, 157, 368].

Перш ніж починати лікування НБ, слід провести повне клінічне обстеження пацієнта з оцінкою супутніх симптомів, таких як зменшення діапазону рухів, слабкість, скутість, м'язові спазми та зниження чутливості або м'язової сили, а також інших захворювань, які можуть викликати біль, який не є нейропатичним, що створює ризики неправильної діагностики і лікування з подальшим погіршенням стану [122, 165, 257].

Терапія НБ становить складну задачу, і, попри наявність значної кількості терапевтичних схем, ефективність його лікування залишається вкрай низькою [158]. Комплексний алгоритм лікування хронічного НБ, пропонує шість ліній терапії, серед яких одна є немедикаментозною, а п'ять – медикаментозними [49]. Відповідно до цих рекомендацій, першу лінію складають антидепресанти (трициклічні (ТЦА) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС), протисудомні засоби (габапентин і прегабалін). Ефективні нефармакологічні методи лікування хронічного болю включають поведінкову терапію для короткочасного полегшення болю, когнітивно-поведінкову терапію для зменшення тривалого болю та втрати працездатності, а також сугестивну терапію як допоміжне лікування, дихальні техніки для контролю тривоги тощо. Друга лінія терапії НБ представлена комбінацією препаратів першої лінії з трамадолом або тапентадолом; третя – комбінацією СІЗЗС, антиконвульсантів, антагоністів NMDA і інтервенціональної терапії; четверта лінія – нейростимуляцією, п'ята лінія – низькими дозами опіоїдів, і шоста – таргетованою доставкою ліків [158]. Інтервенційна, психологічна та фізіотерапія рекомендована для медикаментозно-резистентних випадків [325].

При цьому наголошується, що існуючі методи лікування НБ (фармакологічна, нефармакологічна та інтервенційна терапія) по суті забезпечують лише симптоматичне полегшення [245]. Для корекції НБ схвалені наступні препарати:

Антидепресанти груп СІЗЗС та ТЦА є препаратами першої лінії для лікування НБ. Найбільш часто використовуваними антидепресантами для лікування хронічного болю є ТЦА, які можуть пригнічувати норадренергічну низхідну інгібіторну систему, хоча було показано, що СІЗЗС та інгібітори селективного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) продемонстрували не менш високу ефективність при лікуванні хронічного болю за істотно менших побічних ефектів; дія СІЗЗСН базується на пригніченні нейропатичного болю шляхом зміни відновлення норадренергічної низхідної гальмівної системи в спинному мозку [27, 33, 239, 338]. СІЗЗСН розглядаються в якості одних з найбільш перспективних засобів контролю НБ, хоча сьогодні відчувається суттєвий брак досліджень їх впливу на різні форми НБ.

Габапентин і прегбалін зменшують біль шляхом зв'язування з субодиницею $\alpha 2 \delta 1$ потенціалзалежних Ca^{2+} каналів у ганглії спинного корінця, терапія цими препаратами дозволяє значуще зменшити біль за легких або помірних побічних ефектів [105, 116, 191, 192, 321]. Перспективними препаратами, що впливають на іонний транспорт і наразі проходять клінічні випробування, вважаються буметанід, міноциклін та сульфат агматину [121, 292, 380].

Певний анальгезивний ефект був отриманий при застосуванні імуноглобуліну: через 4 тижні спостерігалось зменшення болю на 50 % і більше у 63,6 % пацієнтів [175]. Значуще зменшення НБ було виявлено також при використанні каннабідіолової олії [371], кетаміну, особливо у поєднанні з декстрометорфаном [235], пальмітоїлетаноламідом [103], цетуксимабу [196], нанокуркуміну [26] та селективних стимуляторів ГАМК і блокаторів натрієвих каналів [13, 108, 201, 208, 315, 330, 339].

Нефармакологічні методи лікування виявилися цінними в мультимодальному підході в поєднанні з фармакотерапією одночасно або окремо від неї [54, 250].

Техніки нейростимуляції та нейромодуляції справляють позитивний ефект відносно НБ у пацієнтів із хронічним невропатичним болем, не викликаючи звикання і не супроводжуючись побічними ефектами [204]. Іншими методами, що ґрунтуються на застосуванні магнітоелектричних феноменів, є епідуральна моторна стимуляція кори, глибока стимуляція мозку, черезшкірна електрична та електромагнітна стимуляція, повторна магнітна стимуляція, транскраніальна стимуляція постійним струмом, дистанційна електрична нейромодуляція, поверхнева нейромодуляція, вібраційна стимуляція, частотна ритмічна електрична модуляція та стимуляція периферичних нервів, що може зумовити покращення симптомів і якості життя при НБ і деяких інших видах болю [14, 56, 134, 145, 147, 173, 232, 256, 265, 293, 300, 373].

Перспективними напрямками досліджень у лікуванні НБ є використання стовбурових клітин, що пропонують тотипотентне клітинне джерело для заміни пошкоджених або втрачених нервових клітин і мають здатність зупиняти дегенеративні процеси, пригнічувати шляхи апоптозу та дозволяти пораненим і неушкодженим нервам виживати й регенерувати [28]. Певні позитивні результати

серед немедикаментозних методів були отримані при застосуванні кисневої і озонотерапії [109].

З немедикаментозних методів, що спрямовані на корекцію несприятливих змін у психоемоційній сфері, асоційованих з НБ, застосовуються когнітивно-поведінкова терапія, ароматерапія та акупунктура [251].

У пошуках засобів контролю за НБ все більшу увагу дослідників привертають сучасні психофармакологічні засоби, насамперед, антидепресанти, що є першою лінією препаратів при лікуванні НБ [49]. Введення антидепресантів до комплексу психофармакологічної терапії АС патогенетично виправдане також наявністю у значної кількості хворих коморбідних розладів афективної сфери – депресії і тривоги, у корекції яких сучасні антидепресанти також є препаратами першої лінії.

Шаповал І.І. (2021) показала, що введення СІЗЗСН дулоксетину до схеми лікування АС, коморбідного з фіброміалгією, забезпечувало регрес запального та больового синдрому, полісимптомного дистресу, депресивних розладів та інсомнії. У хворих, які отримували дулоксетин, відмічалась суттєво вища динаміка показників активності захворювання за індексами ASDAS, BASDAI та BASFI і показників стану здоров'я Patient global, ASAS HI та ASAS, більш ефективно зменшувались ознаки центральної сенситизації та психологічні розлади [9].

СІЗЗСН є найбільш перспективною групою антидепресантів для лікування НБ. На відміну від СІЗЗС, які не мають анальгезуючого ефекту, СІЗЗСН характеризуються, окрім потужного тимостабілізуючого та анксиолітичного ефектів, що є цінним для лікування нозогенних депресивних і тривожних розладів, також анальгезуючим ефектом, що спонукає до вивчення можливості їх застосування для контролю больового синдрому різного генезу [290, 316, 352]. При цьому ефективність СІЗЗСН у корекції НБ при АС залишається недослідженою.

Сучасним представником СІЗЗСН є венлафаксин, механізм дії якого пов'язаний з потенціюванням нейромедіаторної активності у ЦНС через потужне інгібування венлафаксином і його активним метаболітом О-десметилвенлафаксином зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та слабке інгібування зворотного захоплення дофаміну. Це патогенетично і клінічно обґрунтовує застосування венлафаксину для

корекції НБ при АС з метою усунення больового синдрому та корекції несприятливих супутніх психопатологічних реакцій. Попри активізацію досліджень застосування венлафаксину для лікування НБ останніми роками, літературні дані з цього питання є неповними і суперечливими [16, 140]. Ефективність венлафаксину у корекції НБ при АС практично не вивчена, тоді як дані такого дослідження матимуть важливе значення для удосконалення комплексної терапії АС.

Висновки до розділу 1. АС є актуальною проблемою сучасної ревматології, що визначається вагомими медичними та соціальними наслідками цієї патології, значним рівнем інвалідізації, скороченням тривалості життя і погіршенням його якості. Наявність НБ при АС істотно ускладнює і обтяжує перебіг захворювання і створює передумови до терапевтичної резистентності. У патогенетичних механізмах НБ при АС важливу роль може відігравати GDNF, однак його значення при АС практично не досліджено. Перспективними шляхами корекції НБ при АС є застосування сучасних антидепресантів групи СИЗСН, їх ефективність при АС, ускладненому НБ, потребує вивчення. Дослідження цих аспектів матиме важливе теоретичне значення для розуміння етіопатогенетичних механізмів АС і асоційованого з ним НБ, а також важливе практичне значення для удосконалення існуючих схем лікування.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження і загальна характеристика обстежених

У відповідності до мети і завдань дослідження було реалізовано у три етапи. Дизайн дослідження наведений на рис. 2.1.

На першому етапі було здійснено відбір пацієнтів для участі у дослідженні. Для цього суцільним методом було відібрано 142 пацієнти, які перебували на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» у період з 2019 по 2022 роки. Дослідження виконано з дотриманням основних положень GCP (2018 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 1 жовтня 2020 р. та № 6 від 12 жовтня 2023 р.).

Контрольну групу для вивчення рівня GDNF у крові склали 25 практично здорових осіб (19 чоловіків і 6 жінок).

Усі пацієнти були проінформовані про мету і завдання дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому.

У процедурі адаптації і валідації брали участь 49 хворих із встановленим діагнозом АС згідно модифікованим Нью-Йоркським критеріям [219] та тривалістю болю в нижній частині спини 3 місяці і більше, які дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Контрольну групу склала 31 особа без АС чи інших захворювань з ознаками больового синдрому, які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

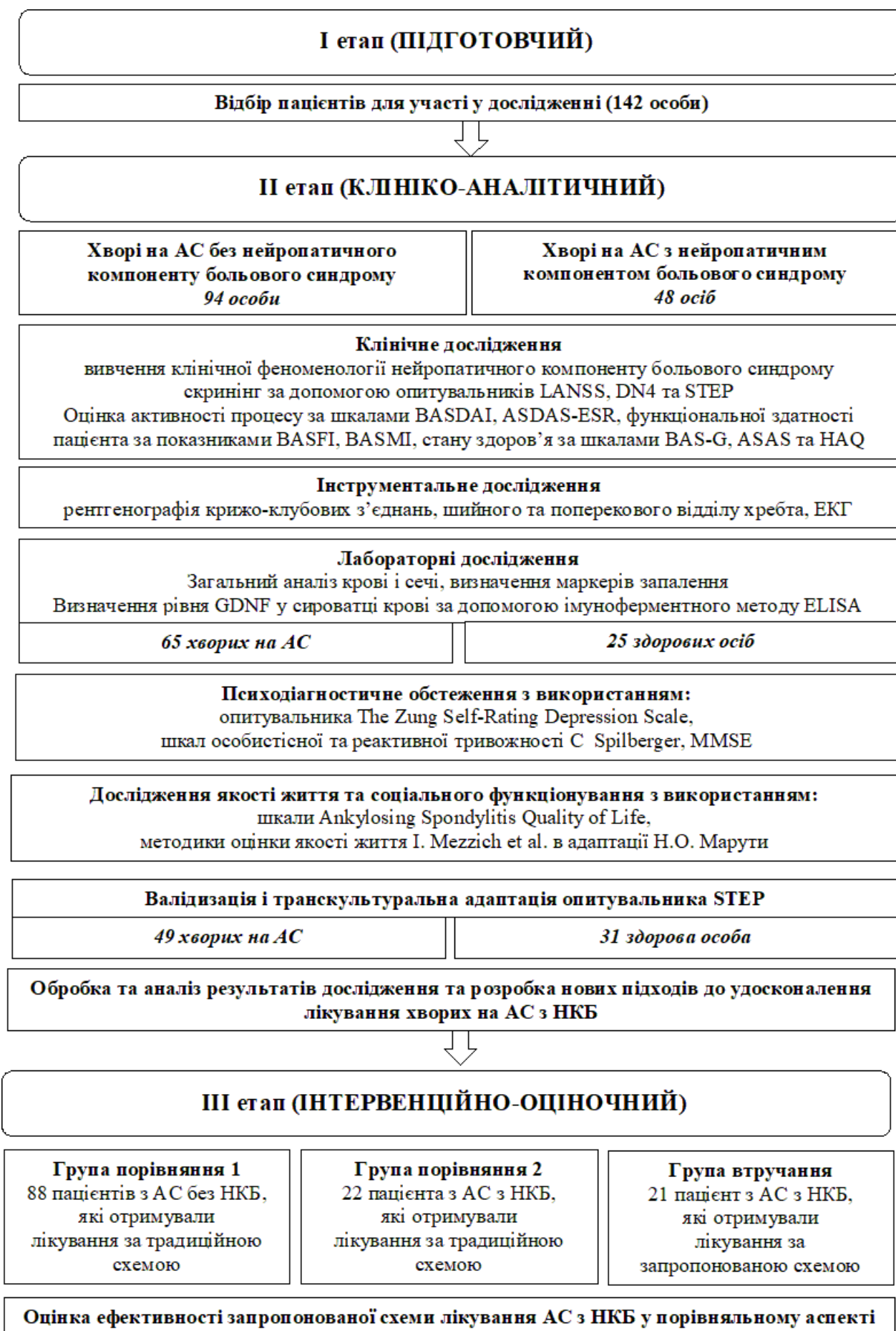


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Діагноз АС встановлювали згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями [219].

Критерієм включення у дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 65 років, встановлений діагноз АС згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями, надана інформована згода на участь у дослідженні, а також здатність пацієнта до адекватної комунікації та розуміння змісту опитувальників у процесі дослідження.

Критеріями невключення в дослідження були: наявність захворювань внутрішніх органів у стадії декомпенсації або гострих станів, які здатні істотно вплинути на результати дослідження; наявність захворювань, що супроводжуються ураженням нервової та м'язової систем (порушення мозкового кровообігу, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, епілептична хвороба, неврити, міастенія, міотонія, парези, геміплегії), психічні розлади, алкогольна або наркотична залежність, онкологічні захворювання, вагітність та період лактації, лейкопенія нижче $3 \times 10^9/\text{л}$, анемія (рівень гемоглобіну нижче 80 г/л), показники АЛТ, АСТ в 3 і більше рази вище норми, відмова від участі у дослідженні на будь-якому етапі.

Відібрані пацієнти були розподілені нами на дві групи. До першої групи, чисельністю 94 пацієнта, були віднесені хворі на АС з відсутністю ознак нейропатичного компонента больового синдрому. До другої групи, чисельністю 48 пацієнтів, були віднесені хворі на АС з наявністю ознак нейропатичного больового синдрому. Віднесення пацієнта до тієї чи іншої групи проводилося на підставі результатів обстеження з використанням Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) та Діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4). За наявності позитивного результату за обома шкалами (12 і більше балів за шкалою LANSS, та 4 і більше бали за шкалою DN4) пацієнта відносили до групи з наявністю НКБ; за відсутності позитивного результату – до групи з відсутністю НКБ.

На другому етапі було проведено комплексне клінічне, біохімічне, інструментальне та психодіагностичне дослідження, вивчення якості життя, а також статистико-математичну обробку, аналіз та узагальнення результатів дослідження. На цьому ж етапі здійснено валідизацію і транскультуральну адаптацію опитувальника STEP. Після критичного аналізу результатів дослідження були

науково обґрунтовані та розроблені сучасні підходи до удосконалення існуючих схем лікування пацієнтів з АС з наявністю НКБ.

На третьому етапі було проведено порівняльну оцінку ефективності запропонованої схеми лікування АС з НКБ. Для цього були сформовані три групи: група 1, чисельністю 94 осіб, яку склали пацієнти з АС без НКБ, група 2 і група 3, чисельністю 24 особи кожна, які склали пацієнти з АС з наявністю НКБ. Пацієнти груп 1 і 2 отримували стандартну схему лікування АС, пацієнти групи 3 – запропоновану нами схему лікування. Відбір пацієнтів до другої і третьої груп проводився шляхом рандомізованої селекції, оцінка ефективності проводилася через 12 тижнів терапії. У процесі лікування частина пацієнтів вибула з-під спостереження, і остаточна клінічна оцінка ефективності лікування проводилася за результатами дослідження пацієнтів, які пройшли повний курс терапії: у Г1 – 88 пацієнтів, у Г2 – 22 пацієнти, у Г3 – 21 пацієнт.

Для реєстрації даних дослідження нами була розроблена оригінальна карта обстеження.

2.2. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Серед обстежених 142 пацієнтів 113 (79,6 %) склали чоловіки, 29 (20,4 %) – жінки. Серед пацієнтів з НБ виявилось значуще більше жінок: 31,2 % проти 14,9 % ($p < 0,05$), питома вага чоловіків була відповідно меншою – 68,8 % проти 85,1 % (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Гендерний розподіл пацієнтів

Стать	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Чоловіча	113	79,6	80	85,1	33	68,8	0,021
Жіноча	29	20,4	14	14,9	15	31,2	
Разом	142	100,0	94	100,0	48	100,0	

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

При цьому серед усіх обстежених осіб жіночої статі НКБ виявлявся більш ніж у половини обстежених – у 51,7 %, тоді як серед чоловіків таких було всього 29,2 % ($p < 0,05$).

Вікові характеристики пацієнтів та дані щодо тривалості захворювання на АС наведені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Вікові особливості пацієнтів та тривалість захворювання на АС

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Вік, років	41,9 ± 9,7 / 43,0 (35,0– 49,0)	40,9 ± 10,2 / 41,0 (33,0– 48,0)	44,0 ± 8,4 / 45,0 (37,5– 50,5)	0,063
Термін до встановлення діагнозу, років	6,0 ± 4,6 / 5,0 (2,0–8,0)	5,7 ± 4,5 / 5,0 (2,0–8,0)	6,4 ± 4,7 / 5,0 (3,0–9,5)	0,401
Тривалість захворювання (від скарг до даного часу), років	9,6 ± 6,4 / 8,0 (5,0–13,0)	9,3 ± 6,5 / 8,0 (5,0–13,0)	10,3 ± 6,4 / 9,0 (6,5–13,0)	0,273

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

Середній вік обстежених 41,9 ± 9,7 років; пацієнти з НБ були незначуще ($p > 0,05$) старшими: 44,0 ± 8,4 років проти 40,9 ± 10,2 років.

Термін від моменту появи перших скарг до встановлення діагнозу АС у всіх пацієнтів склав 6,0 ± 4,6 років, у пацієнтів з наявністю НКБ незначуще більшим: 6,4 ± 4,7 років проти 5,7 ± 4,5 років ($p > 0,05$).

Тривалість захворювання на АС (від появи перших скарг до моменту даного огляду нами) у всіх обстежених пацієнтів склала 9,6 ± 6,4 років; тривалість захворювання у пацієнтів з НКБ була незначуще довшою: 10,3 ± 6,4 років проти 9,3 ± 6,5 років ($p > 0,05$).

Тривалість захворювання (від моменту встановлення діагнозу до моменту даного огляду нами) склала у всіх пацієнтів 3,9 ± 3,8 років, у пацієнтів з НКБ

незначуще більше, ніж у пацієнтів без НКБ: $4,1 \pm 3,4$ років проти $3,8 \pm 4,0$ років ($p > 0,05$).

Дані щодо антропометричних характеристик обстежених пацієнтів наведено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Антропометричні характеристики пацієнтів

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Вага, кг	$77,6 \pm 10,6 / 78,0$ (72,0–84,5)	$79,0 \pm 9,3 / 79,5$ (75,0–84,5)	$74,8 \pm 12,5 / 77,0$ (66,5–85,1)	0,091
Зріст, см	$172,5 \pm 6,4 / 173,0$ (168,0–176,0)	$173,9 \pm 6,1 / 174,5$ (170,0–178,0)	$169,6 \pm 6,0 / 172,0$ (165,0–174,5)	0,001
Індекс маси тіла	$26,015 \pm 2,936 / 25,922$ (24,212–28,066)	$26,076 \pm 2,563 / 25,996$ (24,212–27,800)	$25,895 \pm 3,584 / 25,769$ (24,168–28,338)	0,900

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

Як видно з таблиці 2.3, у пацієнтів з наявністю НКБ був значуще нижчий зріст, що може бути пов'язане зі значуще більшою питомою вагою жінок у цій групі.

2.3. Методи дослідження

У процесі дослідження були використані наступні методи: клінічні, соціально-демографічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистико-математичні.

2.3.1. Клінічні методи дослідження. Клінічне обстеження пацієнтів включало наступні складові: клінічну бесіду, організовану за методом напівструктурованого клінічного інтерв'ю, під час якої виявлялися і деталізувалися скарги, проводився збір анамнестичних даних та фізикальний огляд, що проводився за стандартною схемою. Дані, отримані при клінічному обстеженні, верифікувалися шляхом співставлення їх з даними медичної документації.

Антропометричні показники (масу тіла та зріст) визначали за стандартною методикою [361]. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

$$IMT = m/h^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}, \quad (2.1)$$

де m – маса тіла пацієнта у кілограмах,

h – зріст у метрах.

Оцінку ІМТ проводили за критеріями ВООЗ (1995): ІМТ менше 18,5 розцінювався як недостатня маса тіла; ІМТ від 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м² – як нормальна маса тіла; від 25,0 кг/м² до 29,93 кг/м² – як надлишкова маса; від 30,0 кг/м² до 34,9 кг/м² – як ожиріння I ступеня; від 35,0 кг/м² до 39,9 кг/м² – як ожиріння II ступеня; понад 40 кг/м² – як ожиріння III ступеня [361].

Методи визначення наявності НКБ, оцінки функціональних порушень та активності АС процесу.

Для визначення НКБ нами використані Лідська шкала оцінки нейропатичного болю (LANSS), Діагностичний опитувальник нейропатичного болю (DN4) та Опитувальник Standardized Evaluation of Pain (StEP).

Лідська шкала оцінки нейропатичного болю (LANSS) призначена для виявлення порушень функції нервів, що відповідають за передачу больового імпульсу [52]. Шкала складається з двох блоків – оцінки болю (опитувальник) та оцінка чутливості (проводиться лікарем). До блоку оцінки болю входить 5 запитань, які деталізують больові відчуття, а блок оцінки чутливості включає дослідження поверхневої чутливості на наявність алодинії та зміни порогу больової чутливості. Максимальна сума балів за шкалою – 24. При значенні сумарного показника менше 12 балів нейропатичний механізм формування больових відчуттів малоімовірний; при значенні показника у 12 балів та більше нейропатичний механізм формування больових відчуттів вважається ймовірним.

Діагностичний опитувальник нейропатичного болю (DN4) складається з 4 частин, що деталізують больові скарги і допомагають виявити нейропатичний компонент болю [67]. Перші дві частини заповнюються на підставі співбесіди з пацієнтом, а третя і четверта – на підставі огляду пацієнта. Сума балів за шкалою відповідає кількості позитивних відповідей на питання. Якщо сума складає 4 і більше

балів, це вказує на те, що біль пацієнта є нейропатичним або має нейропатичний компонент (при змішаних ноцицептивно-нейропатичних больових синдромах).

Опитувальник Standardized Evaluation of Pain (StEP) [304] призначений для детальної оцінки проявів больового синдрому і диференціації НБ від інших видів болю, зокрема, ноцицептивного, і дозволяє об'єктивізувати діагностику НБ. Методика складається з короткого структурованого інтерв'ю, яке містить 6 питань для співбесіди та 10 стандартизованих фізикальних тестів, що проводяться біля ліжка пацієнта.

Нами була проведена валідація та транскультуральна адаптація опитувальника StEP [8].

Для оцінки функціональних порушень при АС використані індекси BASFI та BASMI.

Індекс BASFI (Bath AS Functional Index) розраховується як середнє значення суми з 10 показників оцінки порушень, що стосуються оцінки фізичних функцій та здатності пацієнта до повсякденної побутової активності. Діапазон підсумкових значень показника може коливатися від 0 (відсутність порушень) до 10 (максимально виражені порушення). Показник у 4 і більше балів є індикатором виражених функціональних порушень при АС [81].

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) є комбінованим індексом для оцінки рухливості у хребті та функції кульшових суглобів. Індекс є сумою балів за 5 стандартними вимірами з використанням трибальної шкали, де 0 балів відповідає відсутності порушень, 1 балу – помірні порушення, 2 балам – виражені порушення. Загальне значення показника складає від 0 балів (відсутність порушень) до 10 балів (максимальна виразність порушень) [176, 184].

Оцінку активності захворювання здійснювали з використанням індексів BASDAI та ASDAS.

Індекс BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) ґрунтується на даних самооцінки пацієнта і відображує суб'єктивні відчуття. Складається з 6 запитань, що охоплюють основні симптоми АС: втомлювальність, біль у спині, суглобовий біль та скутість, ділянки локального болю – ентезити, тривалість та важкість ранкової

скутості. Підсумкове значення складає від 0 балів (активність відсутня) до 10 балів (максимальна активність). Значення показника у 4 і більше балів свідчить про високу активність АС; менше 4 балів – про низьку активність АС [141].

Індекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) є інструментом для оцінки активності АС, який включає клінічні симптоми та лабораторні показники (СРБ або ШОЕ) і розраховується за спеціальними формулами. Значення показника ASDAS понад 3,5 бали свідчить про дуже високу активність АС, від 2,1 бали до 3,5 балів – високу активність, від 1,3 балів до 2,1 балів – середню активність, менше 1,3 балів – про низьку активність або неактивний АС. У динаміці оцінки зменшення показника ASDAS від 1,1 балів до 2 балів свідчить про клінічне покращення, а на 2 бали і більше – про значне клінічне покращення [228].

Загальний стан здоров'я та функцій хворих на АС оцінювали за **індексом НАQ (Health Assessment Questionnaire)**. Індекс НАQ визначається як середнє арифметичне з 8 основних категорій, а в кожній категорії враховується найбільше значення. Підсумкове значення показника може складати від 0 балів (найкращий стан) до 3 балів (найгірший стан) [77].

Для оцінки стану здоров'я обстежених пацієнтів застосовували україномовний адаптований варіант **опитувальника ASAS HI/EF (ASAS Health Index and Environmental Factors)** [25] та індекс BAS-G (the Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score) із самооцінкою пацієнтом симптомів за 1 тиждень (BAS-G 7 діб), за останнє півріччя (BAS-G 6 місяців) та середній показник (BAS-G Score) [185].

2.3.2. Методи визначення гліального нейротрофічного фактора (GDNF). Вміст гліального нейротрофічного фактора в плазмі крові визначали імуноферментним методом ELISA за набором «Human GDNF (Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit» (Elabscience, США, Lot CV09HB482125) у відповідності до інструкції виробника.

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

Загальна кількість пацієнтів, у яких було проведено вимірювання GDNF склала 90 осіб (65 хворих – 50 чоловіків та 15 жінок, і 25 практично здорових – 19 чоловіків і 6 жінок).

2.3.3. Лабораторні методи дослідження. Лабораторне дослідження включало: розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ; визначення С-реактивного протеїну; 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.

2.3.4. Психодіагностичні методи дослідження. Комплекс психодіагностичних та психометричних методів включав наступні методики:

Шкала депресії The Zung Self-Rating Depression Scale [395] є чутливим як до клінічно оформлених депресивних розладів, так і до легких ситуативних та субдепресивних проявів розладів настрою. Результат представляється у балах, і інтерпретується наступним чином: значення показника до 50 балів відповідає відсутності ознак депресії, від 50 до 59 балів – легкій депресії ситуативного або невротичного генезу, 60–69 балів – субдепресивному розладу або маскована депресії, показник 70 і більше балів – клінічному депресивному стану.

Шкала оцінки рівня особистісної тривожності C.Spilberger [319]. Особистісна тривожність (ОТ) розглядається як міра індивідуальної чутливості до стресу; це стійка риса особистості, що характеризує тенденцію індивіда реагувати тривогою, страхом або побоюваннями на переважну більшість життєвих ситуацій, а також як типова ситуаційно стійка реакція особистості, що виражається у стані підвищеного неспокою у відповідь на загрозову (або таку, яка суб'єктивно сприймається як загрозова) ситуацію. Обрахунок інтегрального показника ОТ проводиться за спеціальною формулою; при значенні показника до 30 балів діагностувався низький рівень ОТ, при значенні показника від 30 до 45 балів – середній рівень, і при значенні показника понад 45 балів – високий рівень ОТ.

Шкала оцінки реактивної тривожності C.Spilberger [319]. Реактивна (ситуативна) тривожність (РТ) розглядається як прояв емоцій напруженості, неспокою, заклопотаності, які відчуває індивід у поточний момент часу. На відміну від ОТ, яка є стійкою характеристикою особистості, РТ є динамічною характеристикою, яка відображує поточну реакцію індивіда на актуальні обставини, що склалися у даний час. Результат за шкалою вимірювався у сумарному балі. Інтерпретація результатів проводилася наступним чином: при значенні до 30 балів діагностувався низький рівень РТ, при значенні 30–45 балів – середній рівень, при значенні понад 45 балів – високий рівень РТ.

Опитувальник MMSE (Mini Mental State Examination) використовувався для виявлення та оцінки когнітивних порушень [137]. Шкала MMSE включає 30 завдань, виконання яких оцінюють у балах, і які виявляють здатність пацієнта орієнтуватись у часі і просторі, запам'ятовувати, читати, писати, розмовляти, а також оцінюють стан інших психічних функцій. Підсумковий показник за шкалою MMSE може складати від 0 до 30 балів. Показник у межах 29–30 балів інтерпретувався як відсутність когнітивних порушень, показник у 28 балів – як легкі когнітивні порушення, від 25 до 27 балів – помірні когнітивні порушення, від 20 до 24 балів – як ознаки легкої деменції, від 10 до 19 балів – як ознаки помірної деменції, менше 10 балів – як ознаки важкої деменції.

2.3.5. Методи дослідження якості життя та соціального функціонування. Для оцінки якості життя та соціального функціонування пацієнтів використані опитувальник ASQoL та Методика оцінки якості життя Mezzich et al.

Опитувальник ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) специфічний інструмент для оцінки якості життя хворих на АС. Опитувальник складається з 18 пунктів. Підсумкове значення за шкалою ASQoL коливається в межах від 0 балів (найвищий рівень якості життя) до 18 балів (мінімальний рівень якості життя) [117].

Методика оцінки якості життя Mezzich et al. в адаптації Н.О. Марути (Марута Н.О. та ін., 2001) [4] розроблена з метою оцінки якості життя у десяти сферах: фізичного благополуччя; психологічного благополуччя; самообслуговування і

незалежності дій; працездатності; міжособистісної взаємодії; соціо-емоційної підтримки; громадської і службової підтримки; особистісної реалізації; духовної реалізації; та сфера загального сприйняття життя. Інтерпретація методики передбачає обчислення інтегральних показників: суб'єктивного благополуччя / задоволеності; виконання соціальних ролей, зовнішніх життєвих умов, і загального показника ЯЖ.

2.3.6. Статистико-математична обробка результатів дослідження. Аналіз даних дослідження проводився з використанням сучасних методів статистико-математичного аналізу. Аналіз розбіжностей кількісних ознак між групами з нормальним розподілом, і розподілом, наближеним до нормального здійснювався за допомогою критерію t Стьюдента. Для міжгрупового аналізу розбіжностей у кількісних ознаках з відмінним від нормального розподілом використано методи непараметричної статистики: тест Манна-Уїтні для незалежних змінних та тести Вілкоксона і критерій знаків для залежних. Оцінка характеру розподілу здійснена з використанням тесту Шапіро-Уїлка. Міжгруповий аналіз розбіжностей категоризованих ознак здійснювався з використанням точного критерію Фішера. Аналіз кореляцій здійснювався за допомогою методу ран-гової кореляції Спірмена. Обробка даних дослідження проводилася на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійного офісного пакету Microsoft Excel та пакету прикладних програм Statistica (StatSoft Inc., США) та SPSS22 (©SPSS Inc.).

Висновки до розділу 2

Застосовані критерії включення до дослідження та невключення у дослідження, клінічні, інструментальні, біохімічні, нейроімунологічні та психодіагностичні методики, використані у дослідженні, а також методи статичної обробки і аналізу даних, повною мірою відповідають меті і завданням дослідження, і є адекватними їм.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФЕНОМЕНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ З НЕЙРОПАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

3.1. Поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у пацієнтів з анкілозивним спондилітом

Розробка ефективних лікувальних, реабілітаційних і профілактичних заходів при АС неможлива без розуміння механізмів формування окремих клінічних симптомів та синдромів, що складають клінічну картину захворювання. Дослідження поширеності НКБ у пацієнтів з АС також має важливе значення для визначення масштабу ураження хворих НБ, планування необхідної специфічної лікувальної тактики.

Нами було вивчено поширеність НКБ у хворих на АС суцільним методом за даними Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) та Діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4). Результати наведено на рис. 3.1.

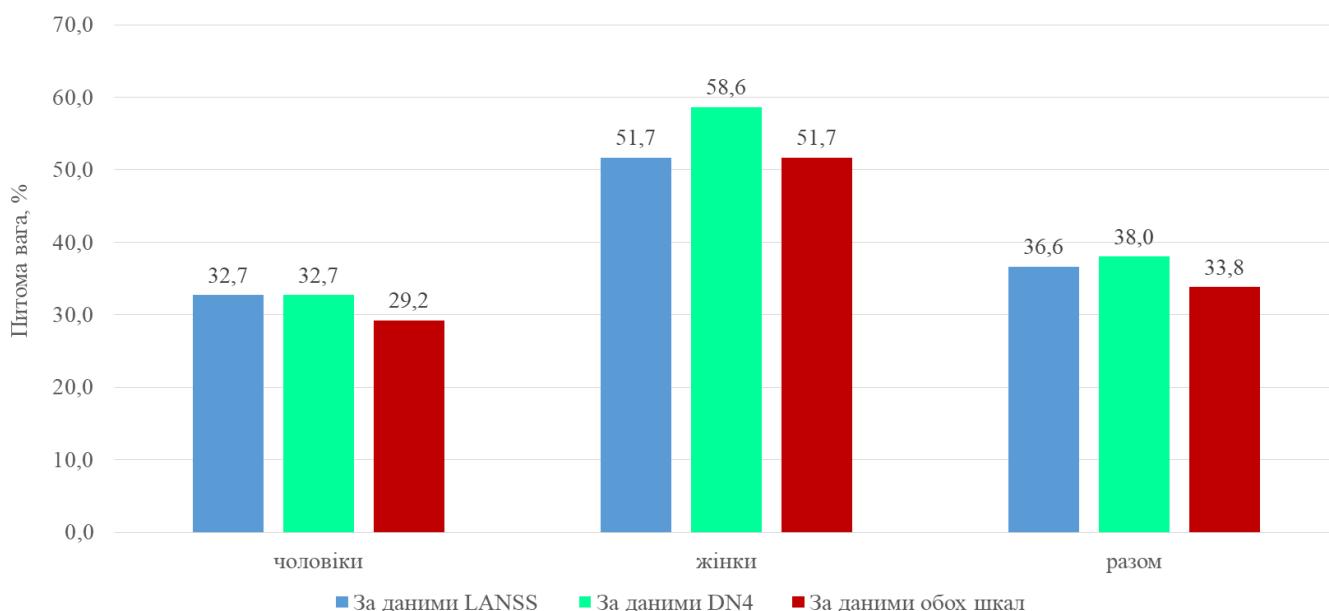


Рис. 3.1. Поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС за даними різних шкал

Загальна поширеність НКБ у хворих на АС за даними Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) склала 36,6 %, при цьому у жінок НКБ виявлявся значуще частіше, ніж у чоловіків: 51,7 % проти 32,7 % ($p < 0,05$).

За даними Діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4), НКБ був виявлений у 38,0 % хворих на АС, у жінок значуще частіше, ніж у чоловіків: 58,6 % проти 32,7 % ($p < 0,01$).

За даними обох зазначених шкал, ознаки НКБ мали місце у 33,8 % хворих на АС, у жінок значуще частіше порівняно з чоловіками: 51,7 % проти 29,2 % ($p < 0,05$).

Таким чином, НКБ є вельми поширеним компонентом клінічної феноменології АС; він наявний щонайменше у 30 % хворих, при цьому поширеність НКБ при АС у жінок є суттєво більшою, ніж чоловіків.

3.2. Особливості проявів нейропатичного болю у пацієнтів з анкілозивним спондилітом

Аналіз показників виразності НКБ у пацієнтів з АС дозволив виявити доволі високі показники виразності нейропатичного болю: середнє значення показника за шкалою LANSS у всіх пацієнтів склало $9,3 \pm 4,8$ балів (табл. 3.1, рис. 3.2).

Таблиця 3.1

Показники за Лідською шкалою оцінки нейропатичного болю (LANSS) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Показник за LANSS	$9,3 \pm 4,8 / 8,5$ (5,0–13,0)	$6,5 \pm 3,3 / 7,0$ (5,0–8,0)	$14,6 \pm 2,2 / 14,0$ (13,0–16,0)	0,001

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

У пацієнтів, віднесених до групи з НБ, показники були очікувано високими: $14,6 \pm 2,2$ балів, однак, і у групі пацієнтів без НБ показник склав $6,5 \pm 3,3$ балів, що

свідчить про наявність у них окремих елементів нейропатичного болювого синдрому, що не досягають клінічної виразності.

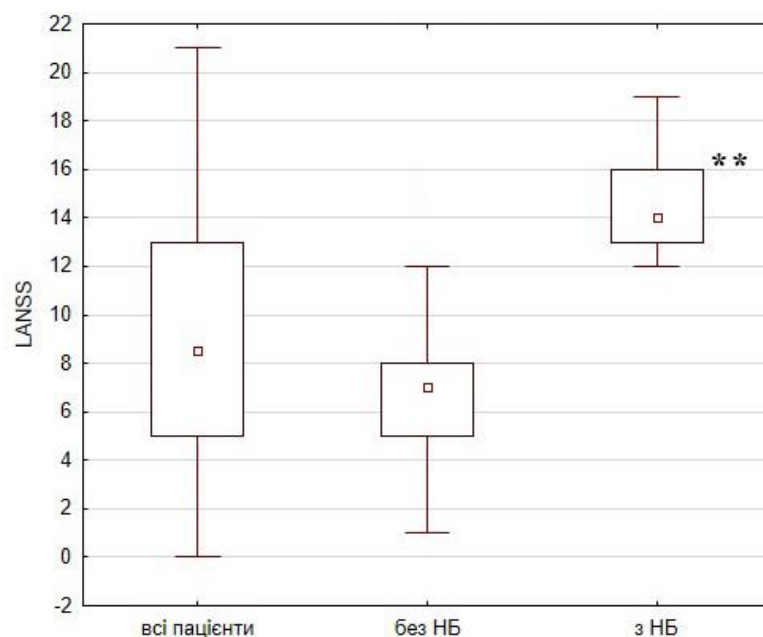


Рис. 3.2. Показники за LANSS (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

У пацієнтів з АС у цілому виявлені підвищені показники за опитувальником DN4: $3,4 \pm 2,1$ балів; у пацієнтів з наявністю НКБ середнє значення показника склало $5,6 \pm 1,6$ балів, а у пацієнтів з відсутністю НКБ – $2,2 \pm 1,2$ балів, що узгоджується з даними оцінки за Лідською шкалою оцінки нейропатичного болю (LANSS).

Таблиця 3.2

Показники за Діагностичним опитувальником нейропатичного болю (DN4) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Показник за DN4	$3,4 \pm 2,1 / 3,0$ (2,0–5,0)	$2,2 \pm 1,2 / 2,0$ (2,0–3,0)	$5,6 \pm 1,6 / 5,0$ (4,5–6,0)	0,001

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

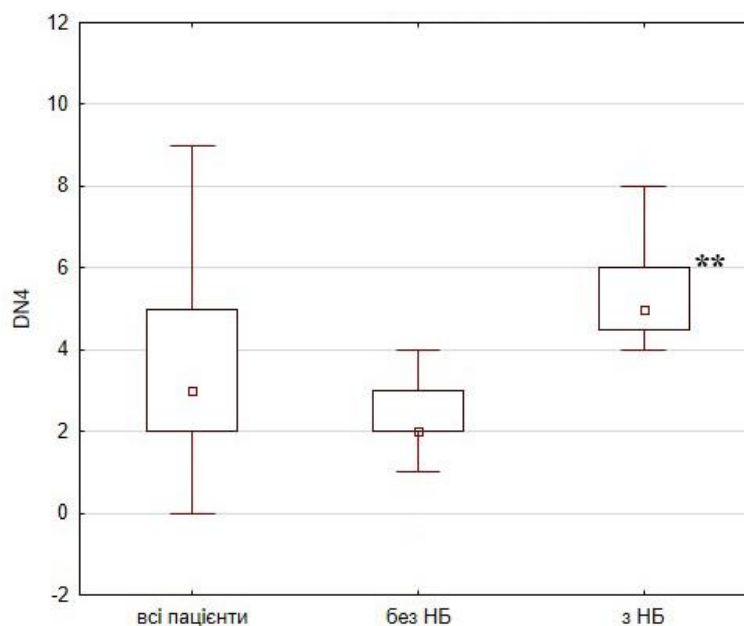


Рис. 3.3. Показники DN4 (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Дослідження особливостей оцінки виразності болю за візуально-аналоговою шкалою виявило суттєві відмінності у пацієнтів з НКБ та його відсутністю (табл. 3.3, рис. 3.4).

Таблиця 3.3

Показники за Візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
ВАШ за оцінкою пацієнта	$6,2 \pm 2,1 / 6,0$ (5,0-8,0)	$5,8 \pm 2,1 / 6,0$ (5,0-7,0)	$7,0 \pm 1,9 / 7,0$ (5,5-8,5)	0,001
Ваш за оцінкою лікаря	$5,7 \pm 1,9 / 6,0$ (5,0-7,0)	$5,3 \pm 1,9 / 5,0$ (4,0-7,0)	$6,5 \pm 1,7 / 6,5$ (5,0-8,0)	0,001

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

За оцінкою пацієнта середній рівень виразності болю склав $6,2 \pm 2,1$ балів, при цьому показник виразності болю за оцінкою пацієнта у хворих з НКБ був значуще вищим порівняно з пацієнтами без НКБ: $7,0 \pm 1,9$ балів проти $5,8 \pm 2,1$ балів ($p < 0,01$).

За оцінкою лікаря виразність болю у обстежених пацієнтів була дещо меншою: у всіх пацієнтів $5,7 \pm 1,9$ балів; при цьому оцінка у пацієнтів з НКБ також значуще ($p < 0,01$) вища: $6,5 \pm 1,7$ балів проти $5,3 \pm 1,9$ балів.

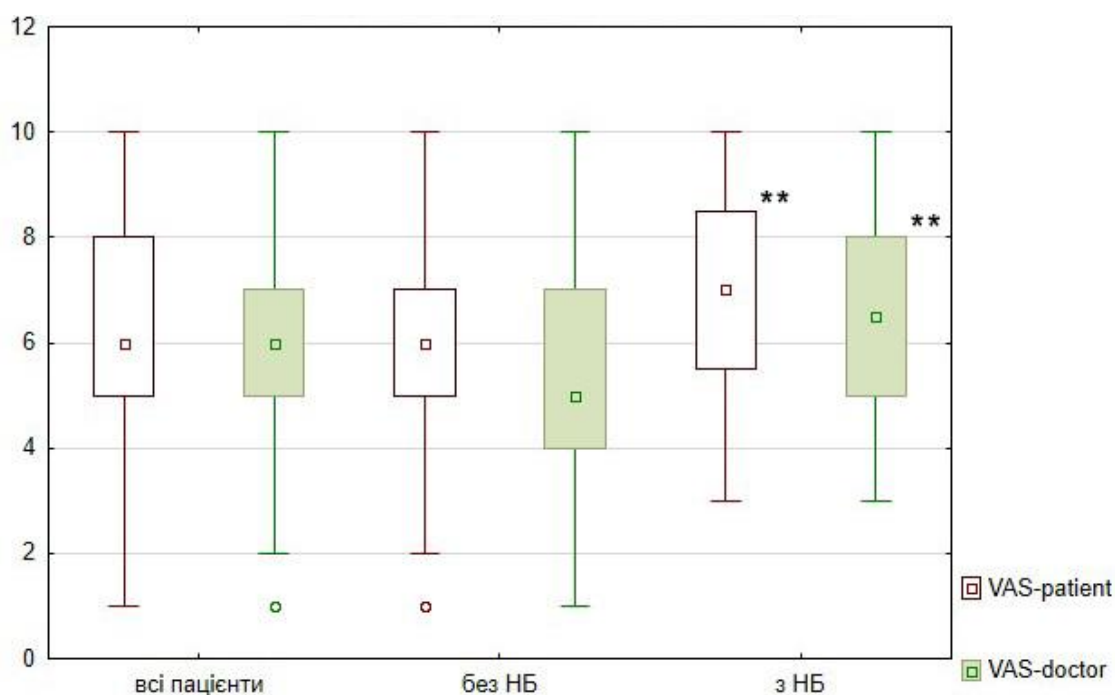


Рис. 3.4. Показники за ВАШ (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Дослідження з використанням валідизованої нами україномовної версії опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP) виявило значущі розбіжності у показниках у пацієнтів з наявністю та відсутністю НБ (табл. 3.4, рис. 3.5).

Середнє значення показника за опитувальником StEP у всіх обстежених пацієнтів склало $22,6 \pm 5,4$ балів; у пацієнтів з наявністю НБ значення показника було значуще більшим: $26,8 \pm 4,4$ балів проти $20,5 \pm 4,5$ балів ($p < 0,01$).

Показники за Standardized Evaluation of Pain (StEP) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Показник за StEP	22,6 ± 5,4 / 22,0 (19,0–26,0)	20,5 ± 4,5 / 20,0 (17,0–23,0)	26,8 ± 4,4 / 27,5 (23,0–30,0)	0,001

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

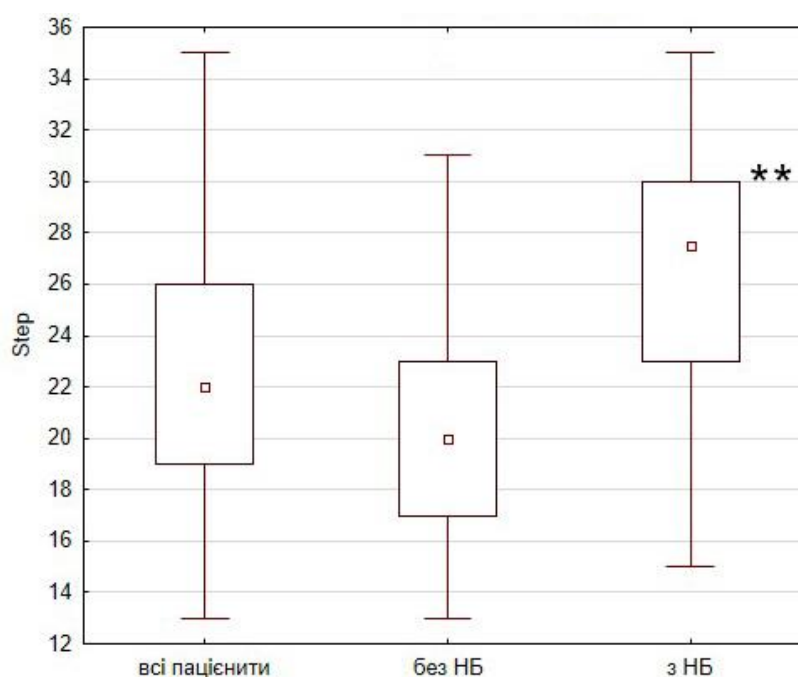


Рис. 3.5. Показники за опитувальником StEP (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Застосування опитувальника StEP дозволило ефективно диференціювати нейропатичний біль від ноцицептивного. У всіх пацієнтів з наявністю НБ значення за шкалою оцінки StEP склали 4 бали і більше (середнє значення $8,6 \pm 3,4$ балів), у пацієнтів без НБ – менше 4 балів (середнє значення $3,2 \pm 2,6$ балів) ($p < 0,01$), що, з

урахуванням визначеної методикою діагностичної межі НКБ у 4 бали свідчить про адекватність використання опитувальника StEP в якості ефективного діагностичного інструмента для диференціації нейропатичного болю від ноцицептивного.

Нами також вивчено кореляційні зв'язки між показниками за опитувальником StEP та показниками за шкалами, що є індикаторами функціональних порушень при АС, активності захворювання, загального стану здоров'я та функцій хворих на АС та визначення НКБ. Результати кореляційного аналізу наведено у табл. 3.5 та на рис. 3.6.

Таблиця 3.5

Кореляційні зв'язки між показниками за опитувальником StEP та показниками функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я і функцій хворих на АС, і визначення НКБ

Шкала	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
BASDAI	0,617	<0,001
ASDAS-ESR	0,571	<0,001
BASMI	0,504	<0,001
BASFI	0,679	<0,001
LANSS	0,700	<0,001
DN4	0,686	<0,001
HAQ	0,412	<0,001
VAS patient	0,512	<0,001
VAS doctor	0,555	<0,001

Як видно з табл. 3.5 і рис. 3.6, показники функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я і функцій хворих на АС, а також визначення НКБ виявили значущі ($p < 0,001$) кореляції з показниками за опитувальником StEP. Найбільш тісними виявилися кореляційні зв'язки показників за опитувальником StEP з показниками за шкалами LANSS ($r_s = 0,700$) та DN4 ($r_s = 0,686$), показниками за шкалами BASFI ($r_s = 0,679$) та BASDAI ($r_s = 0,617$). Кореляційний зв'язок середньої сили виявлений також з показниками ASDAS-ESR ($r_s = 0,571$), BASMI ($r_s = 0,504$) та HAQ ($r_s = 0,412$).

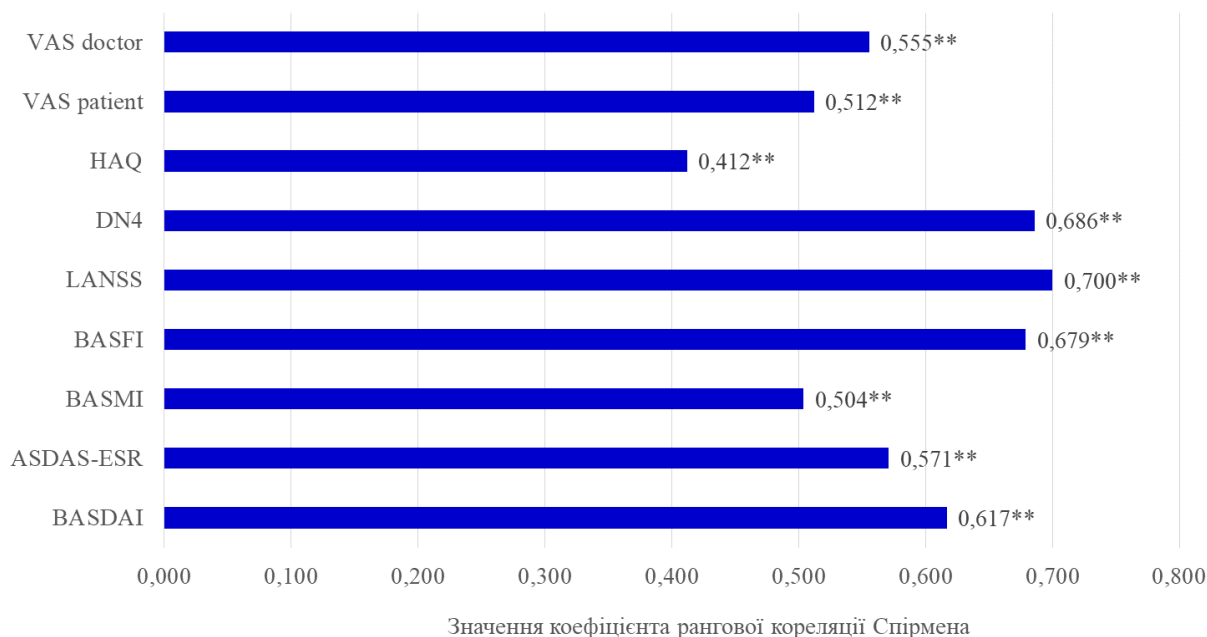


Рис. 3.6. Результати кореляційного аналізу зв'язків між показниками за опитувальником StEP та показниками функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я і функцій хворих на АС, і визначення НКБ (* - кореляції значущі, $p < 0,05$; ** - кореляції значущі, $p < 0,01$)

Таким чином, популяції пацієнтів з АС притаманні в цілому підвищені показники виразності НКБ; переважно за рахунок пацієнтів з клінічно оформленим НБ, однак, у хворих на АС без ознак НКБ також наявні окремі прояви НКБ, що не досягають клінічної виразності. Ці закономірності слід враховувати при розробці лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів для пацієнтів з АС.

3.3. Активність захворювання та функціональна здатність пацієнтів з АС залежно від наявності НКБ

Аналіз активності АС залежно від НКБ дозволив виявити ряд певних закономірностей.

Рівень активності за даними BASDAI у пацієнтів з НКБ виявився значуще вищим, ніж у пацієнтів без НКБ: $6,5 \pm 1,5$ балів проти $5,0 \pm 1,5$ балів ($p < 0,01$) (табл. 3.6, рис. 3.7).

Таблиця 3.6

**Активність АС за BASDAI у пацієнтів з наявністю та відсутністю
нейропатичного болю (у балах)**

Показник	Значення показника, М ± СВ / Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)			р
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
BASDAI	5,5 ± 1,7 / 5,7 (4,3–6,7)	5,0 ± 1,5 / 4,8 (4,0–6,2)	6,5 ± 1,5 / 6,3 (5,4–7,6)	0,001

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q₂₅–Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; р – статистична значущість розбіжностей.

При аналізі структури ступенів активності АС за даними опитувальника BASDAI було виявлено, що серед усіх пацієнтів з АС переважна більшість належала до групи з високою активністю (81,0 %), тоді як хворих з низькою активністю було 19,0 %. При цьому у пацієнтів з наявністю НКБ низька активність мала місце лише в одиничному випадку (2,1 %), а 97,9 % належали до групи з високою активністю процесу, тоді як у групі з відсутністю НКБ висока активність виявлена у 72,3 % пацієнтів, а низька – у 27,7 % (р<0,01) (табл. 3.7, рис. 3.8).

Таблиця 3.7

**Структура ступенів активності процесу за опитувальником BASDAI у пацієнтів
з наявністю та відсутністю нейропатичного болю**

Активність за BASDAI	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Низька активність	27	19,0	26	27,7	1	2,1	0,001
Висока активність	115	81,0	68	72,3	47	97,9	

Аналогічні дані одержані при аналізі показників активності процесу за шкалою ASDAS (табл. 3.8, рис. 3.9).

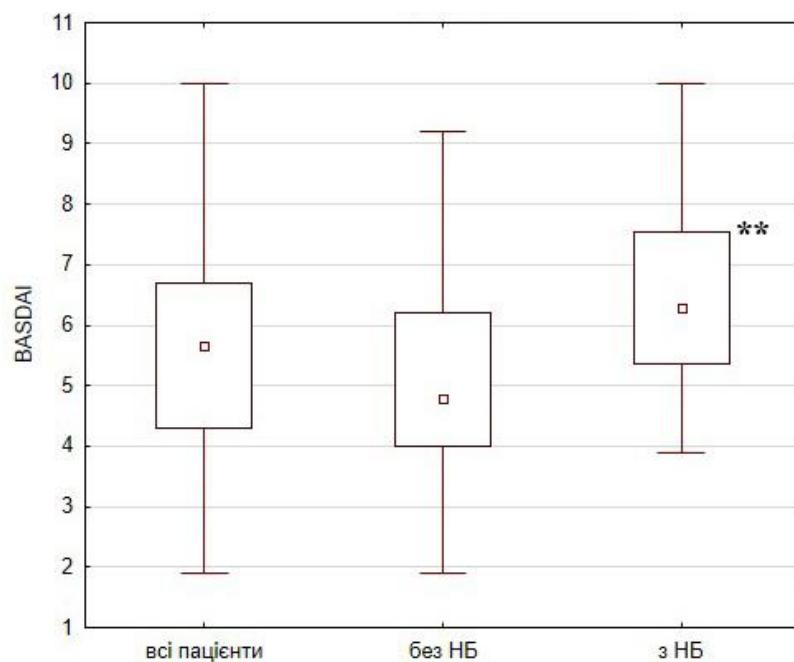


Рис. 3.7. Показники за опитувальником BASDAI (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

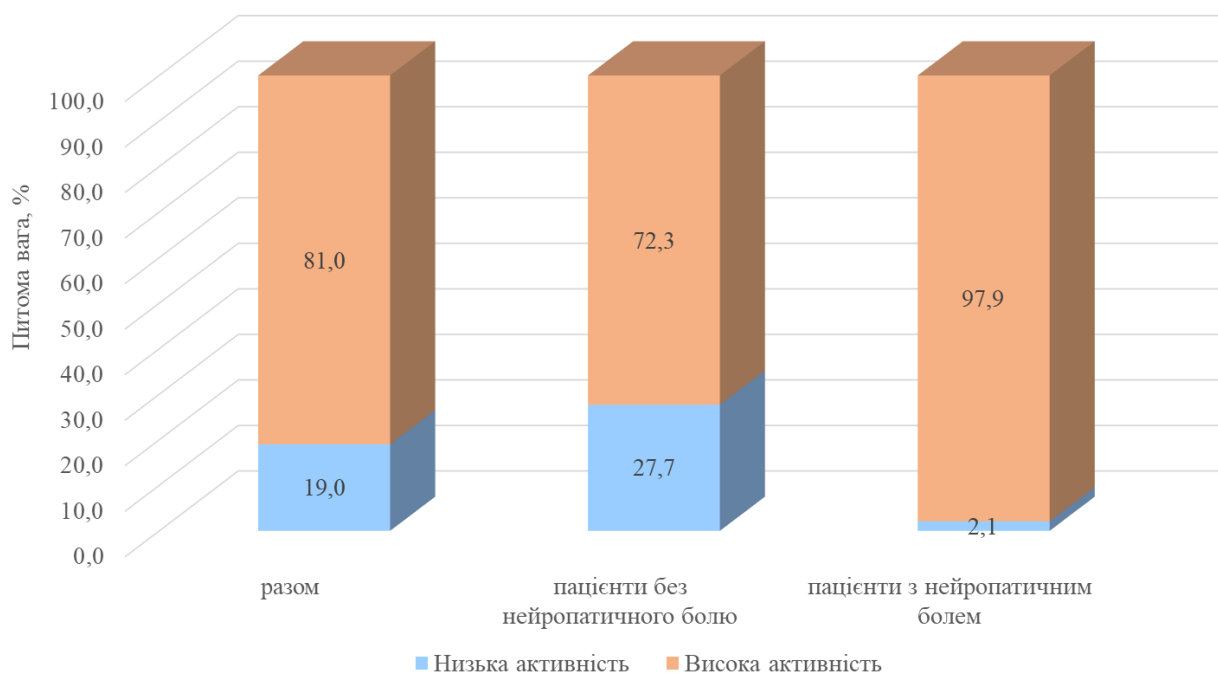


Рис. 3.8. Структура ступенів активності процесу за опитувальником BASDAI у обстежених пацієнтів

Таблиця 3.8

Показники активності процесу за шкалою ASDAS у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Показник за ASDAS	$3,54 \pm 0,83 / 3,55 (2,90-4,10)$	$3,38 \pm 0,74 / 3,4 (2,9-3,8)$	$3,85 \pm 0,91 / 3,80 (3,22-4,45)$	0,001

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

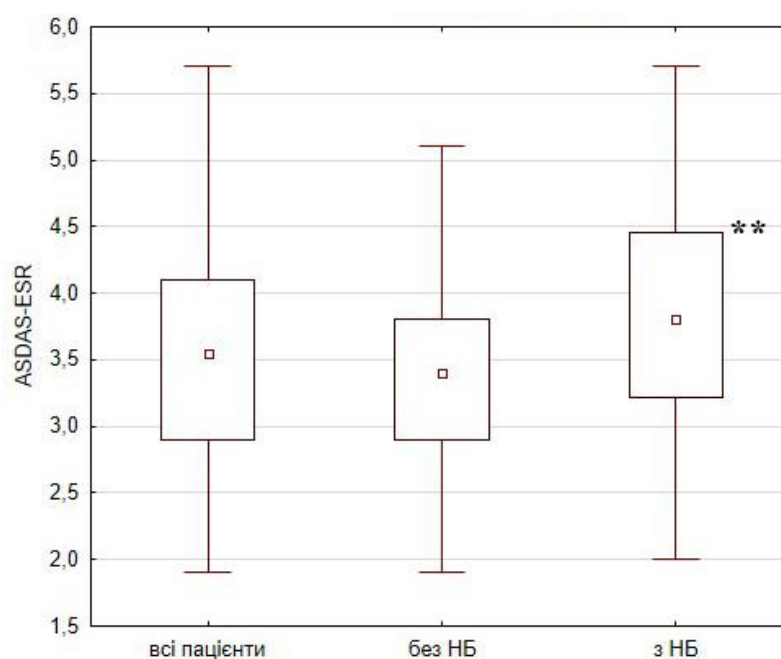


Рис. 3.9. Показники за ASDAS (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Як видно з табл. 3.8 і рис. 3.9, середній показник активності процесу у всіх пацієнтів з АС склав $3,54 \pm 0,83$ балів; при цьому у пацієнтів з НКБ він був значуще більшим: $3,85 \pm 0,91$ балів проти $3,38 \pm 0,74$ балів ($p < 0,01$).

При аналізі розподілу пацієнтів на групи за ступенем активності за ASDAS жодного випадку низької активності або неактивного АС не виявлено. Більшість пацієнтів без НКБ належали до групи з високою активністю: 51,1 % проти 35,4 % у пацієнтів з НКБ ($p>0,05$), тоді як більшість пацієнтів з НКБ мали ознаки високої активності: 62,5 % проти 43,6 % ($p<0,05$) (табл. 3.9, рис. 3.10).

Таблиця 3.9

Розподіл ступенів активності за ASDAS у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю

Ступінь активності за ASDAS	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Середня	6	4,2	5	5,3	1	2,1	0,337
Висока	65	45,8	48	51,1	17	35,4	0,055
Дуже висока	71	50,0	41	43,6	30	62,5	0,025

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q_{25} – Q_{75} – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

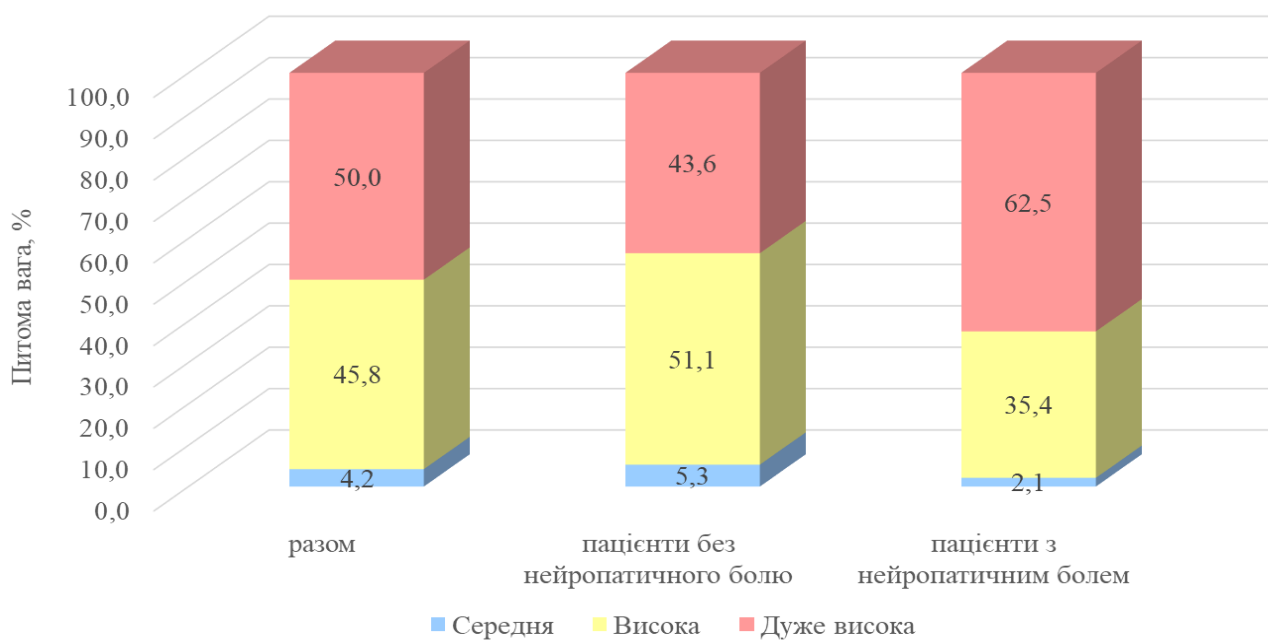


Рис. 3.10. Структура ступенів активності за ASDAS у обстежених пацієнтів

Одним із чутливих маркерів активності запального процесу при АС є швидкість осідання еритроцитів, тому ми проаналізували цей показник залежно від наявності НКБ. Виявилось, що показники ШОЕ у пацієнтів з наявністю та відсутністю НКБ значуще не відрізнялися, хоча у хворих з НКБ вони були дещо вищими: $35,2 \pm 18,6$ мм/год проти $32,7 \pm 15,4$ мм/год ($p > 0,05$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Показники ШОЕ у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю
(у мм/год)**

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
ШОЕ по Вестергрену	$33,6 \pm 16,5 /$ $32,0 (23,0-42,0)$	$32,7 \pm 15,4 /$ $30,5 (23,0-42,0)$	$35,2 \pm 18,6 /$ $33,0 (23,0-42,5)$	0,668

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

3.4. Показники виразності функціональних порушень у пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при анкілозивному спондиліті

Дослідження функціональних порушень у контексті НКБ дозволило встановити ряд закономірностей. Кількісні показники функціональних порушень за індексом BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) у пацієнтів з НКБ виявилися значуще вищими у порівнянні з показниками пацієнтів без НКБ: $5,0 \pm 2,2$ балів проти $3,9 \pm 2,2$ балів ($p < 0,01$) (табл. 3.11, рис. 3.11).

При аналізі розподілу пацієнтів на групи в залежності від ступеня порушення за індексом BASMI виявив, що загалом у всіх хворих на АС відсутність функціональних порушень мала місце лише у 7,0 % пацієнтів, помірні порушення – у 68,3 %, і виражені порушення – у 24,7 % пацієнтів (табл. 3.12, рис. 3.12).

При цьому у пацієнтів з наявністю НКБ виявлено значуще більшу питому вагу хворих з вираженими функціональними порушеннями (39,6 % проти 17,0 %, $p < 0,01$),

при цьому серед пацієнтів без НКБ була більшою питома вага хворих з помірними порушеннями (73,4 % проти 58,3 %, $p>0,05$) та відсутністю порушень (9,6 % проти 2,1 %, $p>0,05$).

Таблиця 3.11

Показники виразності функціональних порушень за даними індексу BASMI у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Показник за шкалою BASMI	4,3 ± 2,2 / 5,0 (3,0–5,0)	3,9 ± 2,2 / 4,0 (2,0–5,0)	5,0 ± 2,2 / 5,0 (4,0–7,0)	0,005

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

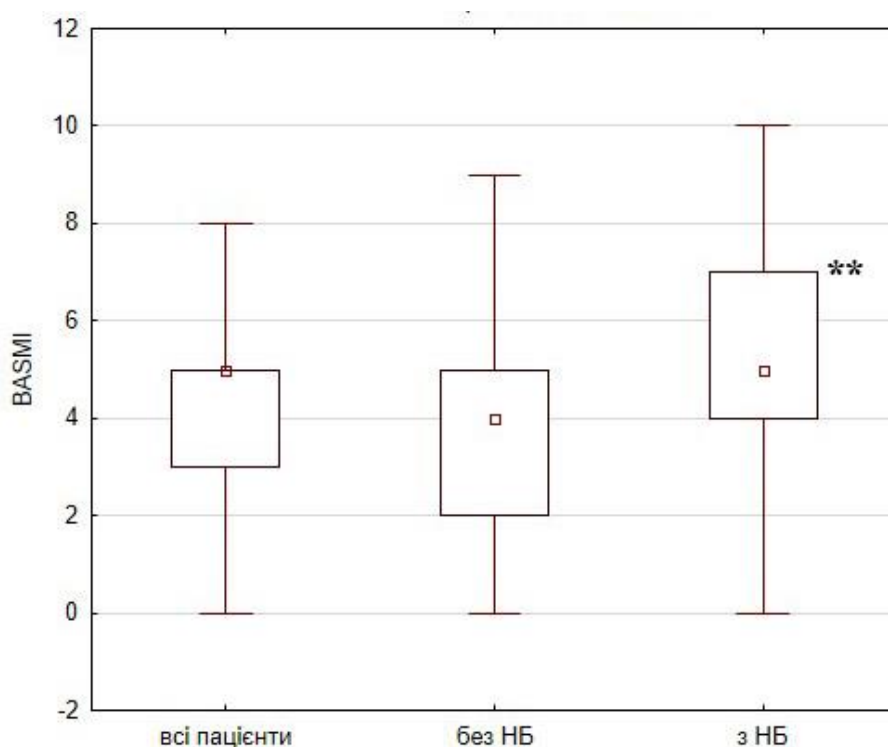


Рис. 3.11. Показники за BASMI (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p<0,05$; ** - розбіжності значущі, $p<0,01$)

Таблиця 3.12

Розподіл ступенів порушень за індексом BASMI у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю

Ступінь порушень за BASMI	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Порушення відсутні	10	7,0	9	9,6	1	2,1	0,091
Помірні порушення	97	68,3	69	73,4	28	58,3	0,052
Виражені порушення	35	24,7	16	17,0	19	39,6	0,004

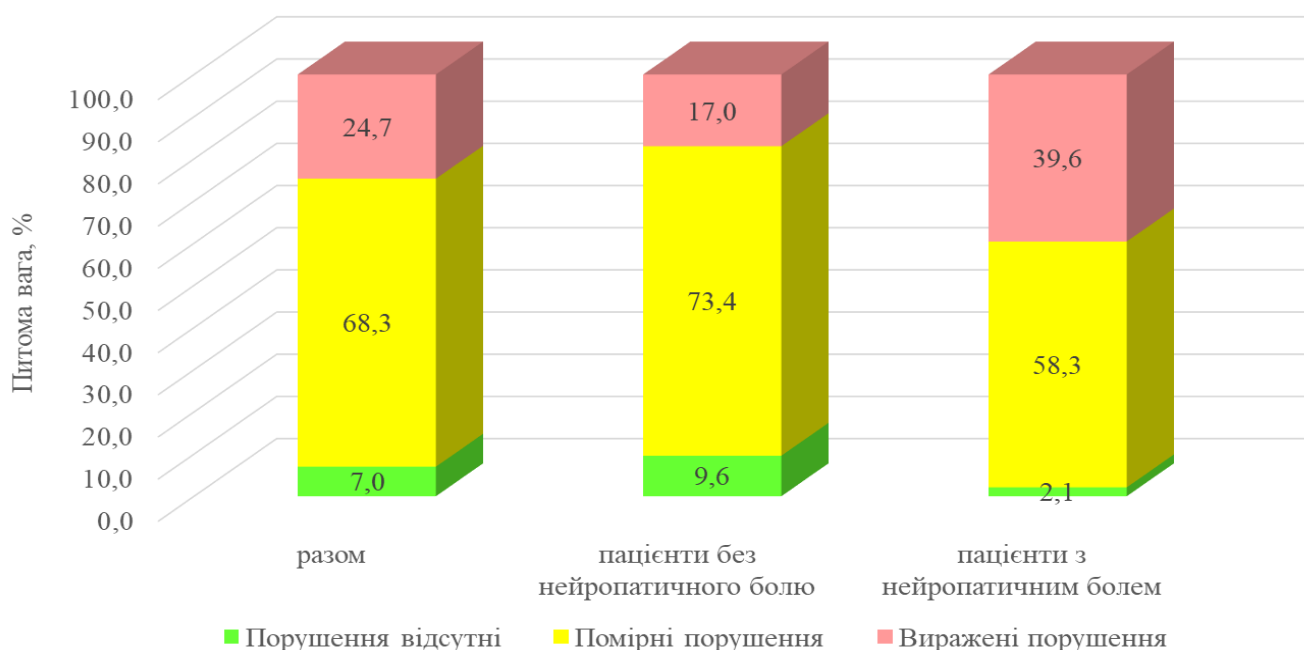


Рис. 3.12. Структура ступенів порушень за опитувальником BASMI у обстежених пацієнтів

Аналогічні дані були одержані при аналізі показників за індексом BASFI (Bath AS Functional Index) (табл. 3.13, рис. 3.13).

Середнє значення показника за шкалою BASFI у всіх пацієнтів з АС склало $5,1 \pm 2,2$ балів, при цьому у пацієнтів з наявністю НКБ показник був значуще вищим: $6,6 \pm 1,6$ балів проти $4,3 \pm 2,1$ балів ($p < 0,01$).

Таблиця 3.13

Показники виразності функціональних порушень за BASFI у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Показник за шкалою BASFI	5,1 ± 2,2 / 5,2 (3,6–6,4)	4,3 ± 2,1 / 4,5 (2,9–5,9)	6,6 ± 1,6 / 6,3 (5,3–7,9)	0,001

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

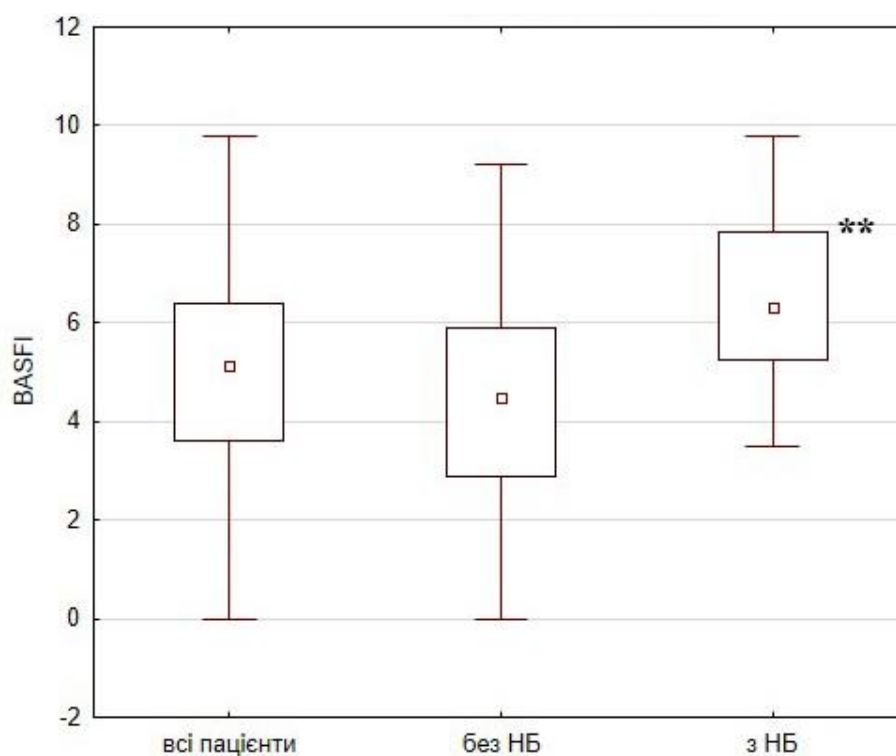


Рис. 3.13. Показники за BASFI (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

При аналізі розподілу пацієнтів на групи в залежності від наявності чи відсутності функціональних порушень за індексом BASFI було виявлено, що такі порушення були наявні у 70,4 % усіх хворих на АС. При цьому функціональні

порушення були виявлені майже у всіх пацієнтів з наявністю НКБ (95,8 %), і більш ніж у половини (57,4 %) пацієнтів без НКБ. Розбіжності між групами статистично значущі ($p < 0,01$) (табл. 3.14, рис. 3.14).

Таблиця 3.14

Наявність функціональних порушень за індексом BASFI

Функціональні порушення за BASFI	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Відсутні	42	29,6	40	42,6	2	4,2	0,001
Наявні	100	70,4	54	57,4	46	95,8	

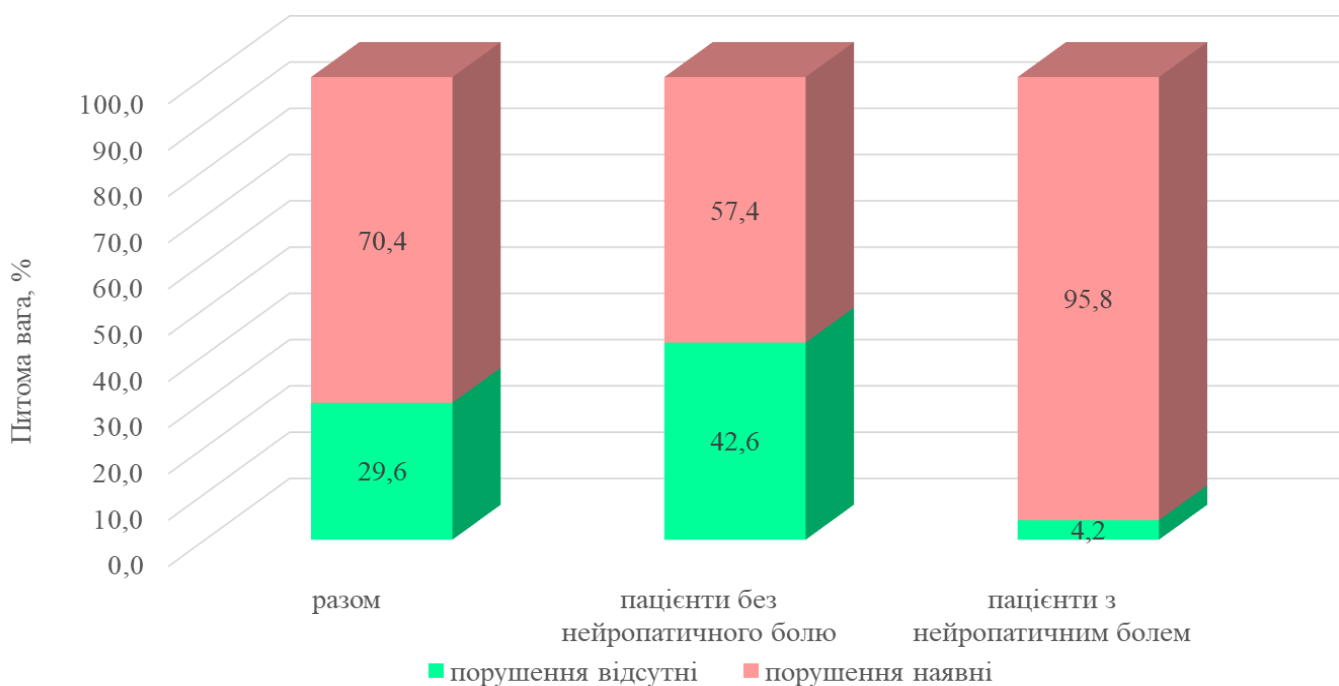


Рис. 3.14. Наявність функціональних порушень за індексом BASFI у обстежених пацієнтів

3.5. Показники стану здоров'я у пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при анкілозивному спондиліті

Вивчення стану здоров'я у пацієнтів з наявністю та відсутністю НКБ при АС виявило певні закономірності (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Показники стану здоров'я обстежених пацієнтів за даними опитувальника ASAS HI/EF, індексу BAS-G та оцінки виразності болю у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, М ± СВ / Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)			р
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
ASAS HI	6,7 ± 2,3 / 6,5 (5,0–8,0)	6,5 ± 2,3 / 6,0 (5,0–8,0)	7,2 ± 2,4 / 7,0 (6,0–9,0)	0,051
ASAS EF	3,4 ± 1,7 / 3,0 (2,0–4,0)	3,2 ± 1,6 / 3,0 (2,0–4,0)	3,7 ± 1,7 / 3,0 (3,0–4,0)	0,169
BAS-G 7 діб	6,2 ± 1,9 / 6,0 (5,0–8,0)	5,7 ± 1,9 / 6,0 (5,0–7,0)	7,1 ± 1,6 / 7,0 (6,0–8,0)	0,001
BAS-G 6 місяців	5,8 ± 2,4 / 6,0 (4,0–8,0)	5,5 ± 2,3 / 5,0 (4,0–7,0)	6,5 ± 2,3 / 6,5 (5,0–8,0)	0,016
BAS-G Score	6,0 ± 1,9 / 6,0 (5,0–7,5)	5,6 ± 1,9 / 5,5 (4,0–7,0)	6,8 ± 1,7 / 6,5 (5,5–8,0)	0,001

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q₂₅–Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; р – статистична значущість розбіжностей.

Середнє значення показника ASAS HI/EF (ASAS Health Index and Environmental Factors) у пацієнтів з наявністю НКБ виявилось незначуще вищим у порівнянні з пацієнтами без НКБ: 7,2 ± 2,4 балів проти 6,5 ± 2,3 балів (р>0,05) та 3,7 ± 1,7 балів проти 3,2 ± 1,6 балів (р>0,05), відповідно.

Натомість, показники за індексами BAS-G (the Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score) із самооцінкою пацієнтом симптомів за 1 тиждень (BAS-G 7 діб), і за останнє півріччя (BAS-G 6 місяців), а також середній показник (BAS-G Score) у пацієнтів з НКБ виявилися значуще вищими у порівнянні з пацієнтами без НКБ: 7,1 ± 1,6 балів проти 5,7 ± 1,9 балів (р<0,01), 6,5 ± 2,3 балів проти 5,5 ± 2,3 балів (р<0,05) та 6,8 ± 1,7 балів проти 5,6 ± 1,9 балів (р<0,01) відповідно.

Показник загального стану здоров'я та функціонування за індексом HAQ (Health Assessment Questionnaire) у всіх хворих на АС склав 1,02 ± 0,51 балів, при

цьому у хворих з НКБ він був значуще вищим, що свідчить про гірший стан здоров'я: $1,23 \pm 0,45$ балів проти $0,91 \pm 0,51$ балів ($p < 0,01$) (табл. 3.16, рис. 3.15).

Таблиця 3.16

Показники стану здоров'я за даними індексу НАQ у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
Показник за НАQ	$1,02 \pm 0,51 / 1,00 (0,75-1,38)$	$0,91 \pm 0,51 / 0,88 (0,62-1,13)$	$1,23 \pm 0,45 / 1,13 (0,87-1,50)$	0,001

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

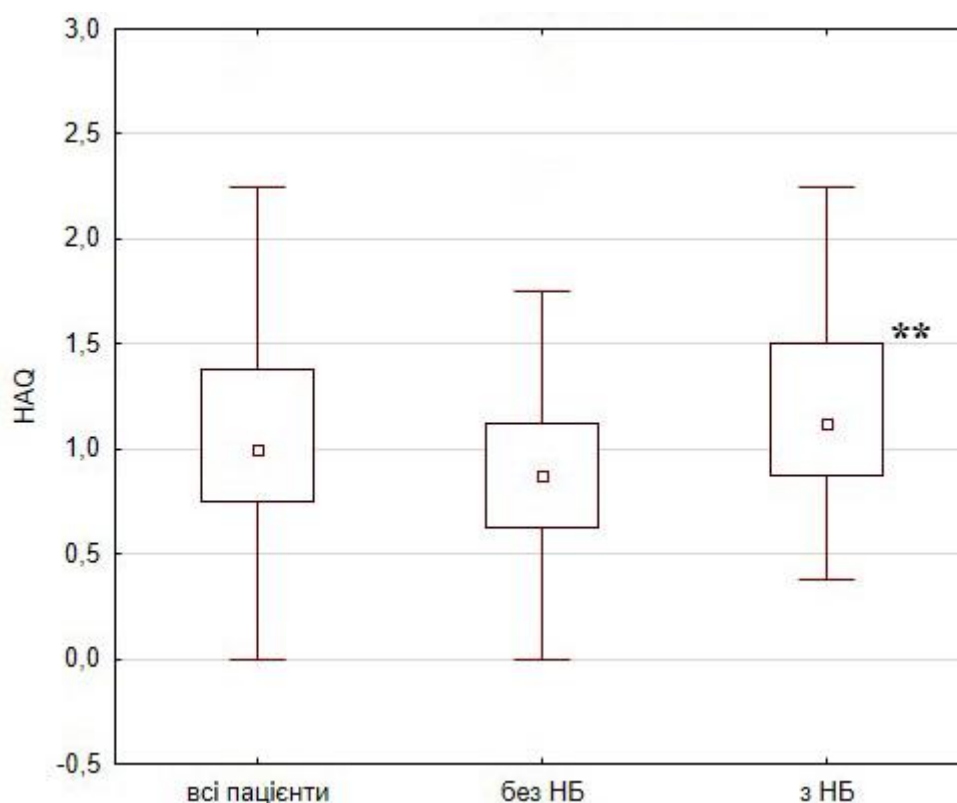


Рис. 3.15. Показники за НАQ (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

3.6. Рентгенологічні та лабораторні характеристики анкілозивного спондиліту залежно від нейропатичного компонента больового синдрому

Дослідження рентгенологічних особливостей АС за наявності та відсутності НКБ не виявило значущих відмінностей (табл. 3.17, рис.3.16)

Таблиця 3.17

Рентгенологічні стадії сакроілеїту у хворих на АС з наявністю та відсутністю нейропатичного болю

Рентгенологічні стадії процесу (сакроілеїт)	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I стадія	4	2,8	2	2,1	2	4,2	0,416
II стадія	24	16,9	14	14,9	10	20,8	0,253
III стадія	74	52,1	52	55,3	22	45,8	0,186
IV стадія	40	28,2	26	27,7	14	29,2	0,499

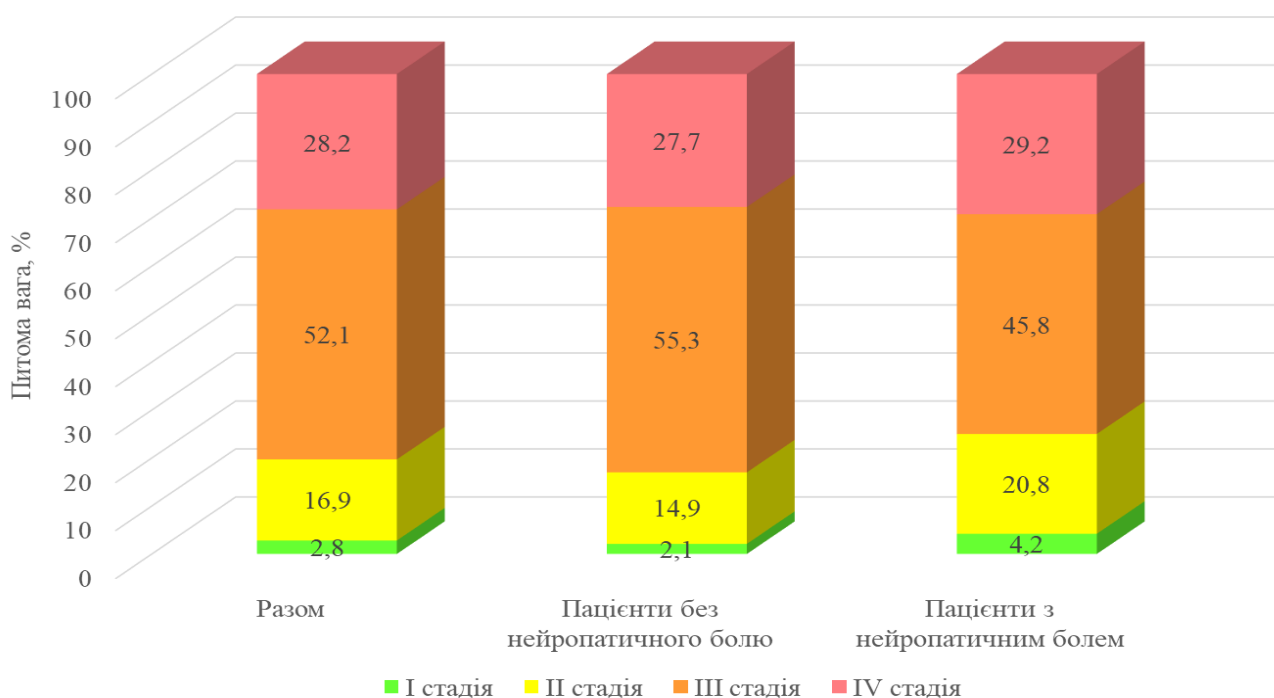


Рис. 3.16. Структура рентгенологічних стадій анкілозивного спондиліту у обстежених пацієнтів

Більшість обстежених пацієнтів мали III рентгенологічну стадію процесу (52,1 %), вдвічі менше – IV стадію (28,2 %), втричі менше – II стадію (16,9 %), і найменше – I стадію (2,8 %). Структура рентгенологічних стадій у пацієнтів з наявністю та відсутністю НКБ значуще не відрізнялася; у пацієнтів з НКБ було дещо більше пацієнтів з I стадією (4,2 % проти 2,1 %, $p>0,05$), з II стадією (20,8 % проти 14,9 %, $p>0,05$) та з IV стадією (29,2 % проти 27,7 %, $p>0,05$), а у пацієнтів без НКБ – з III стадією (55,3 % проти 45,8 %, $p>0,05$).

Дослідження на HLA B27 – основний імуногенетичний маркер схильності до розвитку АС – виявляло дещо частіше його у пацієнтів з НКБ – 75,0 % проти 70,2 % у пацієнтів без НКБ, однак, ці розбіжності статистично незначущі ($p>0,05$) (табл. 3.18, рис. 3.17).

Таблиця 3.18

**Наявність ознак HLA B27 у пацієнтів з наявністю та відсутністю
нейропатичного болю**

HLA B27	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Відсутній	40	28,2	28	29,8	12	25,0	0,347
Наявний	102	71,8	66	70,2	36	75,0	

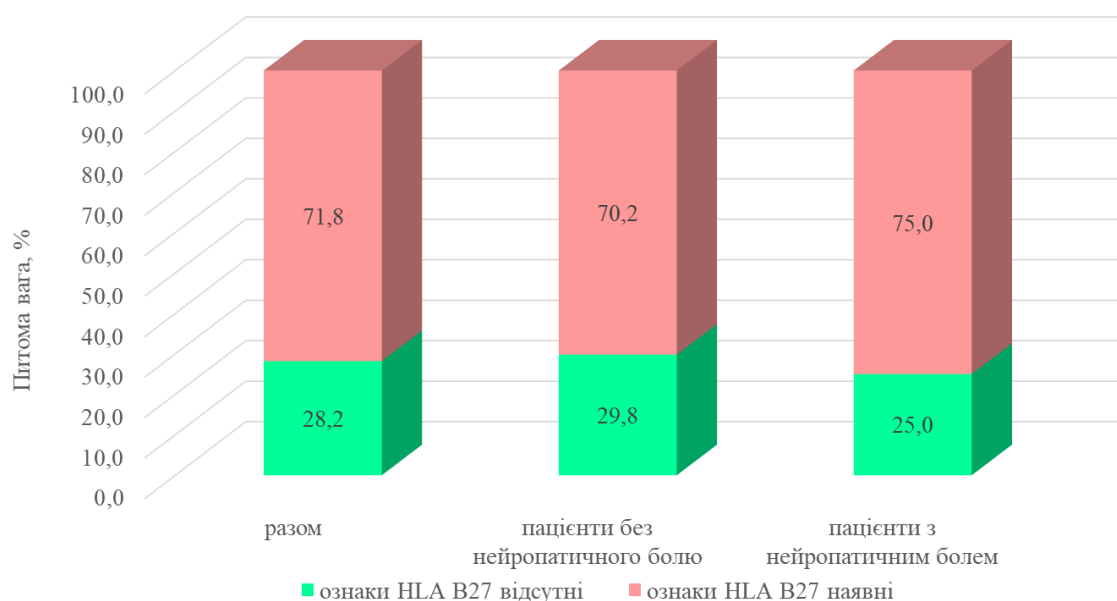


Рис. 3.17. Розподіл обстежених пацієнтів за наявністю ознак HLA B27

Таким чином, одержані результати свідчать про наявність специфічних відмінностей у активності запального процесу, виразності функціональних порушень та стану здоров'я у пацієнтів з наявністю НКБ при АС. Показано, що хворі на АС за наявності нейропатичного компонента больового синдрому мають суттєво вищу активність захворювання, вирізняються значно вищою втратою функціональної здатності та нижчими показниками загального стану здоров'я. Це необхідно враховувати при розробці лікувально-реабілітаційних заходів.

Висновки до розділу 3

Дослідження поширеності НКБ при АС виявило, що загальна поширеність НКБ у хворих на АС за даними Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) склала 36,6 %, у жінок значуще частіше, ніж у чоловіків: 51,7 % проти 32,7 % ($p < 0,05$). За даними Діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4), НКБ був виявлений у 38,0 % хворих на АС, у жінок значуще частіше, ніж у чоловіків: 58,6 % проти 32,7 % ($p < 0,01$). За даними обох зазначених шкал, НКБ виявлено у 33,8 % хворих на АС, у жінок значуще частіше порівняно з чоловіками: 51,7 % проти 29,2 % ($p < 0,05$).

Виявлено високі показники виразності нейропатичного болю за шкалою LANSS: у всіх пацієнтів; у пацієнтів з АС у цілому виявлені підвищені показники за опитувальником DN4.

Виявлено значущі розбіжності у показниках за опитувальником Standardized Evaluation of Pain (StEP) у пацієнтів з наявністю та відсутністю НБ; доведено, що опитувальник StEP дозволяє диференціювати нейропатичний біль від ноцицептивного.

Встановлено наявність значущих кореляційних зв'язків між показниками за опитувальником StEP та показниками за шкалами LANSS та DN4, ВАШ, показниками за шкалами BASFI та BASDAI, ASDAS-ESR, BASMI та HAQ.

При аналізі структури ступенів активності АС за даними BASDAI виявлено, що серед усіх пацієнтів з АС переважна більшість належала до групи з високою

активністю. При цьому у пацієнтів з наявністю НКБ низька активність мала місце в одиничному випадку, а решта належали до групи з високою активністю процесу, тоді як у групі з відсутністю НКБ висока активність виявлена у трьох чвертей пацієнтів, а низька – у чверті. Середній показник активності процесу за опитувальником ASDAS у пацієнтів з НКБ він був значуще більшим.

Показники функціональних порушень за індексом BASMI у пацієнтів з НКБ виявилися значуще вищими у порівнянні з показниками пацієнтів без НКБ. Аналогічно, значення показника за шкалою BASFI у пацієнтів з наявністю НКБ було значуще вищим.

У пацієнтів з наявністю НКБ виявлено значуще гірші показники стану здоров'я за індексами BAS-G 7 діб, BAS-G 6 місяців, BAS-G середній, а також за індексом HAQ.

За рентгенологічною стадією, позитивністю за HLA-B27 та ШОЕ не виявлено значущих відмінностей між пацієнтами з наявністю та відсутністю НКБ.

Виявлені закономірності слід враховувати при розробці лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis patients depending on neuropathic pain // *Reumatologia*. 2023. 61(2). P. 104–108.

2. Кедик І. О., Станіславчук М. А. Оцінка стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому / Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 12-13 листопада 2021 р. С. 240.

3. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Neuropathic pain component and its relationship with quality of life in patients with ankylosing spondylitis Annual European Congress of

Rheumatology (EULAR-2022) // Annals of the Rheumatic Diseases. Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022. 81 (Suppl 1). P. 1544 - 1545.p. C. 7-8.0.

4. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Neuropathic pain as a predictor of functional disorders in patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2023) // Annals of the Rheumatic Diseases. Milan, Italy, 31 May - 3 June, 2023. 82 (Suppl 1). P. 1725.

РОЗДІЛ 4

ВАЛІДИЗАЦІЯ І ТРАНСКУЛЬТУРАЛЬНА АДАПТАЦІЯ ОПИТУВАЛЬНИКА STEP

Удосконалення діагностичного інструментарію АС є одним з найбільш актуальних і важливих завдань сучасної ревматології. Особливі методологічні та практичні труднощі пов'язані з діагностикою та верифікацією больового синдрому при АС. Больовий синдром становить важливу складову клінічної картини АС і значною мірою впливає на функціональну здатність, якість життя та працездатність хворих [136, 212, 369]. Однією з найпоширеніших локалізацій болю при АС є біль в нижній частині спини. При цьому персистування цього болю може бути зумовлене не лише запальним процесом, а й нейропатичним компонентом [45, 247, 369]. Нейропатичний біль спричиняє пацієнтові серйозний соматичний і психологічний дискомфорт і зумовлює виражене погіршення функціонування [67, 86]. Складнощі у диференціації нейропатичного болю, його несвоєчасна діагностика та не розпочате належне лікування спричиняє хронізацію больового синдрому та зниження адекватної відповіді на терапію [49, 98].

У медичній та науковій практиці застосовується низка інструментів для виявлення нейропатичного болю. Однак, не всі вони відображають різноманітність проявів та складність основних механізмів формування больового синдрому. Особливо це стосується хворих на АС, у яких в більшості випадків одночасно співіснують як ноцицептивний, так і нейропатичний компоненти болю.

Одним з найбільш досконалих діагностичних інструментів, призначених саме для таких умов, є запропонований у 2009 році Joachim Scholz зі співавторами опитувальник Standardized Evaluation of Pain (StEP) [304]. Опитувальник призначений для детальної оцінки симптомів та ознак, що характеризують больовий синдром, з метою диференціації нейропатичного болю. Методика StEP містить найбільшу кількість результатів об'єктивних методів дослідження для виявлення нейропатичного болю, що дозволяє об'єктивізувати його діагностику. На думку

авторів, складові опитувальника найкраще диференціюють нейропатичний варіант больового синдрому від ноцицептивного, а оцінка результатів методики дозволяє більш точно визначити наявність нейропатичного болю і деталізувати його.

StEP складається з короткого структурованого інтерв'ю, що містить 6 питань для співбесіди та 10 стандартизованих фізикальних тестів, що проводяться біля ліжка пацієнта.

На даний момент існує лише оригінальна версія опитувальника англійською мовою, що утруднює використання цього цінного діагностичного інструмента у практиці охорони здоров'я України. Тому нашим завданням було створення україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (StEP) шляхом перекладу та культуральної адаптації з подальшою валідизацією у хворих на АС.

4.1. Процедура адаптації та валідизації україномовної версії опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP)

До початку процедури адаптації та валідизації нами була отримана письмова згода одного з авторів – Joachim Scholz.

4.1.1. Переклад опитувальника. Переклад опитувальника здійснювався згідно із стандартними рекомендаціями «Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures» [50]. Відповідно до цих рекомендацій процес перекладу складався з п'яти етапів:

1. Переклад оригінальної версії StEP, який проводився двома незалежними сертифікованими перекладачами.
2. Створення об'єднаної україномовної версії опитувальника StEP на основі аналізу розбіжностей між двома варіантами перекладу.
3. Зворотний переклад об'єднаної україномовної версії StEP, який виконувався двома носіями англійської мови, які вільно спілкуються українською мовою, причому обидва перекладачі не були поінформовані про наявність оригінальної англійської версії опитувальника.

4. Крос-культуральна адаптація, що проводилась робочою групою, до якої входили фахівці в галузі охорони здоров'я, незалежні перекладачі, перекладачі українською та англійською мовами та методист-філолог. Після отриманих результатів група експертів проаналізувала результати перекладу оригінальної версії StEP та узгодила її префінальну версію.

5. Тестування префінальної україномовної версії StEP у хворих на АС з урахуванням віку, статі, тривалості захворювання та рівня освіти.

4.1.2. Пацієнти, які брали участь у дослідженні. У процедурі адаптації і валідації брали участь 49 хворих із встановленим діагнозом АС згідно модифікованим Нью-Йоркським критеріям [219] та тривалістю болю в нижній частині спини 3 місяців і більше, які дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у Високоспеціалізованому центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Контрольну групу складала 31 особа без АС чи інших захворювань з ознаками больового синдрому, які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Порівняння отриманих результатів за StEP у обстежених пацієнтів проводилося з використанням двох інших опитувальників для виявлення нейропатичного болю – Лідської шкали оцінки нейропатичного болю LANSS (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) [52] та опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [67].

4.1.3. Статистико-математичний аналіз. Статистико-математичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою методів варіаційної статистики у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.).

Надійність україномовної версії StEP оцінювалась методом тест-ретест у 22 пацієнтів з інтервалом у 7 днів. Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали за допомогою підрахунку коефіцієнта альфа-Кронбаха.

4.1.4. Стандартизована оцінка болю за StEP. Нами було оцінено симптоми та ознаки болю за допомогою структурованого інтерв'ю та подальшим стандартизованим фізикальним обстеженням пацієнта.

У ході структурованого інтерв'ю нами досліджено локалізацію, характеристики болю, тривалість та умови його виникнення. Пацієнту пропонувалося дати відповідь на запитання, що описували біль, який він відчував протягом останніх 24 годин.

Фізикальне обстеження виконувалося біля ліжка хворого та включало ряд наступних тестів:

1. Дослідження шкіри. Оцінювалася наявність будь-яких змін шкіри пацієнта, представлених в опитувальнику.

2. Дослідження реакції на точкову тактильну стимуляцію. Для даного дослідження використовувалися дві нитки von Frey силою 2 г та 26 г. Пацієнту проводилося по чотири стимуляції кожною ниткою однакової сили прикладання. Реакція вважалася не зниженою, якщо три з чотирьох стимуляцій показують нормальну відповідь. Реакція вважалася позитивною, коли три з чотирьох стимуляцій викликали болісну відповідь.

3. Дослідження реакції на тиск тупим предметом. Дослідження виконувалося за допомогою гумки олівця, діаметром 5-8 мм. Кінець олівця не повинен бути металевим для уникнення холодової чутливості. Олівець прикладався до шкіри пацієнта з силою, достатньою щоб на шкірі утворилось поглиблення, і утримувався у початковій позиції протягом 10 секунд. Реакція вважалася не зниженою, якщо пацієнт відчуває прикладання олівця до шкіри. Больова реакція вважалася позитивною, якщо натискання викликало у пацієнта больові відчуття.

4. Дослідження реакції на рух пензлем. Дослідження виконувалося за допомогою м'якого пензля (шириною 1 см), який рухали по шкірі пацієнта у постійному напрямку зі швидкістю 3-5 см в секунду, повторюючи тричі. Реакція на рух пензля вважалася негативною за відсутності його відчуття у двох із трьох стимуляцій. Реакція на біль вважалася позитивною, якщо рух пензлем викликав больові відчуття в двох із трьох повторювань стимуляції.

5. Дослідження реакції на вібрацію. Дослідження виконувалося за допомогою стандартного камертона (128 Гц). Камертон встановлювали на кістку в ділянці болю та оцінювали реакцію з вібрацією та без неї. Реакція на вібрацію вважалася зниженою, якщо пацієнт не міг відрізнити вібруючий камертон від камертону без вібрації.

6. Дослідження реакції на укол голкою. Дослідження виконувалося за допомогою стандартної голки середніх розмірів. Голку притискали до шкіри з достатнім тиском, щоб викликати реакцію болю, не залишаючи сліду. Наявність зниженої реакції на поколювання голкою констатувалася за відсутності її відчуття у двох із трьох стимуляцій. Реакція на біль вважалася позитивною, якщо інтенсивність болю на поколювання голкою перевищувала інтенсивність нормальної больової відповіді у двох із трьох повторювань стимуляції.

7. Дослідження теплової реакції. Для даного дослідження використовували латунний стержень діаметром 10-15 мм з температурою 40°C. Стержень зберігався у термос-вакуумній колбі, заповненій водою відповідної температури. Перед початком дослідження стержень протирали насухо. Надалі стержень прикладали до шкіри пацієнта і тримали протягом 10 сек. Реакція на тепловий стимул вважається зниженою за відсутності відчуття тепла у ділянці прилягання стержня. Реакція на тепловий стимул вважалася позитивною, якщо при прикладанні стержня пацієнт відчував тепло.

8. Дослідження холодової реакції. У дослідженні використовувався латунний стержень, аналогічний тому, який використовувався для дослідження теплової реакції, однак, температура використання та температура зберігання відповідала 20°C. Аналогічно попередньому дослідженню, оцінка результатів відбувалася після 10-секундного контакту стержня зі шкірою пацієнта. Реакція на холодний стимул вважалася зниженою за відсутності відчуття холоду у ділянці прилягання стержня. Реакція на біль вважалася позитивною, якщо при прикладанні стержня пацієнт відчував холод.

9. Часова сумація болю. Для дослідження використовували нитку von Frey на 26 г. Стимул наносився шляхом повторного прикладання даної нитки до шкіри

пацієнта зі швидкістю 1-2 рази на секунду протягом 30 секунд. Реакція вважалася позитивною у двох випадках: а) якщо безболісна реакція після першого стимулу перетворювалася на біль під час повторного стимулу; б) якщо початкова болісна реакція посилювалася при повторному стимулюванні.

10. Тест з підніманням прямої ноги. Дане дослідження проводилося лише у пацієнтів з болями в спині або у нижніх кінцівках. Уражену кінцівку, випрямлену в коліні, підіймали під кутом 90° , якщо підйом не обмежувався болем, після чого тест повторювали з певною модифікацією: підіймали кінцівку, зігнуту в колінному суглобі. Відтворення симптому здійснювалося повторним підніманням кінцівки, розігнутої в коліні. Результат вважався позитивним, якщо біль виникав в дерматомі нижньої кінцівки (вище або нижче коліна) при підніманні розігнутої в коліні кінцівці.

Усі результати, отримані з вищевказаних тестів, фіксувалися нами в опитувальнику StEP з використанням бінарної шкали (варіанти відповіді для пацієнта «так» або «ні»). Якщо тест викликав больові відчуття, пацієнта також просили оцінити інтенсивність болю за числовою шкалою болю (ЧШВ) від 0 до 10 балів, де 0 балів відповідала відсутність болю, а 10 балам – максимальний для пацієнта біль.

4.2. Результати валідації і транскультуральної адаптації опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP)

Клініко-демографічні дані хворих на АС, які взяли участь в дослідженні наведено в таблиці 4.1.

Аналіз даних анамнезу засвідчив, що у групі обстежених превалювали особи чоловічої статі (67,3 %), середній вік учасників становив $42 \pm 8,8$ років, тривалість основного захворювання коливалась від 1 до 15 років і в середньому становила $6,8 \pm 3,5$ років.

У хворих на АС переважала висока та дуже висока активність захворювання. Згідно з отриманими даними, середнє значення індексу ASDAS було в межах $3,8 \pm 0,8$ балів, а BASDAI - $5,5 \pm 1,2$ балів. Наявність антигену HLA-B27 була виявлена у 63,3 % пацієнтів.

Таблиця 4.1

Клініко-демографічні характеристики хворих на АС

Характеристика		Хворі на АС (n=49)
Стать, чоловіки	n (%)	33 (67,3 %)
Жінки		16 (32,7 %)
Вік, років	M ± СВ	42 ± 8,8
Тривалість захворювання, років	M ± СВ	6,8 ± 3,5
Ro-гр. стадія:	n (%)	
I		4 (8,2 %)
II		17 (34,7 %)
III		20 (40,8 %)
IV	8 (16,3 %)	
ВАШ болю:	M ± СВ	6,1 ± 1,5
HLA-B27:	n (%)	
позитивний		31 (63,3 %)
негативний	18 (36,7 %)	
Активність захворювання за ASDAS:	M ± СВ	3,8 ± 0,8
Помірна	n (%)	2 (4,1 %)
Висока		28 (57,1 %)
Дуже висока		19 (38,8 %)
Активність захворювання за BASDAI:	M ± СВ	5,5 ± 1,2
Помірна	n (%)	6 (12,2 %)
Висока		39 (79,6 %)
Дуже висока		4 (8,2 %)
Функціональні порушення за BASFI:	M ± СВ	5,2 ± 1,8
BASFI ≥4	n (%)	39 (79,6 %)
Метрологічний індекс BASMI:	M ± СВ	5,2 ± 2,3
Якість життя за ASQoL:	M ± СВ	8,3 ± 4,4

Примітки: ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath ankylosing spondylitis functional index; BASMI - Bath ankylosing spondylitis metrology index; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; M – середнє значення, СВ – стандартне відхилення.

Серед обстежених пацієнтів у 79,6 % осіб спостерігались тяжкі функціональні розлади (BASFI ≥ 4 балів), а обсяг рухів у хребті за BASMI був на рівні 5,2 ± 2,3 балів. За даними специфічного опитувальника ASQoL, середнє значення показника ЯЖ у хворих на АС склало 8,3 ± 4,4 балів.

Нами було проаналізовано кожен пункт опитувальника StEP, який враховується при підрахунку фінальних значень. Показники середніх значень, стандартних відхилень та кореляційних зв'язків наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Надійність тест-ретест Standardized Evaluation of Pain (StEP) у хворих на АС

Питання	Тест (M ± СВ) n=22	Ретест (M ± СВ) n=22	Значення коефіцієнта кореляції Пірсона
2.3	-2,0 ± 0	1,91 ± 0,42	NS
3	-0,23 ± 0,43	-0,18 ± 0,39	0,869**
5	0,64 ± 0,49	0,59 ± 0,51	0,909**
7	-0,27 ± 0,88	-0,14 ± 0,64	0,690**
9	0,18 ± 0,39	0,18 ± 0,39	0,694**
10	0,18 ± 0,59	-0,09 ± 0,43	0,960**
11.1	0,95 ± 0,21	1 ± 0	NS
12	1,45 ± 0,91	1,45 ± 0,91	0,542**
14	0,68 ± 1,29	0,55 ± 1,18	0,869**
15	-0,77 ± 0,43	-0,77 ± 0,43	0,741**
16.1	4,14 ± 3,52	4,14 ± 3,52	0,999**

Примітки: ** - розбіжності статистично значущі, $p < 0,01$.

Середні значення показників тесту відповідали середнім значенням показників ретесту. Переважна більшість пунктів опитувальника StEP, що використовують для підрахунку фінального значення, показали тісні кореляційні зв'язки.

Методом підрахунку коефіцієнта альфа-Кронбаха (0,987) з урахуванням внутрішньокласового коефіцієнта кореляції оцінено надійність опитувальника StEP. Отримані дані свідчать про внутрішню узгодженість україномовної версії StEP. Аналіз чутливості StEP проведено за допомогою підрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s), який показав наявність парної кореляції ($p < 0,01$); $r_s = 0,955$) (табл. 4.3).

Як свідчать результати досліджень авторів StEP, фінальне значення даного опитувальника ≥ 4 балів дозволяє запідозрити наявність у пацієнта нейропатичного

болю. Тому на наступному етапі ми проаналізували показники StEP у хворих на АС, які брали участь у дослідженні.

Таблиця 4.3

Аналіз надійності та чутливості Standardized Evaluation of Pain (StEP)

Надійність	Альфа-Кронбаха	0,987
	ВКК	0,987 (95 % ДІ 0,941-0,970)
Чутливість	r_{Spearman}	0,955**

Примітки: ВКК – внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції; r_s - коефіцієнт кореляції Спірмена; ** - розбіжності статистично значущі, $p < 0,01$

Тестування опитувальника StEP у хворих на АС засвідчило наявність нейропатичного болю у 27 з 49 пацієнтів (55,1 %). Значення StEP у хворих на АС в цілому по групі було на рівні $4,6 \pm 5,3$ балів проти $0,1 \pm 0,4$ балів у контрольній групі.

Також ми порівняли фінальні значення опитувальника StEP з результатами Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) та опитувальника DN4 з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Отримані результати засвідчили, що результати опитувальника StEP значуще ($p < 0,01$) корелювали із показниками за шкалами LANSS та DN4 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Порівняння фінальних значень StEP із LANSS та DN4 у хворих на АС (n=49)

	Фінальне значення ($M \pm CB$)	Кореляція Пірсона
LANSS	$9,2 \pm 5,5$	0,639**
DN4	$3,4 \pm 2,3$	0,657**

Примітки: LANSS - The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs; DN4 - Douleur Neuropathique en 4 Questions; ** - розбіжності статистично значущі, $p < 0,01$

Висновки до розділу 4. Таким чином, нами було створено україномовну версію опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP), проведено його культуральну адаптацію та валідацію. Україномовна версія опитувальника StEP показала достатній рівень надійності та валідності для подальшого використання

в науковій та лікувальній практиці для україномовної популяції пацієнтів. У хворих на АС за допомогою україномовної версії опитувальника StEP наявність нейропатичного компонента больового синдрому виявлено у 55 % випадків, що слід враховувати при лікуванні даної когорти хворих.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Кедик І.О., Шалковський Є.І., Шаповал І.І., Станіславчук М.А. Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (step) – інструмент оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спондиліт // Український неврологічний журнал. 2022. № 3–4. С. 39-48.

РОЗДІЛ 5

ВМІСТ ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА В КРОВІ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ: ЗВ'ЯЗОК З НЕЙРОПАТИЧНИМ БОЛЕМ, АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ, ЯКІСТЮ ЖИТТЯ ТА ПОКАЗНИКАМИ АФЕКТИВНОГО РЕАГУВАННЯ

Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF) останніми роками розглядається як один з найбільш перспективних чинників контролю НБ. Експериментальні дослідження засвідчили важливу роль GDNF у комплексній патофізіологічній моделі регуляції болю, а також показали ефективність екзогенного введення GDNF для зменшення виразності больового синдрому. При цьому закономірності ендогенної продукції GDNF при НБ залишаються майже не вивченими, а наявні дані нечисленних досліджень суперечливими. Очевидно, що встановлення ролі і місця GDNF у патогенетичних механізмах больового синдрому при АС має надзвичайно важливе значення для розуміння комплексного реагування організму на біль в цілому, і на НБ зокрема, а також для розробки інноваційних методів лікування хворих з НБ. Сьогодні не викликає сумніву, що особливості продукції GDNF при НБ є вельми складними; це актуалізує дослідження особливостей ендогенної циркуляції GDNF у пацієнтів з різними варіантами больового синдрому, та вивчення зв'язків GDNF з показниками виразності НБ, активності патологічного процесу, якості життя та соціального функціонування пацієнтів.

Виходячи з цього, нами були вивчені особливості вмісту GDNF у плазмі крові пацієнтів з АС залежно від наявності НБ, а також кореляційні зв'язки рівнів GDNF з показниками виразності НКБ та активності патологічного процесу. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, репрезентативних з основною групою за віковим та гендерним складом.

5.1. Рівні GDNF у пацієнтів з АС залежно від наявності НБ

Кількісні показники вмісту GDNF у плазмі крові пацієнтів з АС з наявністю та відсутністю НКБ представлені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Показники вмісту GDNF у плазмі крові пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (пг/мл)

Група	Середнє значення	Стандартне відхилення	Довірчий інтервал		Медіана	Квартиль	
			-95 %	+95 %		Нижній	Верхній
Усі пацієнти	3,508	2,388	2,915	4,099	2,956	2,007	4,257
Без НКБ	4,344	2,936	3,303	5,385	3,113	2,211	5,245
З НКБ	2,644	1,166	2,223	3,064	2,921	1,556	3,646
Здорові	4,959	2,070	4,105	5,813	4,881	3,872	5,632

Як видно з табл. 5.1, середні значення показників вмісту GDNF у сироватці крові у пацієнтів з відсутністю НКБ перебували у межах 3,0-4,5 пг/мл, а у пацієнтів з НКБ були меншими 3,0 пг/мл; розбіжності у рівнях показників GDNF між цими двома групами виявилися статистично значущими ($p=0,031$). Одержані дані свідчать про можливу роль GDNF у патогенетичних механізмах нейропатичного болю. Слід зазначити, що загалом рівень GDNF у хворих на АС був значуще нижчим, ніж у здорових осіб ($p=0,001$); при цьому значущі розбіжності у рівнях GDNF були виявлені як при порівнянні групи здорових з групою пацієнтів з НБ ($p<0,001$), так і при порівнянні з групою пацієнтів без НБ ($p=0,046$).

При цьому GDNF не виявив значущих кореляцій з віком пацієнта та тривалістю захворювання, але значуще корелював з деякими антропометричними характеристиками (табл. 5.2, рис. 5.1).

Було виявлено значущі позитивні кореляції рівня GDNF з масою тіла (при збільшенні маси тіла вміст GDNF збільшувався), помірної сили (значення коефіцієнта кореляції від 0,3 до 0,7), а також значущі позитивні кореляції з ІМТ помірної сили.

Таблиця 5.2

Кореляційні зв'язки між показниками вмісту GDNF у плазмі крові та антропометричними характеристиками і тривалістю захворювання

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
Вік	0,044	0,725
Маса тіла	0,389	0,001
Зріст	0,209	0,095
Індекс маси тіла	0,328	0,008
Тривалість захворювання від появи перших скарг	0,004	0,975
Тривалість захворювання від встановлення діагнозу	0,012	0,923

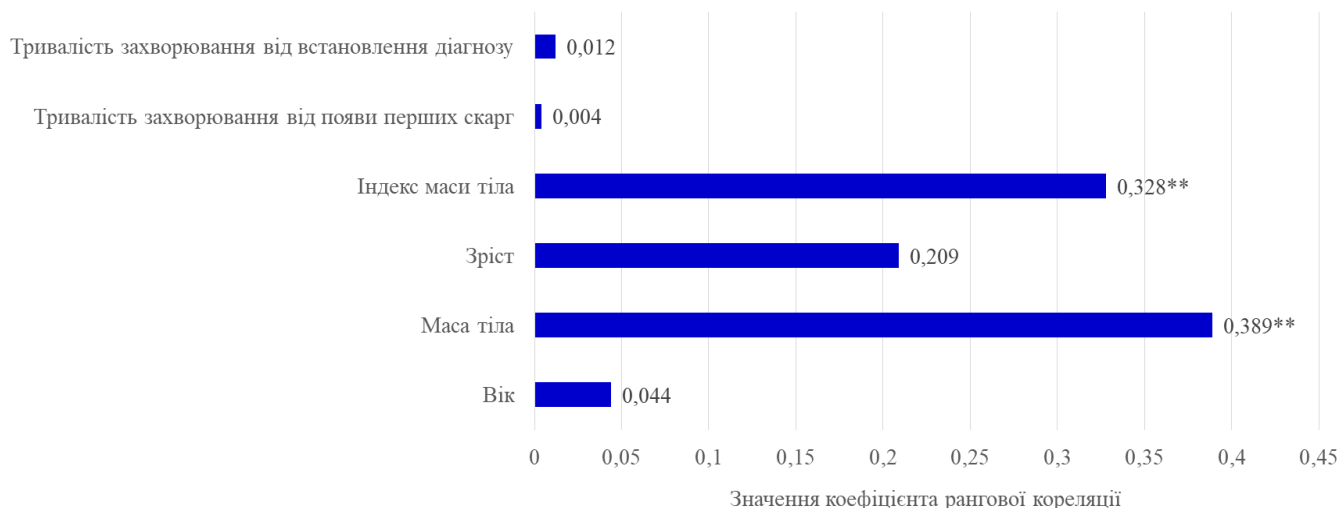


Рис. 5.1. Результати кореляційного аналізу зв'язків між показниками вмісту GDNF у плазмі крові та антропометричними характеристиками і тривалістю захворювання (** - кореляції значущі, $p < 0,01$)

Значення коефіцієнта кореляції для тривалості захворювання відповідали слабкому кореляційному зв'язку, а рівень статистичної значущості кореляцій не досягав прийнятого рівня ($p > 0,05$).

5.2. Зв'язок рівнів GDNF з показниками активності патологічного процесу та виразності НБ

Нами також було проаналізовано кореляційні зв'язки між значеннями показника GDNF у сироватці крові та нейропатичним болем, клінічними показниками, що характеризують активність патологічного процесу, функціональну здатність пацієнтів, стану здоров'я, якість життя та соціальне функціонування, а також стану психічного реагування.

При аналізі кореляційних зв'язків між показниками виразності нейропатичного болю і вмістом GDNF було виявлено зворотні кореляції (збільшення виразності нейропатичного болю супроводжувалося зниженням рівня GDNF), при цьому тісніший зв'язок був виявлений з показником DN4 (кореляційний зв'язок помірної сили), дещо менший – з показником LANNS (кореляційний зв'язок слабкий, близький до помірної), і найменш тісний – з показником за StEP (табл. 5.3, рис. 5.2). Слід зазначити, що рівень статистичної значущості кореляцій рівня GDNF з показниками LANNS та DN4 є статистично значущими ($p < 0,05$), а StEP – статистично не значущими ($p > 0,05$).

Ці результати свідчать про складний характер зв'язку GDNF і нейропатичного болю. З одного боку, виявлено статистично значущі кореляції між показниками виразності НБ та рівнем GDNF, з іншого – кількісні значення коефіцієнта кореляції загалом є невисокими, що дозволяє розглядати GDNF як актуальний чинник патогенезу НБ, але зі складністю патогенетичних механізмів НБ. Відсутність зв'язку рівнів GDNF з нейропатичним болем за StEP може бути пов'язана з тим, що StEP визначає НБ лише в поперековій ділянці, тоді як LANNS та DN4 – в цілому.

Аналіз кореляційних зв'язків між вмістом GDNF та показниками активності патологічного процесу та функціональної здатності пацієнтів виявив слабкі зворотні кореляції, при цьому рівень статистичної значущості кореляцій для показників ASDAS-ESR та BASMI був доволі високим (табл. 5.4, рис. 5.3).

Таблиця 5.3

**Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками
нейропатичного болю**

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
Показник за LANNS	-0,253	0,042
Показник за DN4	-0,308	0,013
Показник за StEP	-0,149	0,237

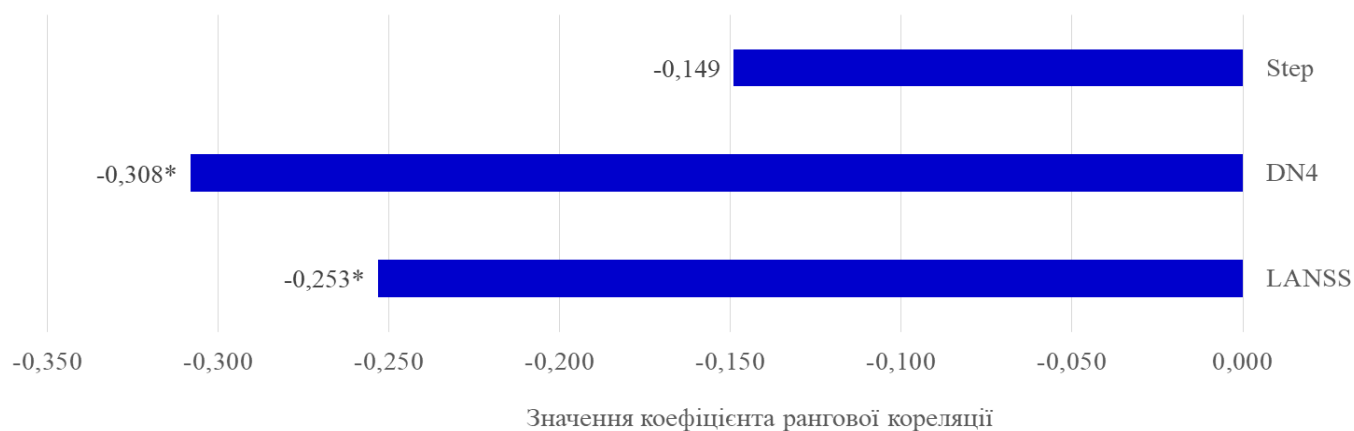


Рис. 5.2. Результати кореляційного аналізу зв'язків між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками нейропатичного болю (* - кореляції значущі, $p < 0,05$)

Таблиця 5.4

**Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками
активності захворювання та функціональної здатності пацієнтів**

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
Показник за BASDAI	-0,201	0,108
Показник за ASDAS-ESR	-0,241	0,053
Показник за BASMI	-0,232	0,063
Показник за BASFI	-0,138	0,272

Слабкими виявилися також кореляційні зв'язки вмісту GDNF з показниками стану здоров'я (табл. 5.5, рис. 5.4).

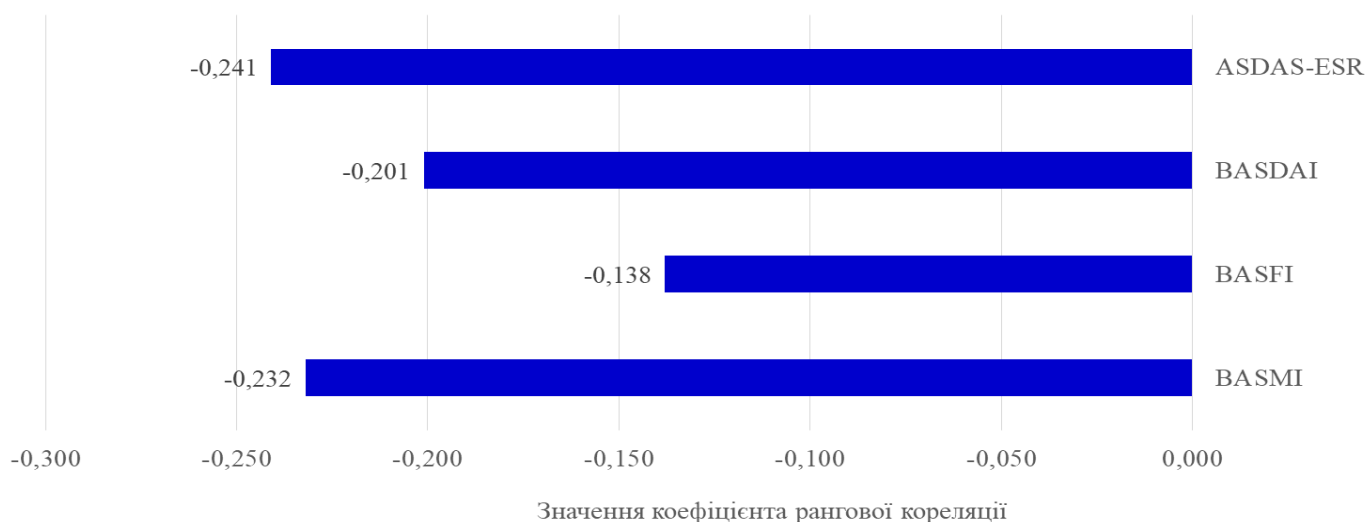


Рис. 5.3. Результати кореляційного аналізу зв'язків між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками активності захворювання та функціональної здатності пацієнтів

Таблиця 5.5

Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками стану здоров'я

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
Показник за ASAS-HI	-0,051	0,687
Показник за ASAS-EF	-0,108	0,389
Показник за BAS-G 7 діб	-0,221	0,077
Показник за BAS-G 6 місяців	-0,269	0,029
Показник за BAS-G середній	-0,265	0,033
Показник за HAQ	-0,059	0,639

Кореляційні зв'язки GDNF з показниками ASAS-HI, ASAS-EF, BAS-G 7 діб, BAS-G 6 місяців і BAS-G середній були зворотними; при цьому рівень статистичної значущості кореляцій для двох останніх показників був високим ($p < 0,05$).

При аналізі кореляцій рівня GDNF з показниками ЯЖ пацієнтів з АС було виявлено, що вищі рівні GDNF загалом асоціювалися з кращою ЯЖ, однак, ці кореляції виявилися статистично не значущими ($p > 0,05$) (табл. 5.6, рис. 5.5).

Було також виявлено зворотні кореляції рівнів GDNF з показниками стану афективної сфери (вищі рівні депресії і тривоги асоційовані з нижчими рівнями GDNF, і навпаки).

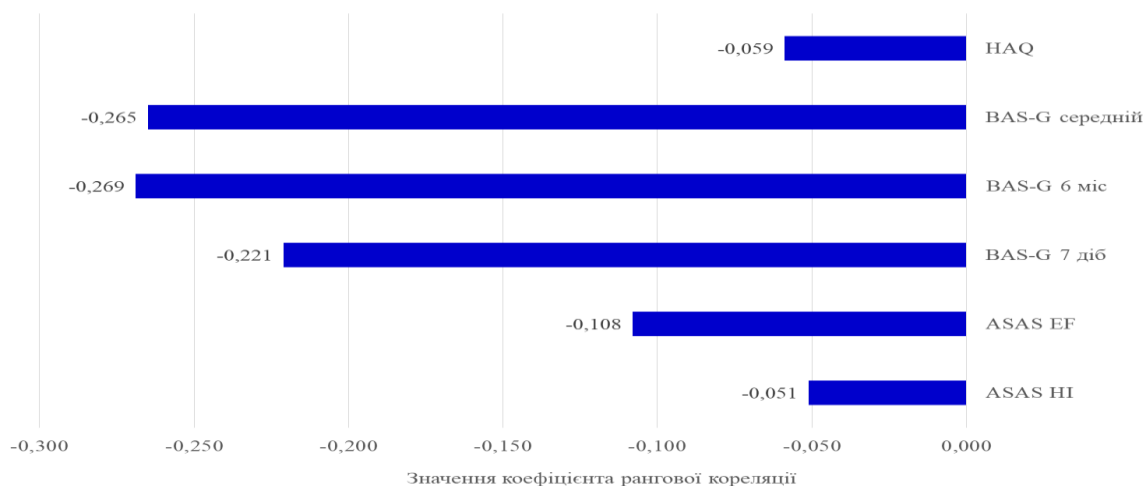


Рис. 5.4. Результати кореляційного аналізу зв'язків між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками стану здоров'я

Таблиця 5.6

Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками якості життя

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
Показник за ASQoL	-0,009	0,944
Суб'єктивне благополуччя / задоволеність	0,153	0,223
Виконання соціальних ролей	0,132	0,293
Зовнішні життєві умови	-0,027	0,830
Загальний показник якості життя	0,146	0,247

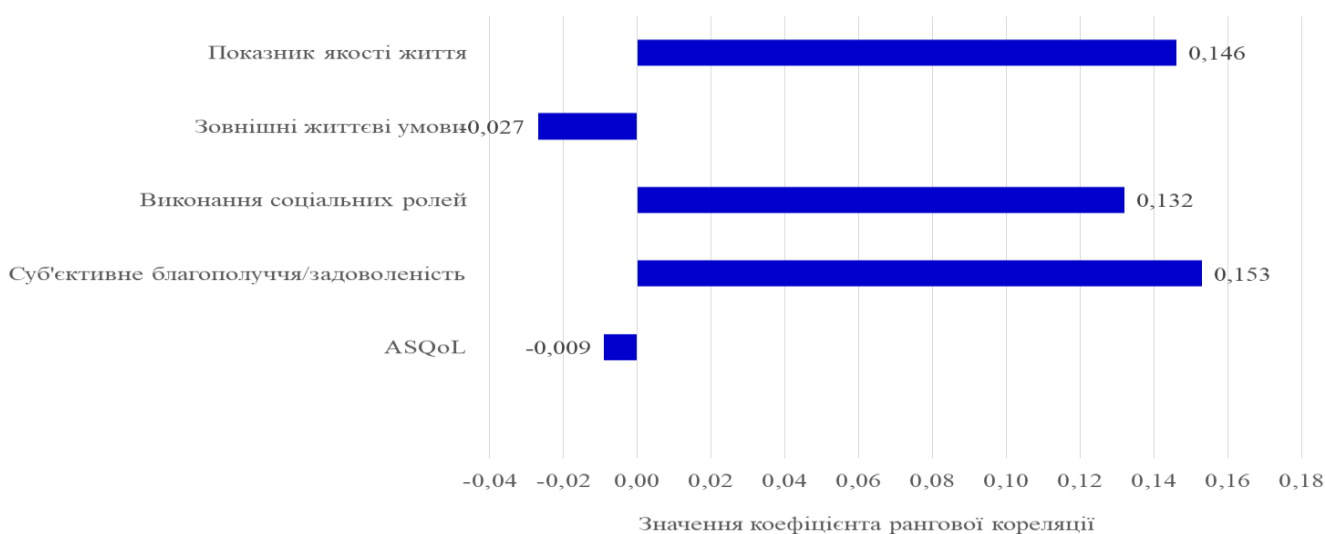


Рис. 5.5. Результати кореляційного аналізу зв'язків між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками якості життя

Так, показник депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale виявив значущі ($p < 0,05$) зворотні кореляції слабкої, близької до помірної, сили. Це дозволяє розглядати GDNF як можливий актуальний чинник психопатогенезу депресії при АС з НКБ, і обґрунтовує можливе застосування GDNF не лише як способу корекції НКБ, а й як фактора зменшення депресивних проявів при НБ.

Таблиця 5.7

Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками афективного реагування

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
Показник депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale	-0,293	0,018
Показник особистісної тривожності	-0,108	0,392
Показник реактивної тривожності	-0,039	0,755
Показник за шкалою MMSE	0,225	0,070

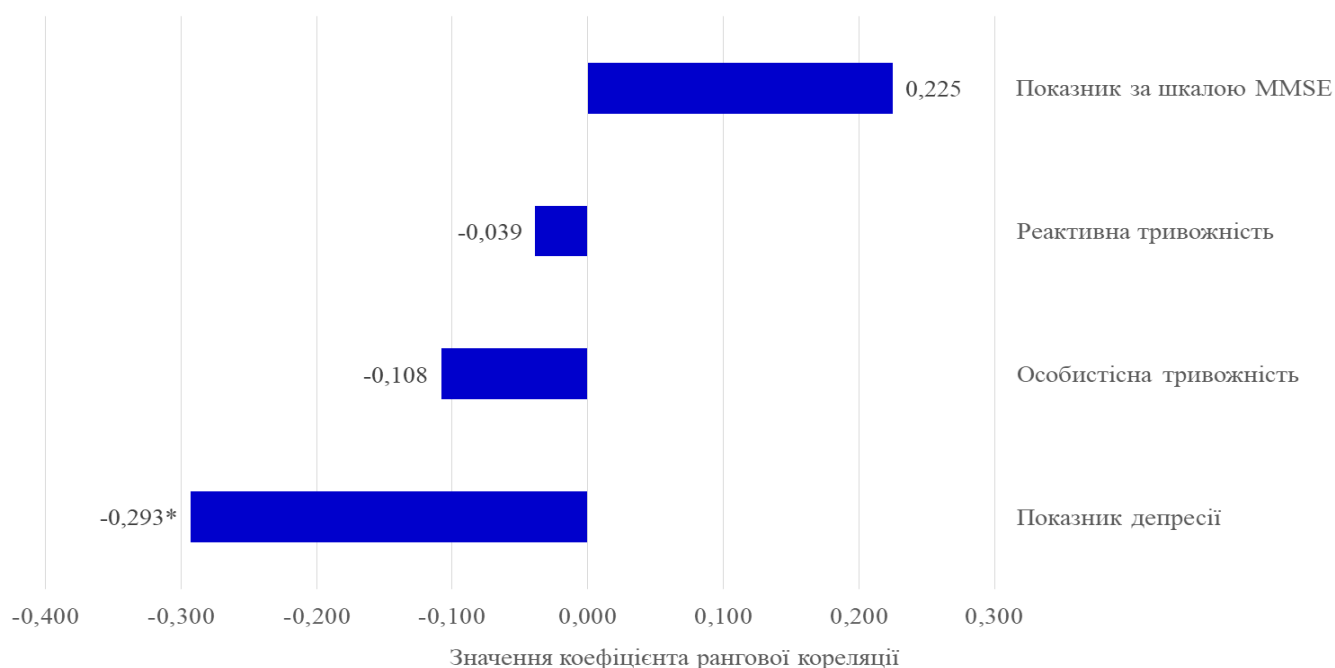


Рис. 5.6. Результати кореляційного аналізу зв'язків між вмістом GDNF у плазмі крові та показниками порушень у афективній сфері

Загалом, варіативність показників GDNF, НКБ і віку пацієнта, а також тривалості захворювання на АС більш чітко виявляється при використанні опитувальника DN4 (рис. 5.7 та 5.8).

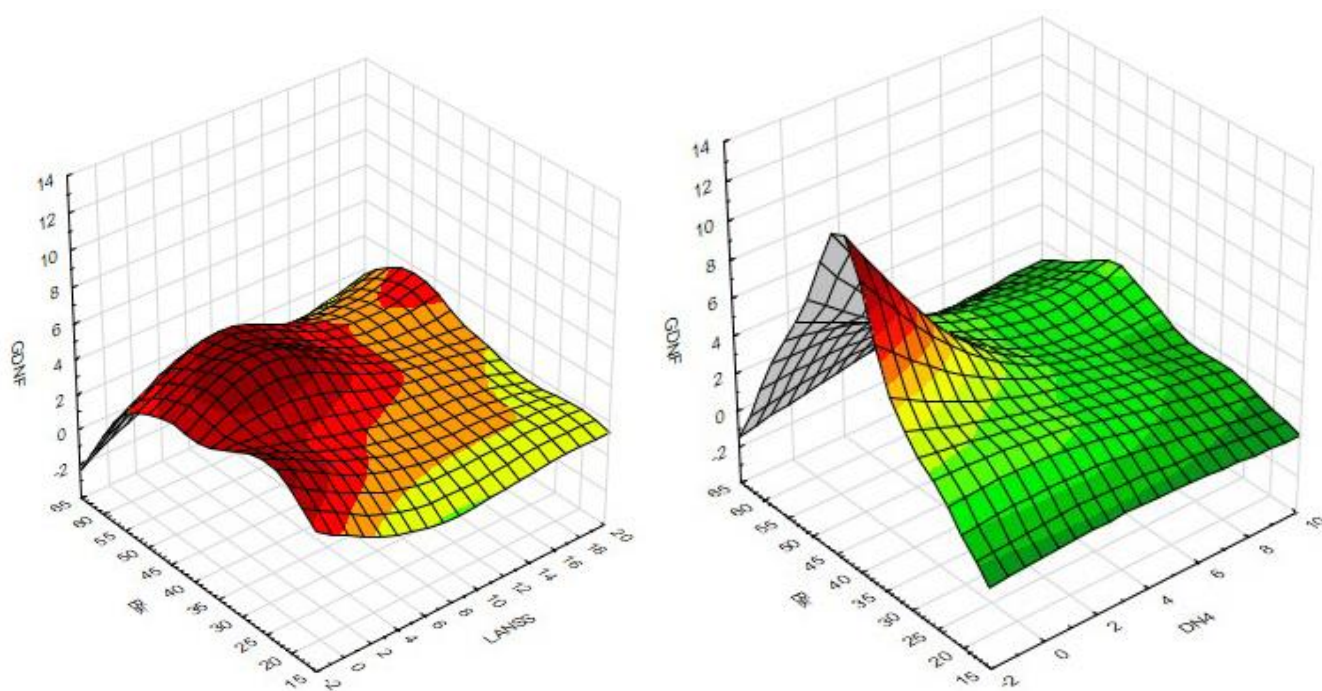


Рис. 5.7. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та віку пацієнтів

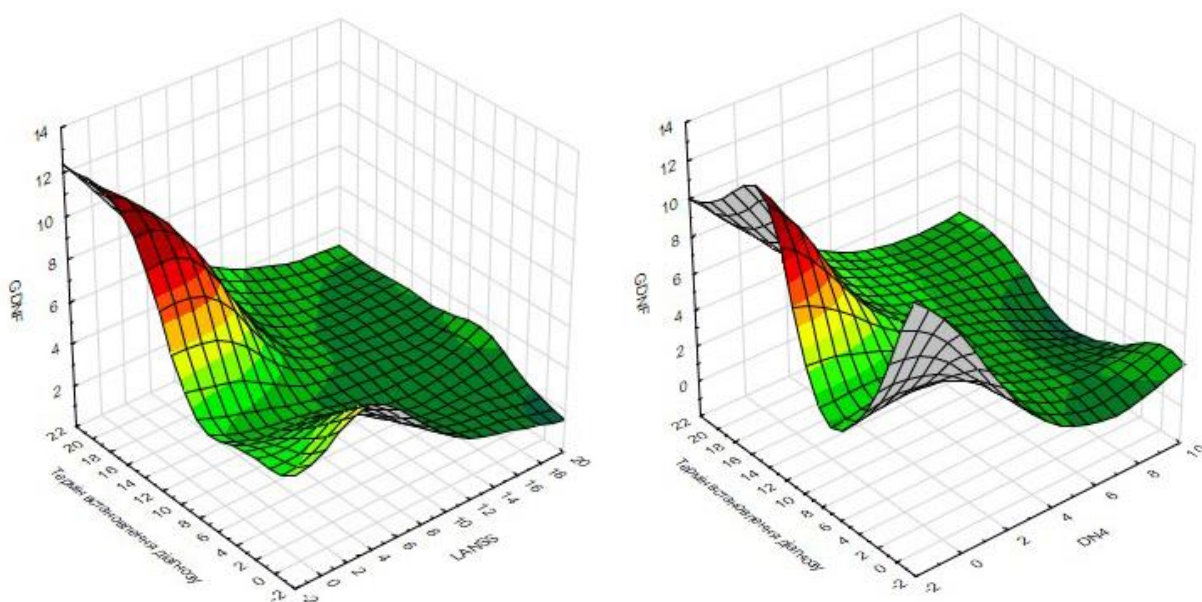


Рис. 5.8. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та тривалості захворювання

Більшою варіативністю характеризувалися також співвідношення між рівнями GDNF, виразністю НБ та показниками активності патологічного процесу; ці тенденції були більшою мірою виражені при використанні шкали BASDAI (рис. 5.9 та 5.10).

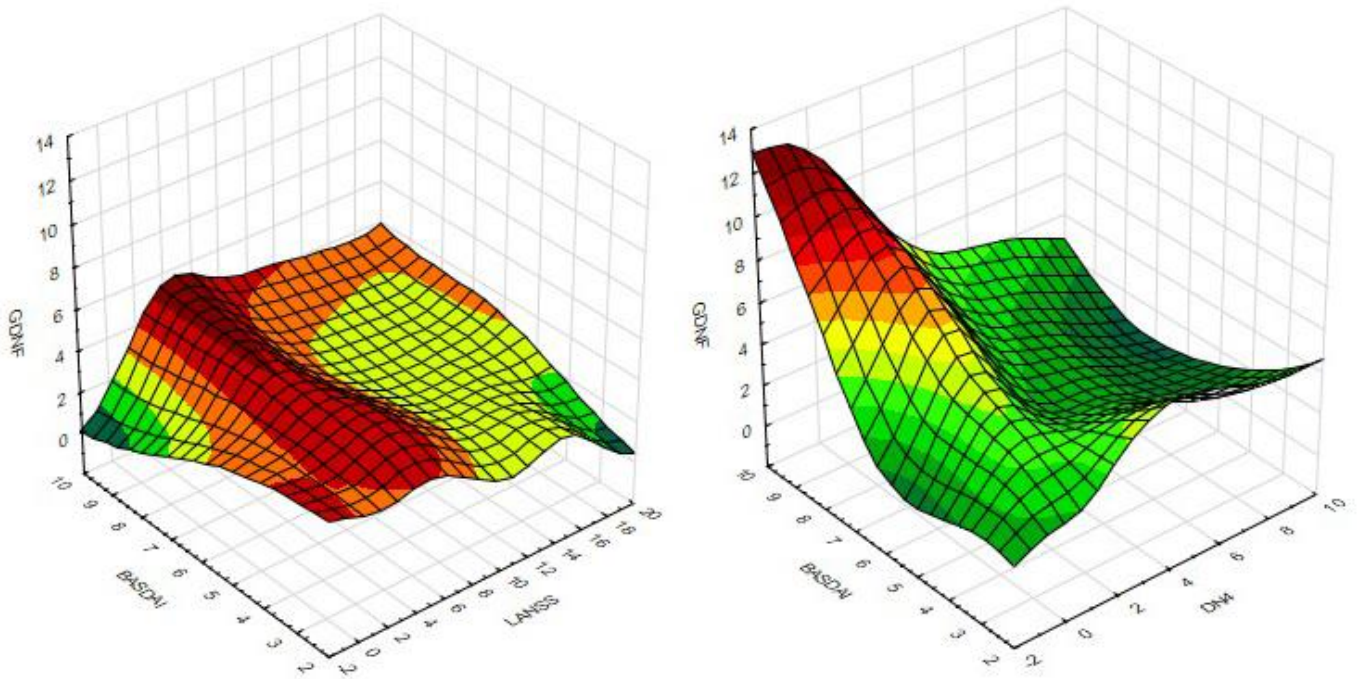


Рис. 5.9. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою BASDAI

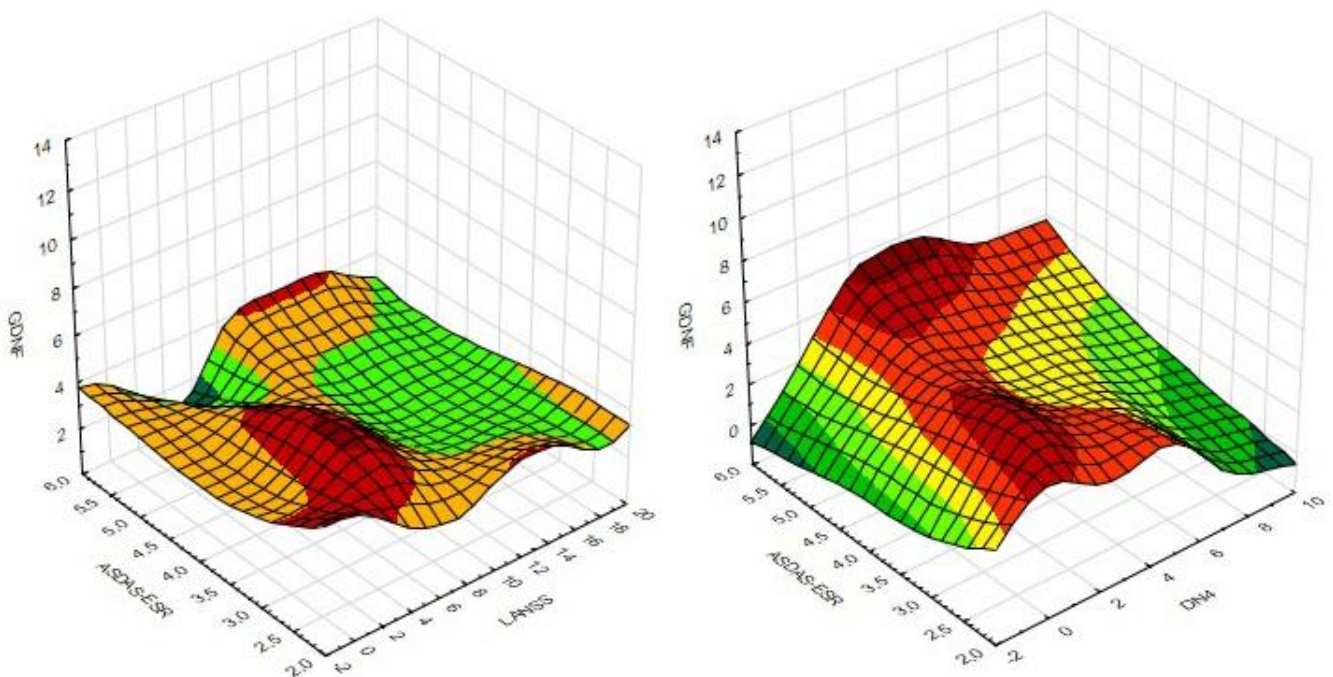


Рис. 5.10. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою ASDAS

Натомість, профілі зв'язків рівнів GDNF, виразності НБ та функціональної здатності пацієнтів за даними шкал BASMI та BASFI виявилися подібними (рис. 5.11 та 5.12).

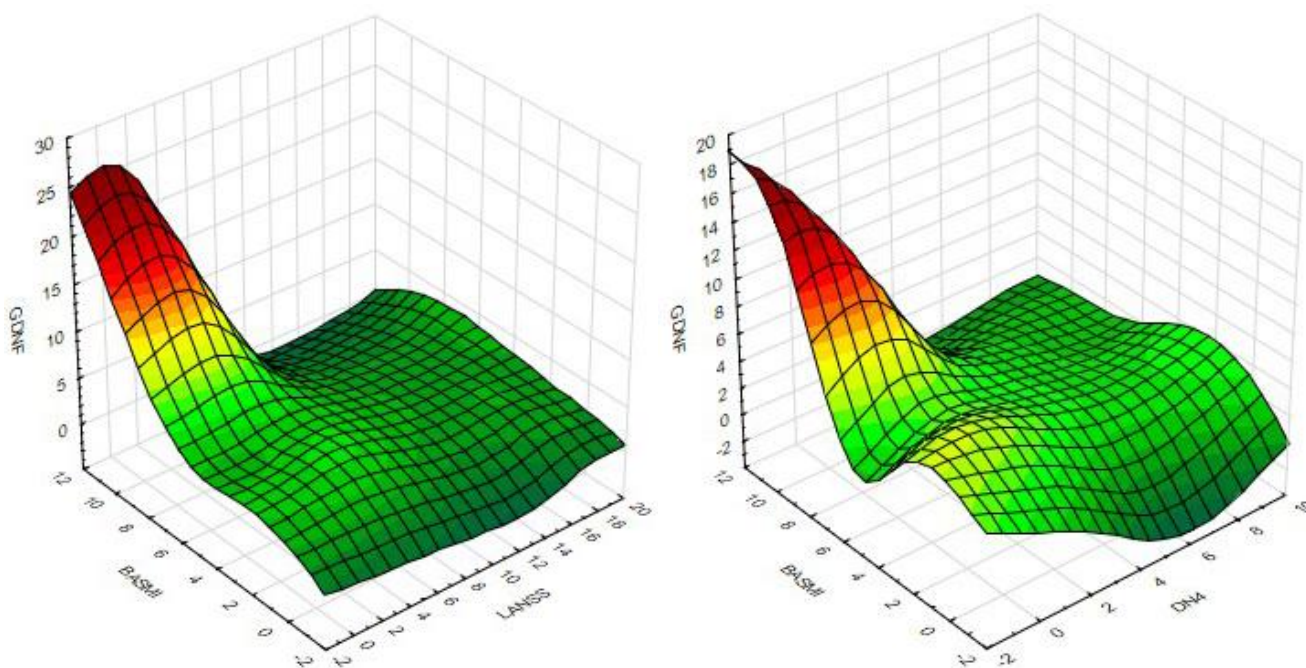


Рис. 5.11. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою BASMI

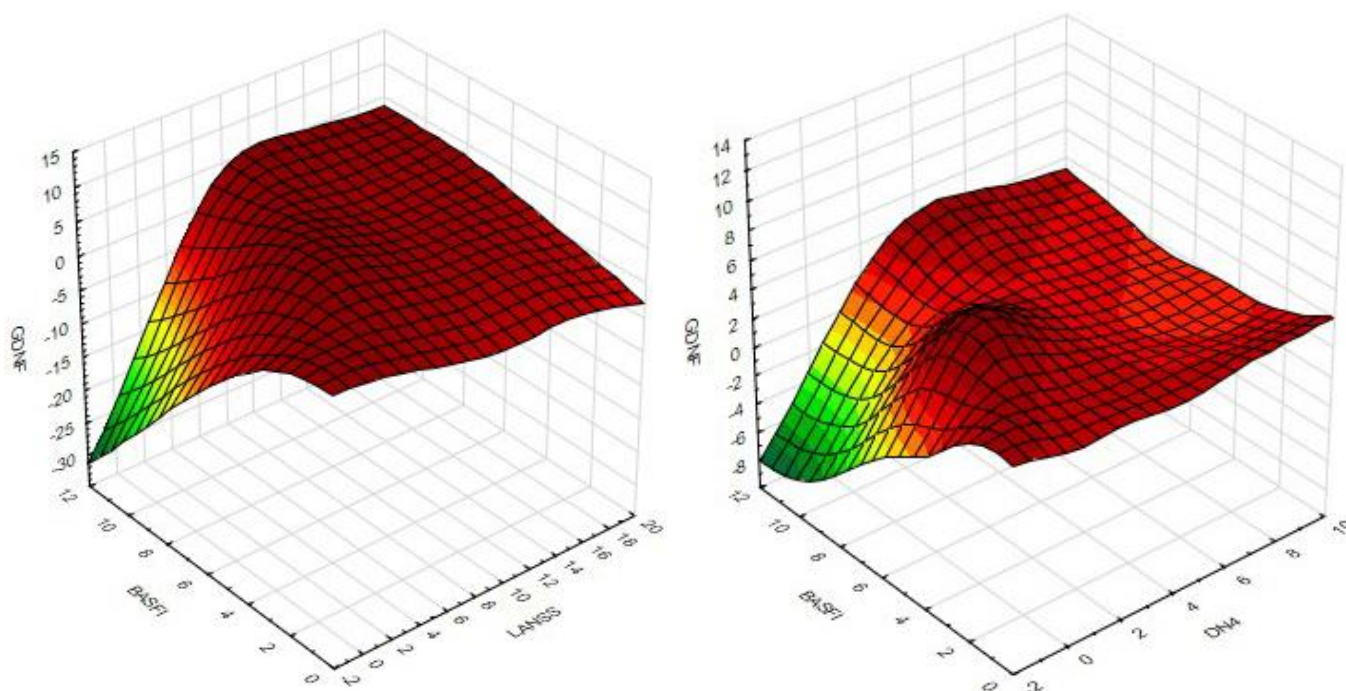


Рис. 5.12. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою BASFI

Співвідношення показників GDNF, НБ та стану здоров'я пацієнтів за даними методики НАQ виявилися близькими, тоді як при використанні методики BAS-G профілі відрізнялися більш суттєво (рис. 5.13 та 5.14).

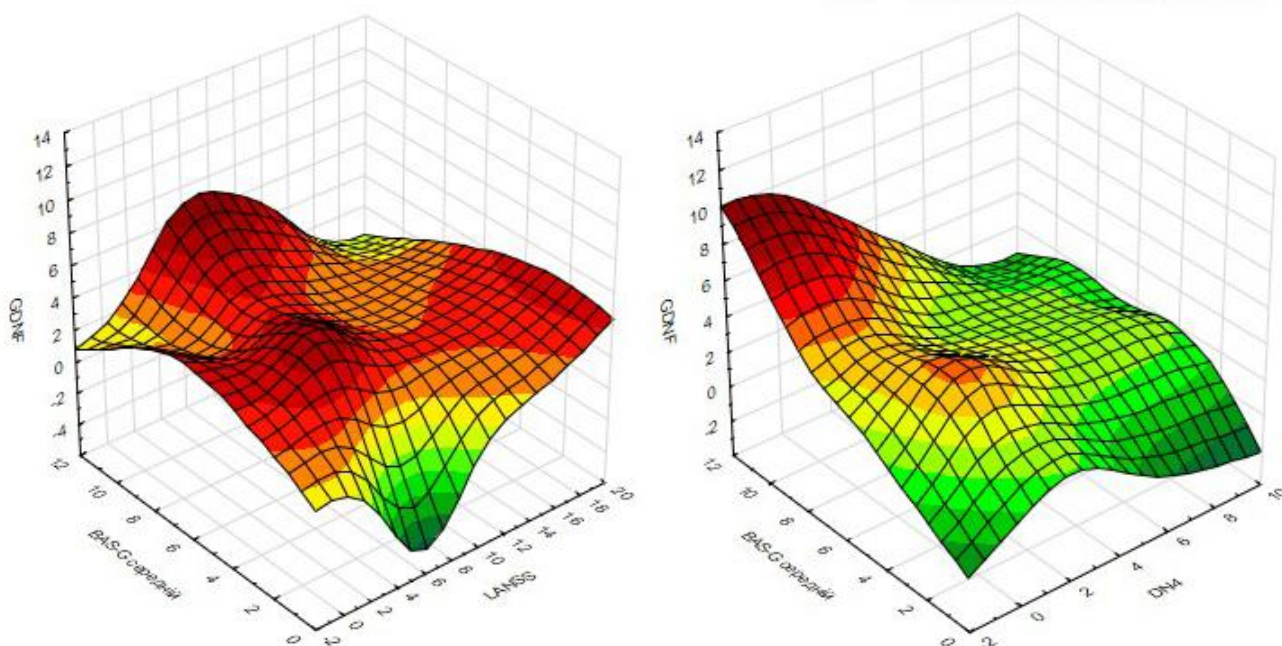


Рис. 5.13. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою BAS-G

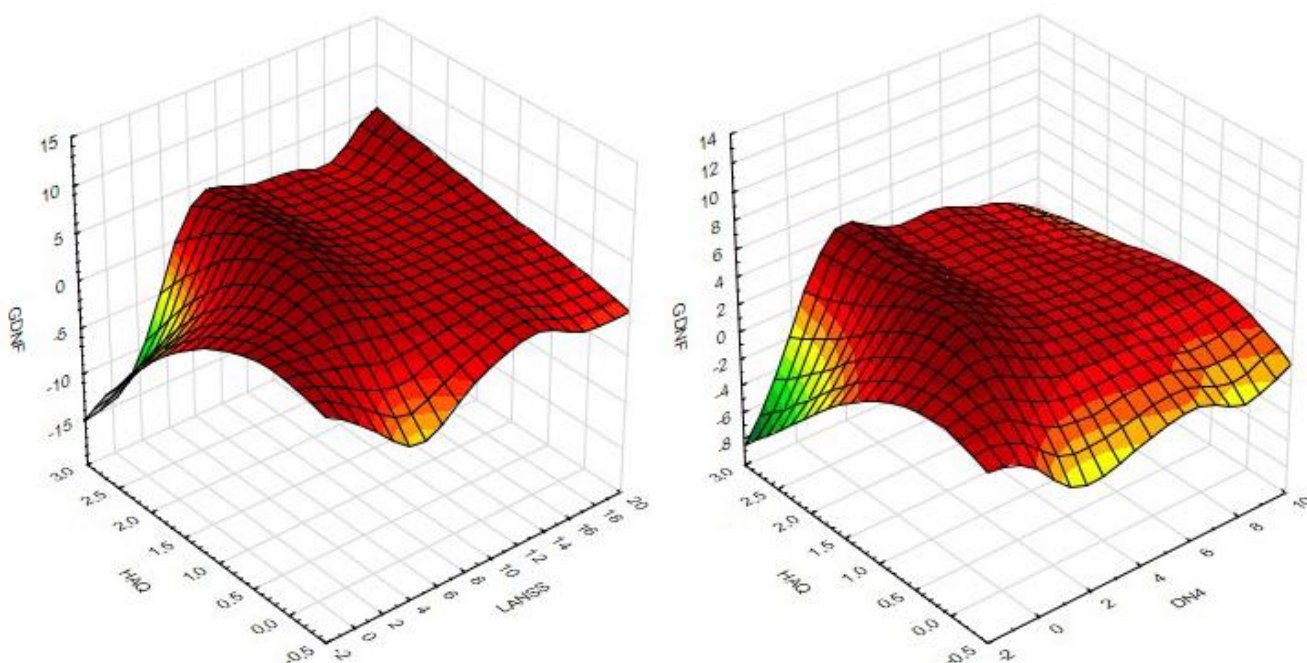


Рис. 5.14. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою BAS-G

Загалом, профілі співвідношення рівнів GDNF показників виразності НБ за LANNS і DN4 та показників ЯЖ (специфічної та загальної) за даними методик ASQoL та шкали I. Mezzich et al. є подібними (рис. 5.15 та 5.16).

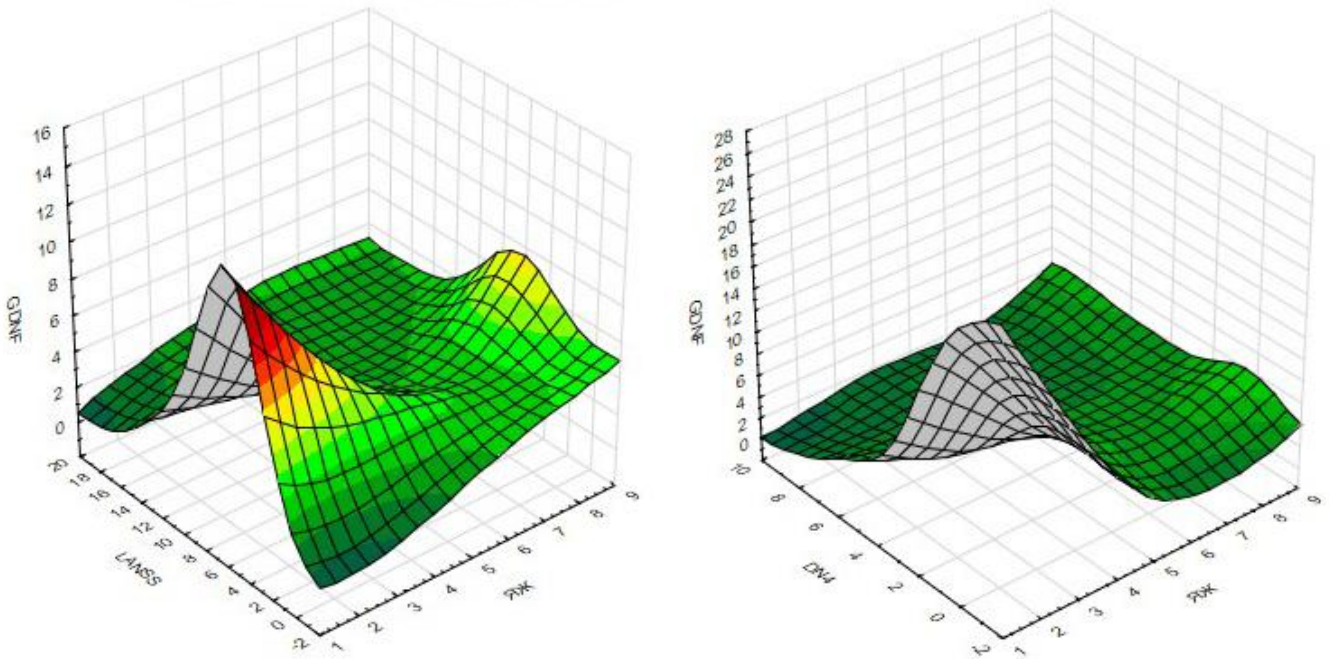


Рис. 5.15. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою якості життя I. Mezzich et al.

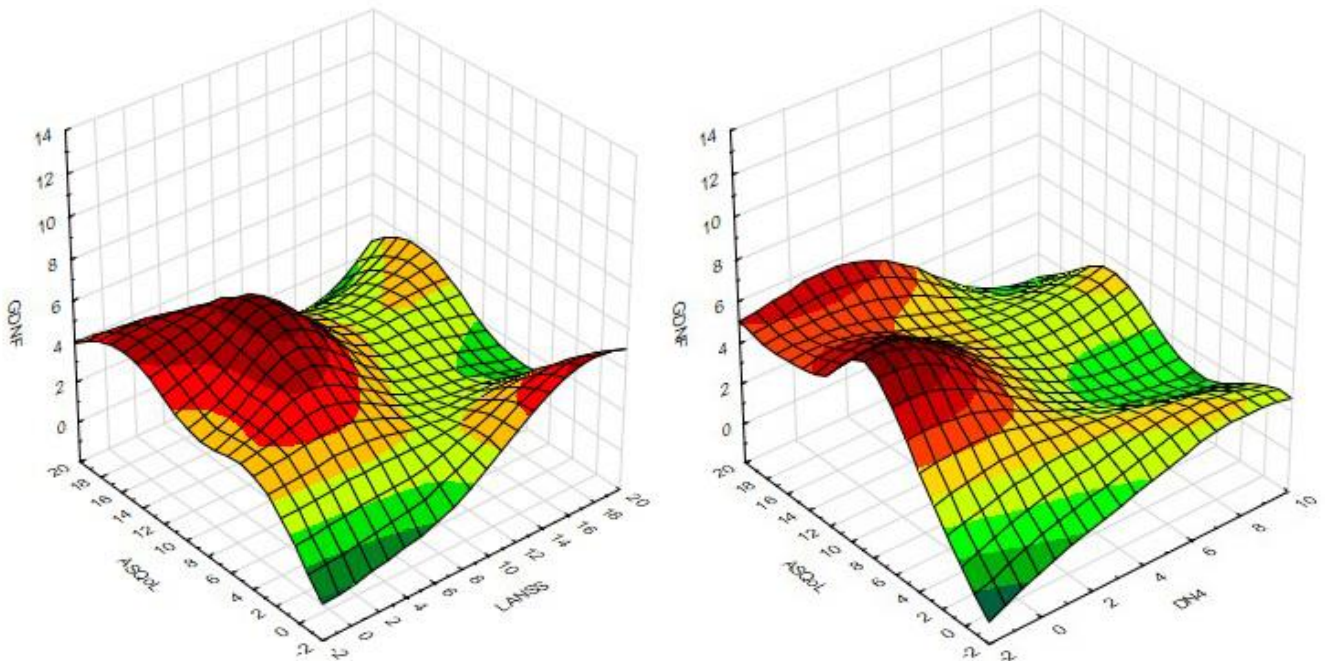


Рис. 5.16. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за шкалою ASQoL

Щодо співвідношення рівнів GDNF, показника виразності депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale та показників виразності НБ за LANNS і DN4, асоційованість з останнім показником є більш вираженою (рис. 5.17).

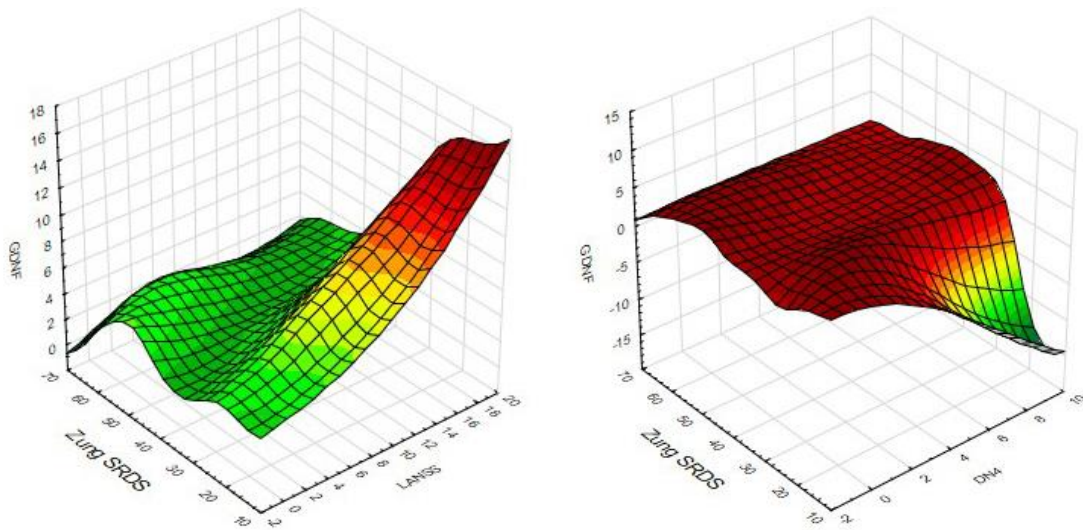


Рис. 5.17. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за The Zung Self-Rating Depression Scale

Профілі співвідношення показників GDNF та НБ за даними методик LANSS, DN4 та StEP виявилися подібними.

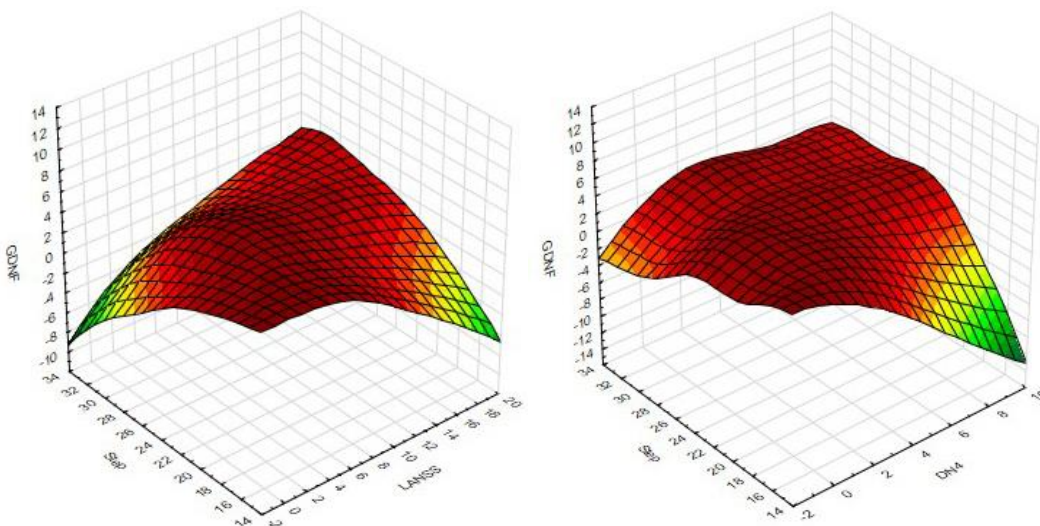


Рис. 5.18. 3-D діаграма співвідношення вмісту GDNF у плазмі крові, виразності нейропатичного болю за LANSS і DN4 та показників за StEP

5.3. Клініко-феноменологічні особливості АС при різних рівнях GDNF

Для більш детальної характеристики особливостей взаємозв'язків рівнів GDNF та різних клініко-демографічних чинників, показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та психопатологічного реагування досліджені пацієнти були розподілені нами на чотири групи в залежності від інтерквартильних діапазонів вмісту GDNF у плазмі крові (табл. 5.1). Відповідно, до першого квартилю (Q1) були віднесені пацієнти з показниками вмісту GDNF у сироватці крові до 2,007 пг/мл (чисельністю 16 осіб), до другого квартилю (Q2) були віднесені пацієнти з показниками вмісту GDNF у сироватці крові від 2,007 пг/мл до 2,956 пг/мл (чисельністю 16 осіб), до третього квартилю (Q3) – пацієнти з показниками вмісту GDNF у сироватці крові від 2,956 пг/мл до 4,257 пг/мл (чисельністю 16 осіб), а четвертий квартиль (Q4) склали 17 пацієнтів з показниками вмісту GDNF у сироватці крові 4,257 пг/мл і вище.

Аналіз клініко-демографічних показників виявив цікаві закономірності (табл. 5.8).

Значущих відмінностей по вікових характеристиках у пацієнтів з різним вмістом GDNF не було виявлено, при цьому середній вік пацієнтів спочатку збільшувався по мірі зростання вмісту GDNF, а при високих концентраціях GDNF – дещо знижувався.

Антропометричні показники виявилися пов'язаними з вмістом GDNF. Так, найменші маса тіла і зріст були виявлені у пацієнтів групи Q2, а найбільші – у пацієнтів групи Q4. У пацієнтів груп Q1 і Q3 маса тіла значуще не відрізнялася від пацієнтів групи Q1. При цьому виявлено значущі розбіжності у показниках маси тіла між пацієнтами груп Q1 і Q4 ($p < 0,01$), груп Q2 і Q4 ($p < 0,01$), а також груп Q3 і Q4 ($p < 0,05$). Також було виявлено значуще вищі показники зросту у пацієнтів з дуже високим вмістом GDNF (група Q4) у порівнянні з пацієнтами груп Q2 і Q3. Такі особливості, на наш погляд, можуть бути пов'язані з особливостями гендерного розподілу пацієнтів (табл. 5.9). Зокрема, серед пацієнтів групи Q1 питома вага чоловіків була найменшою (62,5 %), збільшувалася до 75,0 % у групах Q2 і Q3, і була найбільшою серед пацієнтів групи Q4 (94,1 %).

Таблиця 5.8

Клініко-демографічні показники пацієнтів з АС в залежності від рівнів GDNF у сироватці крові

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$				p					
	Q1	Q2	Q3	Q4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Вік, років	39,9 ± 10,4 / 42,5 (32,5– 45,5)	40,0 ± 12,8 / 38,0 (28,5– 50,5)	43,7 ± 9,4 / 41,5 (36,5–52,5)	41,5 ± 10,2 / 42,0 (36,0– 50,0)	0,955	0,365	0,705	0,336	0,678	0,626
Маса тіла, кг	74,2 ± 10,4 / 77,5 (66,5– 82,2)	73,4 ± 10,5 / 72,5 (65,5– 80,8)	75,3 ± 11,4 / 77,3 (69,0– 84,5)	84,7 ± 5,6 / 84,5 (80,1–87,0)	0,734	0,777	0,002	0,559	0,002	0,012
Зріст, м	1,72 ± 0,08 / 1,72 (1,66– 1,79)	1,71 ± 0,07 / 1,72 (1,65– 1,75)	1,72 ± 0,06 / 1,72 (1,66– 1,75)	1,76 ± 0,07 / 1,76 (1,72– 1,78)	0,472	0,637	0,302	0,609	0,015	0,039
Індекс маси тіла	25,0 ± 2,6 / 25,4 (23,4–26,7)	25,1 ± 2,8 / 24,5 (23,6–26,4)	25,4 ± 2,7 / 25,9 (24,4–26,9)	27,5 ± 2,7 / 27,3 (25,6–28,7)	0,692	0,559	0,015	0,386	0,008	0,090
Термін встановлення діагнозу	5,3 ± 3,2 / 5,0 (3,0–7,0)	5,5 ± 5,3 / 4,5 (1,0–7,5)	8,2 ± 5,2 / 8,0 (3,5–11,0)	4,6 ± 4,8 / 4,0 (1,0–5,0)	0,543	0,096	0,178	0,096	0,757	0,023
Тривалість захворювання від появи перших скарг	6,5 ± 3,0 / 6,5 (4,5–7,5)	9,4 ± 7,4 / 7,0 (5,5–10,5)	11,6 ± 6,9 / 12,0 (5,5–15,5)	6,6 ± 5,3 / 6,0 (2,0–8,0)	0,223	0,024	0,717	0,212	0,169	0,025
Тривалість захворювання від встановлення діагнозу	2,1 ± 1,3 / 2,0 (1,0–3,0)	4,1 ± 4,1 / 3,0 (1,0–5,5)	4,0 ± 3,8 / 2,5 (1,0–5,5)	2,5 ± 1,7 / 2,0 (1,0–4,0)	0,160	0,263	0,607	0,877	0,323	0,387

Таблиця 5.9

Гендерний розподіл, рентгенологічна стадія процесу та наявність ознак HLA B27 у пацієнтів з АС в залежності від рівнів GDNF у сироватці крові

Варіації ознаки	Q1		Q2		Q3		Q4		p					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Стать														
Чоловіча	10	62,5	12	75,0	12	75,0	16	94,1	0,352	0,352	0,035	1,000	0,149	0,149
Жіноча	6	37,5	4	25,0	4	25,0	1	5,9						
Рентгенологічна стадія процесу (сакроілеїт)														
I стадія	3	18,8	0	0,0	0	0,0	1	5,9	0,113	0,113	0,277	1,000	0,515	0,515
II стадія	3	18,8	3	18,8	5	31,3	2	11,8	1,000	0,343	0,469	0,343	0,469	0,174
III стадія	7	43,8	9	56,3	9	56,3	10	58,8	0,362	0,362	0,303	1,000	0,580	0,580
IV стадія	3	18,6	4	24,9	2	12,4	4	23,5	0,500	0,500	0,500	0,327	1,000	0,358
HLA B27														
Відсутній	7	43,8	4	25,0	2	12,5	4	23,5	0,229	0,057	0,195	0,327	0,619	0,358
Наявний	9	56,2	12	75,0	14	87,5	13	76,5						

Цікаві закономірності виявлені при аналізі тривалості захворювання у співвідношенні з рівнями GDNF (табл. 5.8). Найбільша тривалість захворювання була виявлена у групі з високим рівнем GDNF (група Q3), а найменша – у групі з мінімальним (група Q1) і максимальним (група Q4) вмістом GDNF; при цьому розбіжності між групами Q3 і Q4 статистично значущі ($p < 0,05$). Аналогічно, тривалість захворювання від появи перших скарг до моменту огляду була найбільшою у пацієнтів групи Q3, а найменшою – у пацієнтів груп Q1 і Q4. На наш погляд, зазначені закономірності відображують особливості динаміки GDNF у процесі розвитку захворювання.

Щодо рентгенологічної стадії сакролеїту, значущих закономірностей у співвідношенні з рівнями GDNF не було виявлено. В усіх групах переважали пацієнти з III стадією процесу, причому серед пацієнтів з високими рівнями GDNF (група Q3) була відносно високою питома вага осіб з II стадією процесу, а серед пацієнтів груп Q2 і Q4 – осіб з IV стадією патологічного процесу.

HLA B27 частіше виявлявся у пацієнтів з високими рівнями GDNF: у групі Q1 цей маркер був позитивним у 56,2 % обстежених, у групі Q3 – у 87,5 % обстежених (максимальна питома вага), а групах Q2 і Q4 питома вага осіб з HLA B27 була однаковою (75,0 % та 76,5 % відповідно).

Особливий інтерес представляють дані аналізу співвідношення рівнів GDNF та показників, що характеризують НКБ (табл. 5.10). Найвищі показники виразності НКБ були виявлені у пацієнтів групи Q3, дещо нижчі – у групі Q1, ще нижчі – у групі Q2, і найнижчі – у групі Q4. Значущі розбіжності виявлені при порівнянні показників груп Q1 і Q4, та груп Q3 і Q4 ($p < 0,05$). Виявлені закономірності відображують складний характер взаємозв'язків між нейробіологічними і клінічними факторами, і дозволяють пояснити їх нелінійний характер. На нашу думку, одержані дані свідчать про необхідність враховувати не лише абсолютні показники вмісту GDNF, а й патодинаміку захворювання. Очевидно, що GDNF відіграє важливу роль у клінічній феноменології АС взагалі, і АС з НКБ зокрема, однак, патогенетичні механізми АС, до яких залучений GDNF, є надзвичайно складними, і вимагають тривалого ґрунтовного вивчення.

Таблиця 5.10

Показники нейропатичного болю у пацієнтів з АС в залежності від рівнів GDNF у сироватці крові

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$				p					
	Q1	Q2	Q3	Q4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Показник за LANSS	10,7 \pm 5,6 / 12,0 (5,0–15,0)	8,8 \pm 5,3 / 9,5 (3,0–13,5)	11,3 \pm 5,6 / 13,0 (8,5–15,5)	6,1 \pm 5,2 / 5,0 (3,0–7,0)	0,334	0,805	0,029	0,263	0,224	0,027
Показник за DN4	4,1 \pm 2,6 / 4,0 (2,0–6,0)	3,6 \pm 2,4 / 3,5 (2,0–5,0)	4,3 \pm 2,0 / 5,0 (3,0–5,5)	2,1 \pm 1,5 / 2,0 (1,0–2,0)	0,648	0,789	0,019	0,400	0,053	0,003
Показник за StEP	23,2 \pm 5,6 / 22,0 (19,5– 28,0)	23,6 \pm 3,6 / 24,0 (20,5– 26,5)	24,1 \pm 3,8 / 24,0 (21,0– 26,0)	21,3 \pm 3,9 / 21,0 (19,0– 24,0)	0,622	0,427	0,426	0,718	0,115	0,036

У цьому контексті важливим є аналіз результатів співвідношення рівнів GDNF та показників активності патологічного процесу та функціональної здатності пацієнтів з АС (табл. 5.11).

Дані щодо оцінки активності патологічного процесу за даними різних методик у контексті вмісту GDNF є неоднозначними.

Загальною закономірністю при використанні шкали BASDAI виявилися найбільш високі показники активності у пацієнтів групи Q3, дещо нижчі – у пацієнтів групи Q2, ще нижчі – у пацієнтів групи Q1, і найнижчі – у пацієнтів групи Q4. Розбіжності при порівнянні показників груп між собою статистично незначущі (при порівнянні груп Q3 і Q4 рівень статистичної значущості розбіжностей близький до 95 %).

Натомість, при використанні шкали ASDAS найбільш високі показники були виявлені у пацієнтів групи Q2, близькими були також показники у групах Q3 і Q1, і найнижчою активність захворювання була у пацієнтів з максимальними значеннями GDNF. Розбіжності статистично значущі при порівнянні груп Q3 і Q4 ($p < 0,01$), близькі до прийнятого рівня статистичної значущості при порівнянні груп Q2 і Q4.

Показник ШОЕ за Вестергреном був найвищим у пацієнтів групи Q2, дещо нижчим – у пацієнтів Q3, і найнижчим – у пацієнтів групи Q4. Розбіжності статистично значущі при порівнянні груп Q2 і Q4 ($p < 0,05$).

Показники функціональної здатності пацієнтів не виявили значущих відмінностей між групами залежно від вмісту GDNF. При цьому закономірності функціональної здатності відрізнялися в залежності від методики оцінки. Так, за даними оцінки функціональної здатності за BASMI виявилися найвищими у пацієнтів Q1, тоді як у пацієнтів решти груп показники були близькими. Натомість, за даними оцінки за BASFI найбільш високі показники були виявлені у пацієнтів групи Q3, дещо менші – у пацієнтів групи Q2, і найменші – у пацієнтів груп Q1 і Q4. На нашу думку, такі результати відображують складний характер зв'язків між рівнями GDNF та функціональною здатністю пацієнтів, і підтверджують необхідність враховувати патодинаміку процесу.

Цікаві дані отримані також при аналізі показників стану здоров'я (табл. 5.12).

Таблиця 5.11

**Показники активності патологічного процесу та функціональної здатності пацієнтів з АС в залежності від рівнів
GDNF у сироватці крові**

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$				p					
	Q1	Q2	Q3	Q4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Показник за BASDAI	$5,2 \pm 1,6 / 5,3$ (4,4–5,9)	$5,5 \pm 1,8 / 5,5$ (4,4–6,2)	$5,8 \pm 1,9 / 6,0$ (4,3–6,8)	$4,6 \pm 1,7 / 4,1$ (3,2–5,5)	0,748	0,485	0,182	0,597	0,087	0,052
Показник за ASDAS-ESR	$3,4 \pm 0,7 / 3,6$ (2,8–3,8)	$3,7 \pm 0,9 / 3,5$ (2,9–4,3)	$3,6 \pm 0,8 / 3,6$ (3,2–4,2)	$3,1 \pm 0,6 / 3,0$ (2,9–3,2)	0,584	0,545	0,104	0,989	0,051	0,007
Показник за BASMI	$5,0 \pm 2,8 / 5,0$ (3,0–7,0)	$3,6 \pm 1,8 / 4,0$ (3,0–5,0)	$3,4 \pm 2,0 / 4,0$ (1,5–5,0)	$3,6 \pm 2,3 / 3,0$ (2,0–5,0)	0,104	0,087	0,171	0,939	0,771	0,899
Показник за BASFI	$4,6 \pm 2,3 / 5,1$ (2,7–6,6)	$4,8 \pm 2,3 / 5,6$ (3,3–6,2)	$5,4 \pm 2,4 / 5,2$ (4,8–6,9)	$4,3 \pm 2,3 / 4,5$ (2,8–5,3)	0,692	0,509	0,552	0,584	0,220	0,140
ШОЕ за Вестергреном	$27,7 \pm 8,9 /$ $29,5 (23,0-$ $34,0)$	$37,3 \pm 17,3 /$ $30,0 (25,0-$ $52,5)$	$34,1 \pm 14,9 /$ $33,5 (24,5-$ $42,5)$	$25,3 \pm 11,2 /$ $24,0 (18,0-$ $38,0)$	0,168	0,234	0,563	0,806	0,033	0,097

Таблиця 5.12

Показники стану здоров'я пацієнтів з АС в залежності від рівнів GDNF у сироватці крові

Показник	Значення показника, М ± СВ / Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)				р					
	Q1	Q2	Q3	Q4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Показник за ASAS-HI	6,0 ± 2,7 / 6,0 (3,5–8,0)	7,6 ± 1,9 / 7,5 (6,0–9,0)	7,0 ± 2,0 / 7,0 (5,5–8,0)	6,4 ± 2,2 / 6,0 (5,0–8,0)	0,055	0,222	0,701	0,379	0,105	0,398
Показник за ASAS-EF	3,9 ± 2,4 / 3,5 (3,0–4,5)	3,3 ± 1,1 / 4,0 (2,5–4,0)	3,1 ± 1,0 / 3,0 (2,0–3,5)	3,6 ± 2,3 / 3,0 (3,0–4,0)	0,769	0,275	0,711	0,357	0,911	0,525
Показник за BAS-G 7 діб	6,5 ± 2,1 / 6,5 (5,5–8,0)	5,6 ± 2,2 / 6,0 (4,0–7,0)	5,6 ± 1,9 / 5,0 (5,0–6,5)	5,8 ± 1,7 / 5,0 (5,0–7,0)	0,251	0,151	0,169	0,730	0,869	0,779
Показник за BAS-G 6 місяців	6,7 ± 2,3 / 6,5 (5,5–8,0)	4,9 ± 2,8 / 5,0 (3,0–7,5)	5,2 ± 2,8 / 5,0 (3,5–7,0)	5,1 ± 2,1 / 5,0 (3,0–6,0)	0,080	0,123	0,040	0,718	0,942	0,702
Показник за BAS-G середній	6,6 ± 2,0 / 6,5 (5,3–8,0)	5,3 ± 2,2 / 5,5 (3,0–7,5)	5,4 ± 2,1 / 5,5 (4,8–6,8)	5,4 ± 1,7 / 5,0 (4,0–6,0)	0,121	0,120	0,062	0,998	0,758	0,550
Показник за HAQ	0,9 ± 0,5 / 0,9 (0,4–1,4)	1,0 ± 0,4 / 1,0 (0,8–1,3)	1,0 ± 0,4 / 0,9 (0,8–1,4)	0,9 ± 0,6 / 0,9 (0,8–1,1)	0,438	0,344	0,997	0,909	0,309	0,363

Розподіл пацієнтів за показниками стану здоров'я в залежності від рівнів GDNF також різнився за даними різних методик. Так, за результатами оцінки з використанням шкали ASAS-II найвищі показники були виявлені у пацієнтів групи Q2, менші – у групах Q3 і Q4, і найменші – у пацієнтів Q1, тобто, пацієнти з найнижчим вмістом GDNF характеризувалися найгіршим станом здоров'я.

За даними ASAS-EF найвищі показники були виявлені у пацієнтів групи Q1, менші – у пацієнтів Q4, і найменші – у пацієнтів груп Q2 і Q3; розбіжності між групами статистично не значущі ($p > 0,05$).

При аналізі оцінок за BAS-G було виявлено, що найвищі показники були притаманні пацієнтами групи Q1, при цьому за BAS-G 7 діб показники у решти груп були близькими (незначно вищими у групі Q4), за BAS-G 6 місяців показники у групах Q3 і Q4 були практично однаковими, а у пацієнтів групи Q2 – найнижчими (розбіжності статистично значущі при порівнянні груп Q1 і Q4, $p < 0,05$), а за показником BAS-G середній показники у групах Q2, Q3 і Q4 практично не відрізнялися.

Показник за HAQ у всіх досліджених групах виявився практично однаковим, значущі розбіжності між групами були відсутні.

Аналіз показників ЯЖ у контексті вмісту GDNF виявив, що найгірший рівень специфічної ЯЖ за даними шкали ASQoL (найвищі показники) були виявлені у пацієнтів групи Q3, дещо кращий – у групі Q2, і найкращі – у групах Q4 і Q1 (табл. 5.12). При цьому розбіжності у показниках між групами статистично не значущі.

Натомість, дані оцінки загальної ЯЖ за даними шкали якості життя I. Mezzich et al. практично не відрізнялися у різних групах. Дещо вищий рівень загального показника ЯЖ був виявлений у пацієнтів Q3, близьким – у пацієнтів Q1 і Q4, і найнижчим – у пацієнтів Q2, при цьому розбіжності між групами були статистично не значущими.

При цьому показники у сфері суб'єктивного благополуччя/задоволеності були незначно вищими у пацієнтів групи Q4, дещо нижчими – у пацієнтів груп Q3 і Q1, і найнижчими – у пацієнтів групи Q2. У сфері виконання соціальних ролей найвищі показники ЯЖ були виявлені у пацієнтів групи Q3, дещо нижчі – у пацієнтів групи

Q4, ще нижчі – у пацієнтів групи Q1, і найнижчими – у пацієнтів групи Q2. Розбіжності у показниках ЯЖ між групами статистично не значущі. За сферою зовнішніх життєвих умов найбільш високий показник ЯЖ був виявлений у пацієнтів групи Q1, незначуще меншим він був у пацієнтів групи Q3, і найменшим – у пацієнтів груп Q2 і Q4.

Аналіз показників стану психічної сфери в залежності від рівня GDNF виявив деякі відмінності між групами, хоча рівень статистичної значущості розбіжностей був невисоким (табл. 5.14).

Так, показник депресії за даними The Zung Self-Rating Depression Scale була найвищим у пацієнтів групи Q1, дещо нижчими – у пацієнтів групи Q2, ще нижчими – у пацієнтів групи Q3, і найнижчими – у пацієнтів групи Q4, тобто, простежується тенденція до зменшення рівня депресії по мірі збільшення рівня GDNF, що повністю співпадає з описаними вище закономірностями. Водночас, слід зауважити, що рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні показників був невисоким, що підтверджує думку про складний нелінійний характер зв'язку між рівнем GDNF та афективними проявами.

Менш чіткими виявилися закономірності щодо показників особистісної та реактивної тривожності у контексті рівнів GDNF (табл. 5.14). Найбільш високий рівень ОТ був виявлений у пацієнтів групи Q2 (у цій групі він відповідав високому рівню, в інших групах – помірному), менший – у пацієнтів групи Q1, і найменшим, практично однаковим – у групах Q3 і Q4. При цьому розбіжності у показниках ОТ між групами були статистично не значущими. Показник РТ перевищував межу високого рівня у всіх групах, крім групи Q3. Найвищим він виявився у пацієнтів груп Q4 і Q2, дещо нижчим – у пацієнтів групи Q1, і найнижчим – у пацієнтів групи Q3. Розбіжності між групами статистично не значущі.

Показник за шкалою MMSE у пацієнтів усіх груп виявився близьким, при цьому найбільші значення показника були виявлені у пацієнтів групи Q4, а у пацієнтів груп Q1, Q2 і Q3 показники були практично однаковими. Статистично значущих розбіжностей у показниках між групами не виявлено.

Таблиця 5.13

Показники якості життя пацієнтів з АС в залежності від рівнів GDNF у сироватці крові

Показник	Значення показника, М ± СВ / Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)				р					
	Q1	Q2	Q3	Q4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Показник за ASQoL	8,1 ± 6,0 / 6,5 (4,0–13,0)	9,0 ± 4,4 / 8,0 (5,5–12,0)	10,3 ± 4,6 / 11,0 (7,5–14,0)	8,2 ± 4,4 / 7,0 (5,0–11,0)	0,558	0,257	0,828	0,344	0,600	0,164
Суб'єктивне благополуччя / задоволеність	13,4 ± 4,4 / 15,0 (11,0– 17,0)	12,8 ± 4,9 / 14,0 (9,5–17,5)	13,7 ± 4,1 / 13,5 (10,5– 15,5)	14,6 ± 6,1 / 15,0 (9,0–21,0)	0,760	0,864	0,575	0,791	0,437	0,600
Виконання соціальних ролей	23,9 ± 6,8 / 26,5 (20,5– 27,0)	22,6 ± 7,2 / 22,0 (18,5– 29,0)	25,7 ± 8,4 / 26,5 (18,0– 33,5)	24,4 ± 7,8 / 27,0 (18,0– 30,0)	0,568	0,518	0,690	0,316	0,539	0,588
Зовнішні життєві умови	25,1 ± 6,0 / 27,5 (23,5– 28,5)	23,9 ± 5,5 / 24,0 (19,0– 30,0)	24,5 ± 5,1 / 25,5 (20,0– 29,0)	23,4 ± 6,1 / 27,0 (20,0– 28,0)	0,635	0,719	0,346	0,834	0,745	0,612
Загальний показник якості життя	6,2 ± 1,7 / 6,9 (5,4–7,2)	5,9 ± 1,7 / 5,9 (4,8–7,5)	6,4 ± 1,6 / 6,9 (5,1–7,6)	6,2 ± 1,9 / 6,9 (4,8–8,0)	0,706	0,706	0,639	0,534	0,505	0,914

Таблиця 5.14

Показники виразності змін у психічній сфері у пацієнтів з АС в залежності від рівнів GDNF у сироватці крові

Показник	Значення показника, М ± СВ / Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)				р					
	Q1	Q2	Q3	Q4	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Показник депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale	53,4 ± 11,7 / 56,5 (45,5– 64,0)	51,4 ± 14,0 / 55,5 (41,0– 61,5)	49,4 ± 15,1 / 56,0 (40,0– 58,5)	43,8 ± 15,6 / 47,0 (27,0– 57,0)	0,835	0,385	0,056	0,473	0,125	0,470
Показник особистісної тривожності	44,3 ± 9,6 / 43,5 (36,5– 48,0)	47,5 ± 11,4 / 51,0 (39,0– 56,5)	43,6 ± 11,9 / 43,0 (32,5– 54,5)	43,2 ± 13,0 / 44,0 (28,0– 55,0)	0,417	0,925	0,978	0,299	0,357	0,800
Показник реактивної тривожності	46,1 ± 11,1 / 44,0 (37,5– 56,0)	47,6 ± 12,4 / 49,5 (38,5– 58,5)	44,8 ± 13,5 / 44,5 (35,0– 56,0)	47,7 ± 15,5 / 45,0 (32,0– 62,0)	0,865	0,763	0,732	0,559	0,815	0,505
Показник за шкалою MMSE	27,3 ± 2,2 / 27,0 (26,0– 29,0)	27,2 ± 1,8 / 27,0 (26,0– 28,5)	27,4 ± 1,8 / 27,0 (26,0– 29,0)	28,1 ± 2,1 / 29,0 (27,0– 30,0)	0,716	0,893	0,200	0,847	0,134	0,219

Таким чином, виявлені закономірності свідчать про складний характер зв'язків рівня GDNF та НБ. Одержані дані дозволяють констатувати, що наявність НБ супроводжується значущим зниженням рівня GDNF, однак, роль GDNF у патогенетичних механізмах НБ при АС є складною. Це стосується не лише НБ, а й активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів та стану їх здоров'я, де також виявлені певні зв'язки з рівнем GDNF. Також можна стверджувати, що зменшення рівня GDNF супроводжується зростанням рівня депресії (цей зв'язок, очевидно, опосередкований негативним впливом на психіку пацієнтів з АС і НКБ хронічного больового синдрому, що дає підстави розглядати GDNF як засіб контролю больових відчуттів в якості чинника, що може зменшувати виразність депресивних проявів при НБ у хворих на АС).

Виявлені закономірності слід враховувати при розробці лікувально-реабілітаційних заходів при АС з НКБ.

Висновки до розділу 5

Вивчення особливостей рівнів гліального нейротрофічного фактора (GDNF) у хворих на АС залежно від НБ дозволило встановити, що у пацієнтів, у яких не виявлено НБ, показники GDNF перебували у межах 3,0-4,5 пг/мл ($4,344 \pm 2,936$ пг/мл), тоді як у пацієнтів з наявним НБ спостерігалися суттєво нижчі показники GDNF ($2,644 \pm 1,166$ пг/мл), що свідчить про можливу патогенетичну роль GDNF у механізмах НБ при АС. Це підтверджено виявленим зворотним кореляційним зв'язком між показниками виразності НБ і рівнем GDNF (за DN4 $r_s=0,308$, $p=0,013$, за LANNS $r_s=0,253$, $p=0,042$).

Кореляції між вмістом GDNF та показниками активності патологічного процесу та функціональної здатності пацієнта були слабкими і зворотними, статистично не значущими ($p>0,05$).

Виявлено значущі ($p<0,05$) кореляційні зв'язки рівня GDNF з показниками за BAS-G 6 місяців ($r_s=-0,269$, $p=0,029$) і BAS-G середній ($r_s=0,265$, $p=0,033$).

Вищий рівень GDNF загалом асоціювався з вищими показниками якості життя, однак, кореляції були статистично не значущими ($p>0,05$).

Виявлено значущі ($p < 0,05$) зворотні кореляції рівня GDNF з показником депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale ($r_s = 0,293$, $p = 0,018$), що дозволяє розглядати GDNF як актуальний чинник психопатогенезу депресії при АС з НБ.

При аналізі відмінностей у різних клініко-демографічних, антропологічних, клініко-біологічних та психосоціальних характеристиках в залежності від рівнів GDNF були виявлені гендерні відмінності, розбіжності у показниках маси тіла, зросту, активності процесу, функціональної здатності пацієнтів, а також характеристик НБ, що свідчить про важливість урахування патодинаміки АС при оцінці ролі GDNF у патогенетичних механізмах та клінічній феноменології АС взагалі, і АС з НКБ зокрема.

Виявлені закономірності свідчать про складний характер зв'язків рівня GDNF та НБ. Встановлено, що наявність НБ супроводжується значущим зниженням рівня GDNF.

Виявлені закономірності слід враховувати при розробці лікувально-реабілітаційних заходів при АС з НКБ.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових

1. Кедик І.О. Станіславчук М.А. Рівні гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним компонентом больового синдрому // Український ревматологічний журнал. 2023. №2. С. 92.

РОЗДІЛ 6

СТАН ПСИХОЕМОЦІЙНОГО РЕАГУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АНКІЛОЗИВНИМ СПОНДИЛІТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НЕЙРОПАТИЧНОГО КОМПОНЕНТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

6.1. Особливості емоційних реакцій при анкілозивному спондиліті

АС – важке захворювання, яке вражає переважно людей працездатного віку, призводить до їх інвалідизації, а в окремих випадках – до втрати здатності до самообслуговування. У зв'язку з цим закономірним є виникнення у хворих комплексу несприятливих психоемоційних реакцій, які у свою чергу, суттєво впливають на соматичний стан пацієнтів за механізмом психосоматичних і соматопсихічних зв'язків. Вивчення цих реакцій має важливе значення для комплексного розуміння патогенетичних механізмів, що лежать в основі патологічних проявів при АС. Особливого значення такі реакції набувають у контексті НБ, який є додатковим потужним психотравмуючим фактором, і вносить вагомий внесок у формування психопатологічних змін при АС.

Нами були вивчені основні психопатологічні прояви, асоційовані з АС, з урахуванням НБ. Це дозволило виявити ряд важливих закономірностей.

Виявлено, що основу психопатологічних реакцій при АС складають афективні прояви, насамперед, депресивні та тривожні. Наявність депресивних і тривожних психопатологічних феноменів, що складають стрижневу психопатологічну симптоматику АС, є закономірною реакцією пацієнта на усвідомлення наявності у себе важкого інвалідізуючого захворювання, песимістичної оцінки майбутнього перебігу хвороби, а також неприємних суб'єктивних відчуттів, пов'язаних із захворюванням, насамперед, больових.

Так, оцінка виразності депресії за опитувальником The Zung Self-Rating Depression Scale, засвідчила, що загалом у пацієнтів з АС цей показник був на рівні $51,5 \pm 11,9$ балів, що відповідає легкій депресії (показник у межах 50-59 балів).

Таблиця 6.1

**Кількісні показники виразності депресії за опитувальником
The Zung Self-Rating Depression Scale (у балах)**

Показник	Значення показника, М ± СВ / Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)			р
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НБ (n=94)	Пацієнти з НБ (n=48)	
Показник за The Zung Self-Rating Depression Scale	51,5 ± 11,9 / 56,5 (47,0–60,0)	48,1 ± 13,1 / 53,0 (39,0–58,0)	58,1 ± 4,6 / 58,0 (55,0–61,0)	0,001

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q₂₅–Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; р – статистична значущість розбіжностей.

При цьому у пацієнтів без НБ середній показник склав 48,1 ± 13,1 балів, що відповідає відсутності ознак депресії (хоча й є близьким до верхньої межі норми), а у пацієнтів з НБ - 58,1 ± 4,6 балів, що відповідає легкій депресії, і наближається до нижньої межі показника помірної депресії (табл. 6.1, рис. 6.1). Розбіжності у показниках пацієнтів з НБ та без НБ статистично значущі (p<0,01).

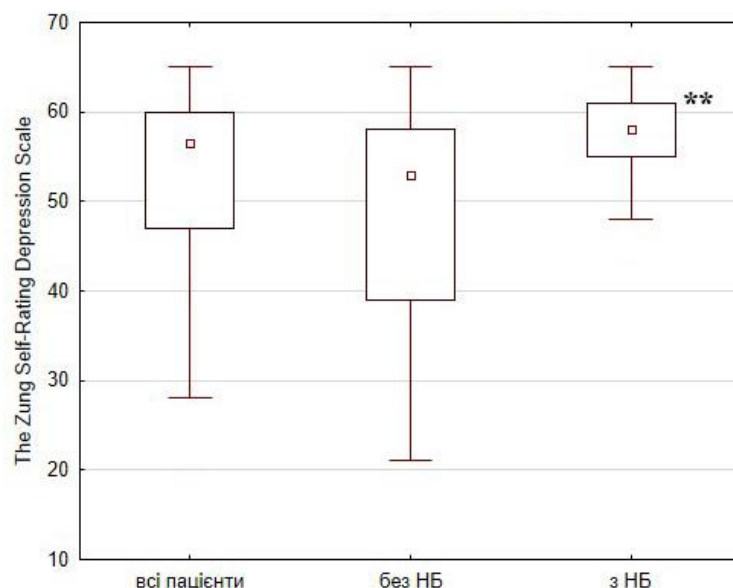


Рис. 6.1. Показники депресії за опитувальником The Zung Self-Rating Depression Scale (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, p<0,01)

При цьому виявлено суттєві відмінності у розподілі пацієнтів на групи за виразністю депресивних проявів в залежності від наявності або відсутності НБ (табл. 6.2, рис. 6.2).

Таблиця 6.2

Розподіл пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю при АС на групи за виразністю депресії

Групи за виразністю депресії	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Відсутність ознак депресії	41	28,9	39	41,5	2	4,2	0,001
Легка депресія	64	45,1	38	40,4	26	54,2	0,084
Помірна депресія	37	26,0	17	18,1	20	41,6	0,027
Всього	142	100,0	94	100,0	48	100,0	

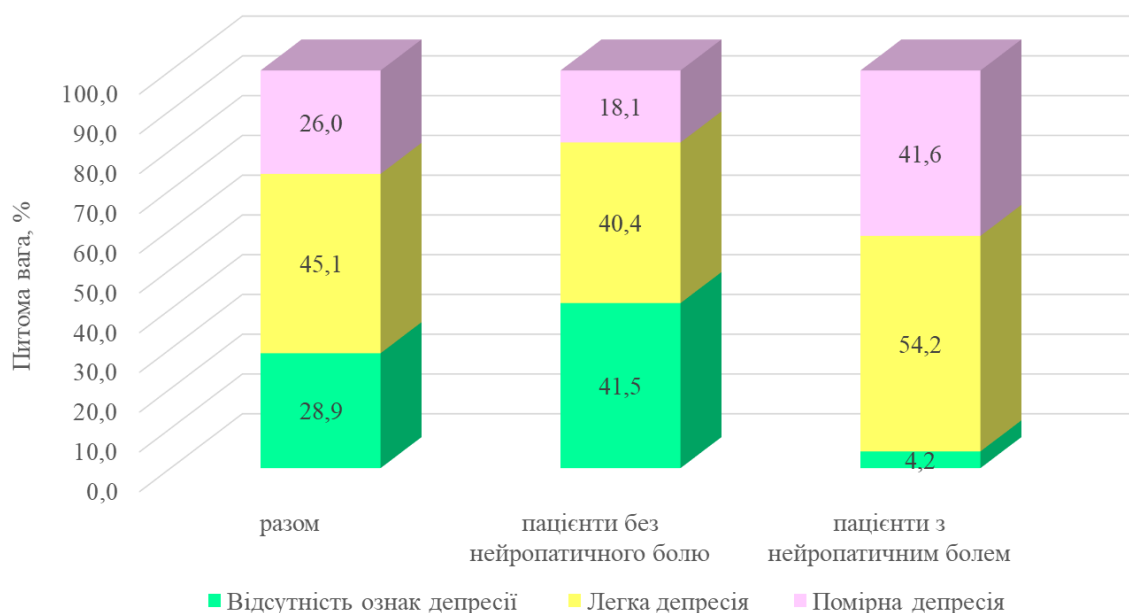


Рис. 6.2. Структура ступенів виразності депресії за опитувальником The Zung Self-Rating Depression Scale у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю

Як видно з табл. 6.2 і рис 6.2, загалом у 28,9 % всіх пацієнтів з АС показники за опитувальником The Zung Self-Rating Depression Scale відповідали відсутності ознак

депресії, у 45,1 % - ознакам легкої депресії, у 26,0 % - помірної депресії. Однак, при цьому більшість пацієнтів без НБ не виявляли ознак депресії (41,5 %), ще у 40,4 % виявлено ознаки легкої депресії, і лише у 18,1 % - помірної, тоді як серед пацієнтів з НБ не виявлено ознак депресії лише у 4,2 %, легка депресія мала місце у 54,2 %, і у 41,6 % обстежених показник відповідав помірній депресії.

Ці дані переконливо свідчать про тісну асоційованість НБ при АС з депресивними проявами.

Важливе місце у картині психопатологічних змін при АС займають прояви тривожності. Нами були вивчені особливості реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності у хворих на АС з наявністю та відсутністю НБ. Кількісні показники тривожності наведені у табл. 6.3 та на рис. 6.3 і 6.4.

Таблиця 6.3

Кількісні показники виразності реактивної та особистісної тривожності за шкалою С. Spilberger (у балах)

Вид тривожності	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НБ (n=94)	Пацієнти з НБ (n=48)	
Реактивна тривожність	47,2 ± 12,2 / 47,5 (38,0–58,0)	45,5 ± 12,7 / 46,5 (33,0–55,0)	50,4 ± 10,5 / 50,0 (42,0–59,5)	0,035
Особистісна тривожність	45,5 ± 10,1 / 44,0 (40,0–55,0)	43,7 ± 10,6 / 44,0 (35,0–54,0)	49,0 ± 8,2 / 47,5 (43,0–56,0)	0,020

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

Середнє значення показника реактивної тривожності у всіх обстежених пацієнтів склало $47,2 \pm 12,2$ балів при граничному значенні високого рівня тривожності у 45 балів. При цьому слід зазначити, що й пацієнти без НБ виявили достатньо високі рівні тривожності: середнє значення показника у них склало $45,5 \pm 12,7$ балів, що свідчить про суттєвий психотравмуючий вплив АС і вагому індивідуальну значущість стресу захворювання для пацієнтів. Очевидно, що НБ істотно посилює стрес при АС, що проявляється значуще ($p < 0,05$) вищими

показниками реактивної тривожності у пацієнтів з НБ: $50,4 \pm 10,5$ балів. Це дозволяє нам розглядати НБ як додатковий несприятливий чинник впливу на психоемоційну сферу пацієнтів.

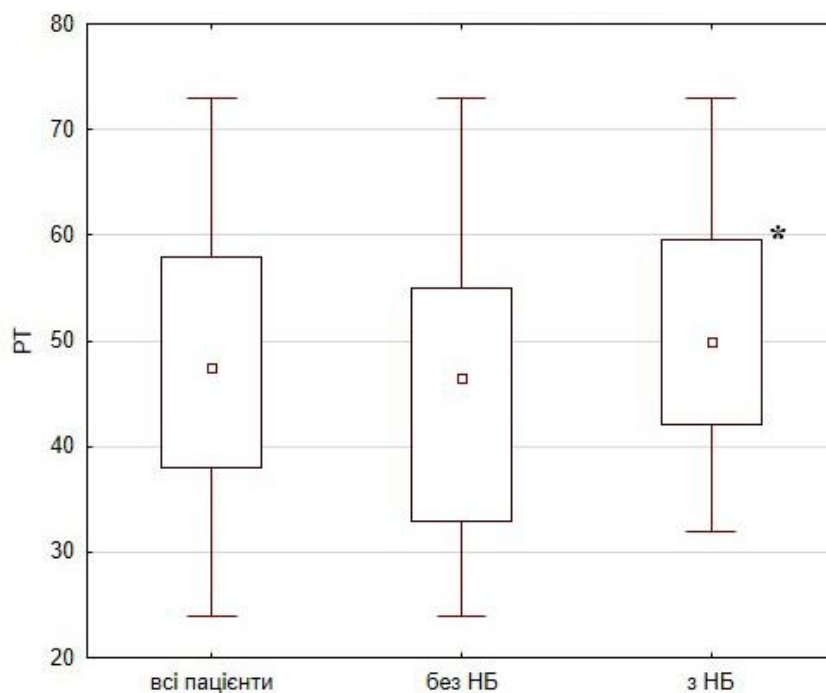


Рис. 6.3. Показники реактивної тривожності за шкалою С. Spilberger (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

При аналізі ОТ було виявлено, що показники її у групі пацієнтів без НБ відповідають середньому рівню ($43,7 \pm 10,6$ балів), тоді як у пацієнтів з НБ – високому рівню ($49,0 \pm 8,2$ балів); розбіжності між групами статистично значущі ($p < 0,05$). Середнє значення показника ОТ у всіх пацієнтів з АС склало $45,5 \pm 10,1$ балів, що незначно (на 0,5 балів) перевищує межу високого рівня. ОТ як стійка характеристика особистості, у хворих на АС відображує насамперед формування патохарактерологічних рис внаслідок тривалого соматогенного впливу, що проявляються у тривожному очікуванні негативних наслідків хвороби, обмеження працездатності, здатності до самообслуговування, а у пацієнтів з НБ – також додаткового хронічного больового подразнення.

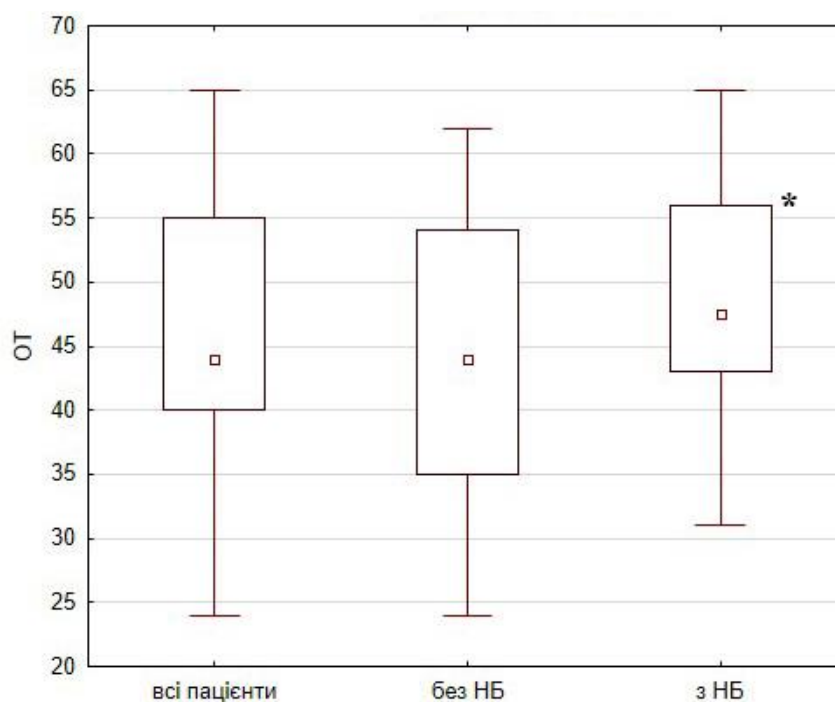


Рис. 6.4. Показники особистісної тривожності за шкалою С. Spilberger (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Аналіз розподілу досліджених пацієнтів на групи в залежності від рівня РТ підтвердив описані вище тенденції (табл. 6.4, рис. 6.5).

Таблиця 6.4

Розподіл пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю при АС на групи за рівнем реактивної тривожності

Рівень реактивної тривожності	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Низький	14	9,9	13	13,8	1	2,1	0,020
Середній	49	34,5	34	36,2	15	31,3	0,348
Високий	79	55,6	47	50,0	32	66,6	0,043
Всього	142	100,0	94	100,0	48	100,0	

Як видно з табл. 6.4 і рис. 6.5, низький рівень РТ у пацієнтів з НБ виявлений лише в одиничному випадку, тоді як серед пацієнтів без НБ таких 13,8 % ($p < 0,05$); питома вага пацієнтів з середнім рівнем РТ в обох групах приблизно однакова – 31,3 % проти 36,2 % відповідно ($p > 0,05$), а от пацієнтів з високим рівнем РТ значуще більше серед тих, у кого наявний НКБ – 66,6 % проти 50,0 % ($p < 0,05$).

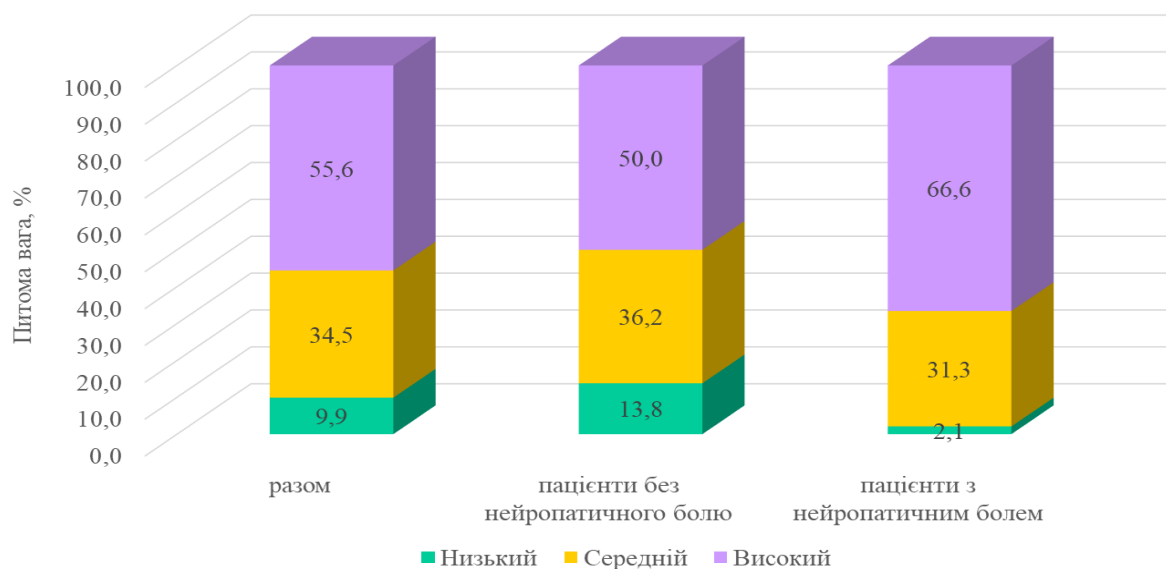


Рис. 6.5 Структура ступенів реактивної тривожності за шкалою С. Spilberger у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю

Аналогічні закономірності виявлені й при аналізі ОТ (табл. 6.5, рис. 6.6).

Таблиця 6.5

Розподіл пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю при АС на групи за рівнем особистісної тривожності

Рівень особистісної тривожності	Усі пацієнти (n=142)		Пацієнти без НКБ (n=94)		Пацієнти з НКБ (n=48)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Низький	22	15,5	19	20,2	3	6,3	0,022
Середній	57	40,1	39	41,5	18	37,5	0,392
Високий	63	44,4	36	38,3	27	56,2	0,032
Всього	142	100,0	94	100,0	48	100,0	

Пацієнтів з низькими рівнями ОТ було значуще більше серед тих, у кого був відсутній НКБ – 20,2 % проти 6,3 % ($p < 0,05$), питома вага пацієнтів з середніми рівнями ОТ в обох групах значуще не відрізнялася – відповідно 41,5 % і 37,5 % ($p > 0,05$), а пацієнти з високими рівнями ОТ значуще частіше виявлялися у групі з наявністю НБ – 56,2 % проти 38,3 % ($p < 0,05$).

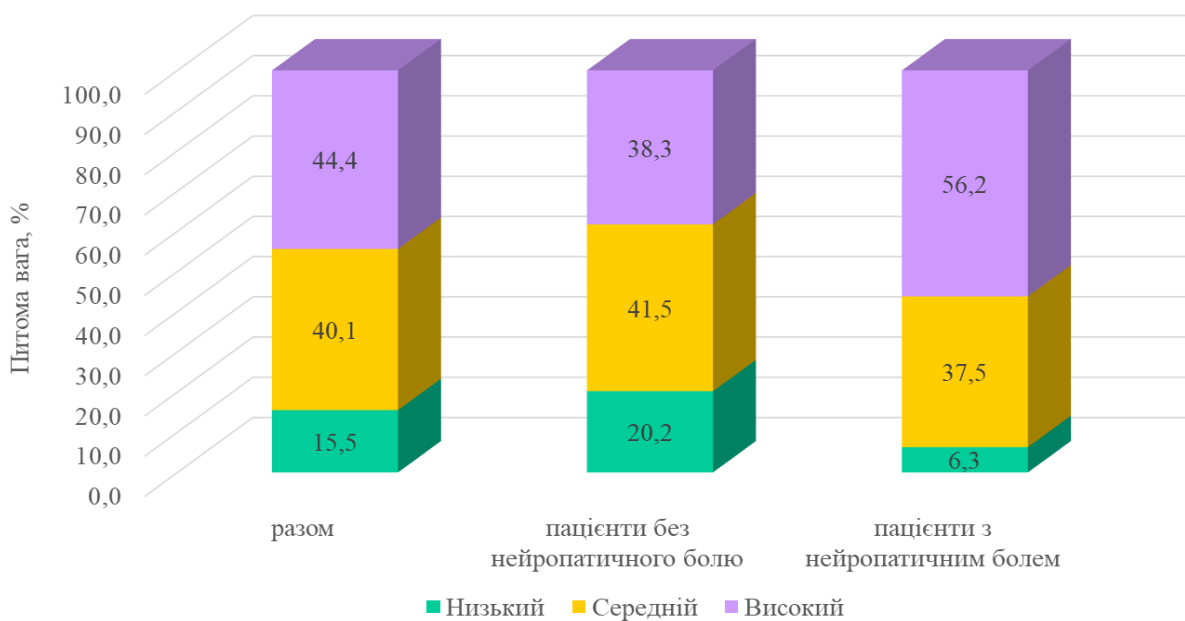


Рис. 6.6 Структура ступенів особистісної тривожності за шкалою С. Spilberger у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю

Підвищені рівні ОТ у пацієнтів з НБ свідчать про негативний вплив больового компонента на формування стійких змін характеру, хронізації несприятливих психологічних реакцій та посилення взаємного впливу соматичної і психічної складових у клінічній картині АС. Наявність таких стійких патохарактерологічних рис є важливим аргументом, що обґрунтовує доцільність введення до комплексу лікувально-реабілітаційних заходів при АС з НКБ психофармакологічної корекції. Така корекція діє не лише на психічний стан пацієнта, а й через систему соматопсихічних та психосоматичних взаємозв'язків – на загальний стан здоров'я, збільшуючи терапевтичний потенціал і сприяючи кращим результатам комплексного лікування.

6.2. Деякі особливості когнітивного функціонування пацієнтів з нейропатичним компонентом больового синдрому при анкілозивному спондиліті

Когнітивна сфера є важливою складовою психічного функціонування індивіда. Соматичні захворювання часто супроводжуються когнітивними порушеннями внаслідок гіпоксії головного мозку, інтоксикації та больового синдрому, що супроводжуються зниженням уваги, здатності до запам'ятовування, порушеннями виконавчої функції.

Водночас, повноцінне дослідження когнітивних порушень функції вимагає складного методологічного забезпечення і тривалого часу на виконання обстежуваним відповідних тестів, що не входило у завдання нашого дослідження. Однак, ми вважали необхідним вивчити стан когнітивної сфери і дати базову характеристику когнітивних змін як важливої складової комплексу психопатологічних трансформацій, асоційованих з НКБ при АС. Для цього нами було вивчено стан когнітивної функції за допомогою Mini-Mental State Examination (MMSE), що дозволило виявити певні зміни у когнітивній сфері (табл. 6.6, рис. 6.7).

Таблиця 6.6

Показники оцінки психічного статусу за шкалою MMSE у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			P
	Усі пацієнти (n=142)	Пацієнти без НКБ (n=94)	Пацієнти з НКБ (n=48)	
MMSE	27,46 \pm 1,77 / 27,0 (26,0–28,0)	28,06 \pm 1,64 / 28,0 (27,0–29,0)	26,29 \pm 1,39 / 27,0 (26,0–27,0)	0,002

Примітки. M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

Загалом, пацієнти з АС виявили ознаки помірних когнітивних порушень, при цьому середній показник був близьким до нижньої межі легких когнітивних порушень: 27,46 \pm 1,77 балів. Водночас, виявлено суттєві відмінності між пацієнтами з наявністю та відсутністю НБ. Так, якщо у пацієнтів без НБ показник за шкалою

MMSE відповідав легким когнітивним порушенням, близьким до нижньої межі норми: $28,06 \pm 1,64$ балів, то у пацієнтів з НБ показник відповідав ознакам помірних когнітивних порушень: $26,29 \pm 1,39$ балів. Розбіжності між групами статистично значущі ($p < 0,01$).

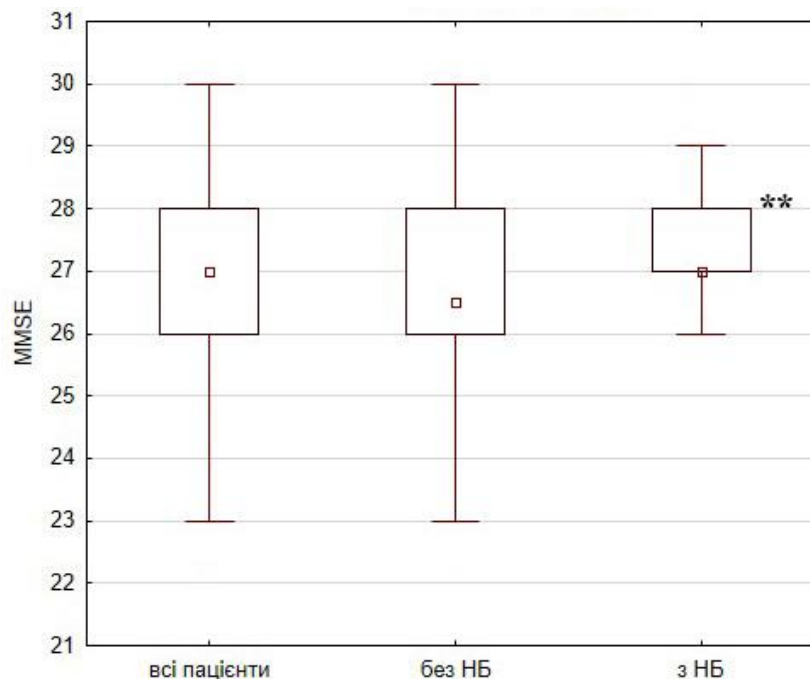


Рис. 6.7. Показники за MMSE (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Наявність легких когнітивних порушень у пацієнтів з АС без наявності НБ може бути пояснене насамперед впливом депресивної симптоматики, що супроводжується погіршенням здатності до концентрації уваги та труднощами запам'ятовування та відтворення інформації, а також високим рівнем тривоги, що також утруднює когнітивне функціонування. Водночас, слід зауважити, що майже половину (48,9 %) серед хворих без НБ склали пацієнти з відсутністю когнітивних порушень, ще у 17,0 % було виявлено ознаки легких когнітивних порушень, і лише у 34,1 % пацієнтів були наявні ознаки помірних когнітивних розладів.

Натомість, серед пацієнтів з наявністю НБ лише у одного пацієнта (2,1 %) не було виявлено ознак когнітивних порушень, ще у 16,7 % виявлено ознаки легких

когнітивних порушень, у 70,8 % - помірних когнітивних порушень, і у 10,4 % були виявлені ознаки виражених когнітивних порушень. На нашу думку, негативний вплив НБ на когнітивне функціонування реалізується як через пряму дію больового подразнення, що різко погіршує концентрацію уваги, знижує здатність до запам'ятовування та відтворення інформації, погіршує виконавчі функції, так і опосередковано, через більш виражені афективні порушення, насамперед, депресивні та тривожні. Синергічний вплив цих несприятливих факторів посилює когнітивні розлади і погіршує загальний стан психічного функціонування пацієнтів з НБ при АС.

Таким чином, одержані нами дані дають підстави говорити про комплексний несприятливий вплив НКБ при АС на стан психоемоційної сфери пацієнтів і про загальне погіршення їх психічного функціонування.

6.3. Кореляційні зв'язки між активністю АС (BASDAI), показниками функціональних розладів (BASMI, BASFI, маркерами нейропатичного больового синдрому (LANSS, DN4) та психопатологічною симптоматикою

У попередніх підрозділах наведено дані, які підтверджують наявність у хворих на АС з НКБ виразних змін у психоемоційній сфері. Водночас, для розуміння патогенетичних зв'язків та розробки адресних лікувально-реабілітаційних заходів для пацієнтів з НКБ при АС надзвичайно важливою є кількісна оцінка зв'язку між клініко-феноменологічними факторами, індикаторами яких є показники функціональних порушень та активності АС і виразності НКБ, з одного боку, і показниками виразності різної психопатологічної симптоматики. Використання сучасних методів статистико-математичного аналізу дозволило нам з високою достовірністю визначити особливості кореляційних зв'язків між цими факторами та дати їм кількісну оцінку.

Як видно з табл. 6.7, існує значущий прямий кореляційний зв'язок між станом функціональних порушень і активності процесу та виразністю психопатологічної симптоматики. Зв'язок прямий (при зростанні показників за шкалами BASDAI, BASMI та BASFI зростають показники виразності психопатологічної симптоматики).

Таблиця 6.7

Кореляційні зв'язки між показниками активності процесу, функціональними розладами, маркерами НКБ та індикаторами психопатологічного стану пацієнтів

Показник	Показники кореляційного зв'язку за шкалами									
	BASDAI		BASMI		BASFI		LANSS		DN4	
	r_s	p	r_s	p	r_s	P	r_s	p	r_s	p
Опитувальник The Zung Self-Rating Depression Scale										
Показник за The Zung Self-Rating Depression Scale	0,382	0,001	0,169	0,044	0,317	0,001	0,505	0,001	0,474	0,001
Шкали особистісної та реактивної тривожності за шкалою C.Spilberger										
Показник особистісної тривожності	0,155	0,066	0,144	0,087	0,158	0,060	0,285	0,001	0,316	0,001
Показник реактивної тривожності	0,126	0,135	0,081	0,340	0,080	0,346	0,244	0,003	0,299	0,001

Примітки. Наведено коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r_s) та показники статистичної значущості кореляцій (p)

Найбільш тісний кореляційний зв'язок з активністю процесу виявлений щодо показників депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale (кореляційний зв'язок переважно помірної сили), менш тісний – з показниками РТ і ОТ за шкалою С.Spilberger (кореляційний зв'язок слабкий).

Одержані дані свідчать про наявність значущого зв'язку активності АС та виразності функціональних порушень з психопатологічною симптоматикою тривожно-депресивного спектру. Водночас, сила кореляційного зв'язку за більшістю показників слабка або помірна, що свідчить про складний поліфакторний характер цих зв'язків, і про те, що активність процесу та виразність функціональних порушень є одним з багатьох значущих чинників, що впливають на порушення у психічній сфері хворих на АС.

Натомість, виразність нейропатичного болю виявила набагато тісніші кореляції з несприятливими змінами у психоемоційній сфері. Так, показники за шкалами LANSS та DN4 значуще корелювали з показником депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale (зв'язок помірної сили), та показниками реактивної та особистісної тривожності за шкалами С.Spilberger (зв'язок від слабкого до помірною).

Ці дані свідчать про те, що НБ має більший вплив на виникнення психопатологічних проявів при АС, ніж активність АС і стан функціональних порушень. Це підтверджує і доповнює дані щодо більшої виразності психопатологічних проявів у пацієнтів з НБ, і дозволяє нам обґрунтувати доцільність застосування антидепресивних психофармакологічних засобів у комплексному лікуванні хворих на АС з НКБ.

Висновки до розділу 6

Дослідження стану психоемоційної сфери хворих на АС з наявністю та відсутністю НКБ дозволило встановити, що основу психопатологічних реакцій при АС складають афективні прояви, насамперед, депресивні та тривожні. Ці прояви слід розглядати як закономірну психологічну реакцію на болісні соматичні відчуття, обмеження працездатності і здатності до самообслуговування тощо.

Виявлено, що значення показника депресії за опитувальником The Zung Self-Rating Depression Scale у всіх пацієнтів з АС відповідає легкій депресії, у пацієнтів без НБ – відсутності ознак депресії, а у пацієнтів з НБ – легкій, близькій до помірної, депресії. Серед пацієнтів без НБ більшість складають особи без ознак депресії, тоді як серед хворих з НБ – пацієнти з легкою та помірною депресією.

Встановлено, що пацієнтам з АС притаманний високий рівень РТ, причому високі рівні РТ були характерними і для пацієнтів з відсутністю НБ, але у пацієнтів з НБ показники РТ були значуще вищими.

Виявлено, що показники ОТ у групі пацієнтів без НБ відповідають середньому рівню, тоді як у пацієнтів з НБ – високому рівню, при цьому середнє значення показника ОТ у всіх пацієнтів з АС незначно перевищує межу високого рівня.

Встановлено наявність у пацієнтів з АС ознак помірних когнітивних порушень, при цьому у пацієнтів без НБ показник за шкалою MMSE відповідав легким когнітивним порушенням, близьким до нижньої межі норми, а у пацієнтів з НБ – ознакам помірних когнітивних порушень.

Кореляційний аналіз дозволив встановити наявність значущого зв'язку переважно слабкої та помірної сили між станом функціональних порушень і активності анкілозивного процесу та виразністю психопатологічної симптоматики тривожно-депресивного спектру.

Встановлено, що виразність нейропатичного болю значуще корелює з несприятливими змінами у психоемоційній сфері, що дозволяє зробити висновок про те, що НБ має більший вплив на виникнення психопатологічних проявів при АС, ніж активність АС і стан функціональних порушень. Виявлені закономірності слід враховувати при розробці лікувально-реабілітаційних заходів для хворих на АС з наявністю НКБ.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Кедик І.О. Нейропатичний біль при анкілозивному спондиліті та особливості психопатологічного реагування // Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. № 6. С. 89-94.

2. Кедик І.О., Станіславчук М.А. Нейропатичний біль та психоемоційні розлади у хворих на анкілозивний спондиліт: Матеріали науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022) // Український ревматологічний журнал. 2022. № 3(89). С. 5-6.

3. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Cognitive dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: association with neuropathic pain. The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) // Journal of Clinical Rheumatology. Rio de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023. 29 (Suppl 1). P. 100-101.

РОЗДІЛ 7

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СОЦІАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ З
АНКІЛОЗИВНИМ СПОНДИЛИТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ
НЕЙРОПАТИЧНОГО КОМПОНЕНТУ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Якість життя (ЯЖ) сьогодні розглядається як глобальний індикатор біопсихосоціального функціонування індивіда, який об'єднує три ключові вектори – біологічний, що включає фізичне здоров'я і благополуччя, відсутність соматичних захворювань, здатність до професійної діяльності та самообслуговування; психологічний, що включає відсутність психічних розладів і психологічних проблем, емоційний комфорт і ефективне когнітивне функціонування; та соціальний, що визначає соціальну реалізацію та функціонування індивіда у соціумі, що загалом, у логіці визначення ВООЗ здоров'я як стану фізичного, психологічного та соціального благополуччя робить ЯЖ ключовим індикатором здоров'я. При цьому ЯЖ у контексті охорони здоров'я дозволяє оцінити не лише рівень здоров'я окремих людей, а й певних груп та популяції в цілому; останнє дає можливість визначати ефективність лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів та ефективність системи охорони здоров'я в цілому. Тому останніми десятиліттями ЯЖ розглядається не в якості допоміжного показника на противагу «об'єктивним» показникам, а як рівноправний, важливий і обов'язковий при використанні у комплексній оцінці стану здоров'я людини показник, що відображує різні аспекти функціонування індивіда. Тому дослідження ЯЖ у внутрішній медицині загалом і у ревматології зокрема має важливе наукове і практичне значення.

АС як важка хвороба з високим ризиком інвалідизації безумовно справляє негативний вплив на ЯЖ пацієнтів. У попередніх розділах було наведено результати оцінки впливу АС на фізичний та психоемоційний стан пацієнтів. Виходячи з важливого значення ЯЖ у визначенні стану здоров'я хворих на АС, нами було досліджено особливості ЯЖ та соціального функціонування пацієнтів з наявністю та відсутністю НКБ.

7.1. Якість життя хворих на АС залежно від наявності нейропатичного компонента больового синдрому

Дослідження особливостей ЯЖ, пов'язаної із захворюванням на АС за допомогою опитувальника ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) виявило в цілому невисокий рівень ЯЖ. Показник за ASQoL у всіх пацієнтів склав $9,3 \pm 4,4$ балів (табл. 7.1, рис. 7.1).

Таблиця 7.1

Показники якості життя за опитувальником ASQoL у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти	Пацієнти без нейропатичного болю	Пацієнти з нейропатичним болем	
Показник за ASQoL	$9,3 \pm 4,4 / 8,5$ (6,0–13,0)	$7,9 \pm 3,8 / 7,0$ (5,0–12,0)	$12,0 \pm 4,2 / 12,5$ (9,5–15,0)	0,001

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, $Q_{25}-Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей.

У пацієнтів з наявністю НКБ показник ЯЖ за опитувальником ASQoL виявився значуще вищими у порівнянні з пацієнтами без НКБ, що свідчить про гірший рівень ЯЖ: $12,0 \pm 4,2$ балів проти $7,9 \pm 3,8$ балів відповідно ($p < 0,01$).

Дослідження якості життя за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. також виявило низький рівень ЯЖ та соціального функціонування хворих на АС у більшості ключових сфер. При цьому пацієнтами з наявністю НКБ були притаманні гірші показники ЯЖ та соціального функціонування (табл. 7.2).

Так, середнє значення показника за сферою фізичного благополуччя, що відображує соматичний дискомфорт і наявність неприємних соматичних відчуттів (болю, обмеження рухів тощо) у всіх хворих на АС склало $4,91 \pm 2,00$ балів; у пацієнтів з НКБ показник ЯЖ за цією сферою був значуще нижчим, ніж у пацієнтів без НКБ: $4,40 \pm 1,87$ балів проти $5,17 \pm 2,02$ балів ($p < 0,05$) (рис. 7.2).

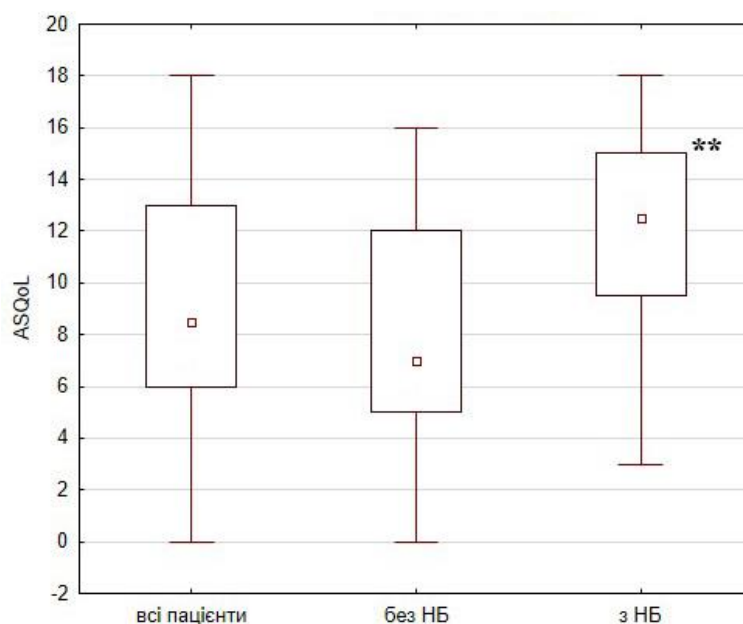


Рис. 7.1. Показники якості життя за опитувальником ASQoL (у балах) у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Показник за сферою психологічного (емоційного) благополуччя, що включає почуття емоційного і психологічного комфорту, відсутності психологічних проблем, депресії, тривоги тощо, у хворих на АС також виявився низьким: $4,09 \pm 1,38$ балів, причому у пацієнтів з НКБ він був значуще нижчим у порівнянні з пацієнтами без НКБ: $3,67 \pm 1,19$ балів проти $4,31 \pm 1,43$ балів ($p < 0,01$) (рис. 7.2).

Хворим на АС були притаманні невисокі показники за сферою самообслуговування і незалежності дій, що включає здатність до виконання повсякденних життєвих завдань і прийняття індивідом власних рішень: у всіх хворих на АС середнє значення показника склало $5,93 \pm 1,93$ балів; у пацієнтів з НКБ показник був значуще нижчим: $5,42 \pm 1,90$ балів проти $6,19 \pm 1,90$ балів ($p < 0,05$) (рис. 7.2).

Також було виявлено невисокі показники за сферою працездатності, яка оцінює можливість виконувати робочі, шкільні чи домашні обов'язки: у всіх хворих на АС $5,27 \pm 2,22$ балів; у пацієнтів з НКБ значуще гірше, ніж у пацієнтів без НКБ: $4,58 \pm 2,09$ балів проти $5,62 \pm 2,22$ балів ($p < 0,01$) (рис. 7.2).

Таблиця 7.2

Показники якості життя за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (у балах)

Показник	Значення показника, М ± СВ / Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)			р
	Усі пацієнти	Пацієнти без НКБ	Пацієнти з НКБ	
Фізичне благополуччя	4,91 ± 2,00 / 5,00 (3,00–7,00)	5,17 ± 2,02 / 5,00 (4,00–7,00)	4,40 ± 1,87 / 5,00 (3,00–6,00)	0,031
Психологічне (емоційне) благополуччя	4,09 ± 1,38 / 4,00 (3,00–5,00)	4,31 ± 1,43 / 4,00 (3,00–5,00)	3,67 ± 1,19 / 4,00 (3,00–4,50)	0,006
Самообслуговування і незалежність дій	5,93 ± 1,93 / 6,50 (4,00–7,00)	6,19 ± 1,90 / 7,00 (5,00–8,00)	5,42 ± 1,90 / 6,00 (4,00–7,00)	0,018
Працездатність	5,27 ± 2,22 / 5,00 (4,00–6,00)	5,62 ± 2,22 / 6,00 (5,00–7,00)	4,58 ± 2,09 / 4,00 (4,00–6,00)	0,001
Міжособистісна взаємодія	6,62 ± 1,90 / 7,00 (6,00–8,00)	6,90 ± 1,89 / 7,00 (6,00–8,00)	6,06 ± 1,80 / 6,00 (5,00–7,00)	0,003
Соціо-емоційна підтримка	7,43 ± 2,42 / 8,00 (6,00–10,00)	7,57 ± 2,44 / 8,50 (6,00–10,00)	7,15 ± 2,38 / 8,00 (5,50–9,00)	0,228
Громадська і службова підтримка	8,82 ± 1,54 / 10,00 (8,00–10,00)	8,96 ± 1,44 / 10,00 (8,00–10,00)	8,54 ± 1,70 / 9,00 (7,00–10,00)	0,192
Особистісна реалізація	6,29 ± 2,07 / 6,00 (5,00–8,00)	6,61 ± 2,02 / 7,00 (6,00–8,00)	5,67 ± 2,06 / 6,00 (5,00–7,50)	0,007
Духовна реалізація	7,70 ± 1,82 / 8,00 (6,00–9,00)	7,91 ± 1,57 / 8,00 (7,00–9,00)	7,29 ± 2,19 / 8,00 (6,00–9,00)	0,130
Загальне сприйняття життя	4,25 ± 1,69 / 4,00 (3,00–5,00)	4,45 ± 1,82 / 5,00 (3,00–6,00)	3,88 ± 1,31 / 4,00 (3,00–5,00)	0,016
Суб'єктивне благополуччя/задоволеність	13,25 ± 4,58 / 14,00 (10,00–17,00)	13,93 ± 4,81 / 15,00 (10,00–18,00)	11,94 ± 3,82 / 12,50 (9,00–15,00)	0,009
Виконання соціальних ролей	24,11 ± 7,04 / 26,00 (19,00–30,00)	25,32 ± 6,84 / 27,00 (21,00–31,00)	21,73 ± 6,89 / 23,00 (17,50–27,00)	0,003
Зовнішні життєві умови	23,95 ± 5,05 / 25,00 (20,00–28,00)	24,45 ± 4,73 / 26,00 (22,00–28,00)	22,98 ± 5,56 / 24,50 (19,50–26,50)	0,135
Показник якості життя	6,13 ± 1,55 / 6,50 (4,90–7,30)	6,37 ± 1,52 / 6,85 (5,50–7,70)	5,66 ± 1,51 / 6,25 (4,70–6,90)	0,004

Примітки. М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q₂₅–Q₇₅ – інтерквартильний діапазон; р – статистична значущість розбіжностей.

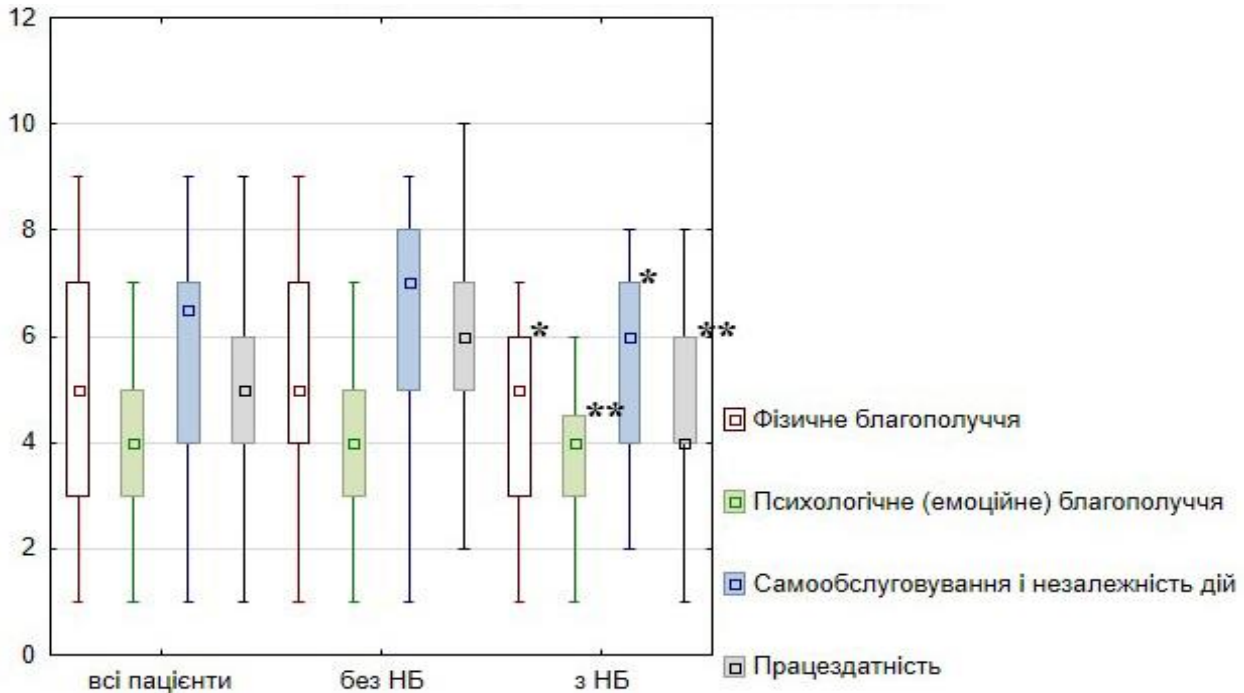


Рис. 7.2. Показники якості життя у сферах фізичного благополуччя, психологічного (емоційного) благополуччя, самообслуговування і незалежності дій та працездатності у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Менш виражені відмінності між пацієнтами з наявністю та відсутністю НКБ виявлені за сферами ЯЖ, що оцінюють вплив зовнішніх умов.

У сфері міжособистісної взаємодії, що оцінює можливість індивіда створювати і підтримувати гарні відносини з родиною, друзями, соціальними групами, хворі на АС продемонстрували більш високі показники: в цілому $6,62 \pm 1,90$ балів; у пацієнтів з НКБ значуще нижче, ніж у пацієнтів без НКБ: $6,06 \pm 1,80$ балів проти $6,90 \pm 1,89$ балів ($p < 0,01$) (рис. 7.3).

У хворих на АС виявлено достатньо високі показники за сферою соціо-емоційної підтримки, яка передбачає контакти з людьми, яким індивід довіряє, і які можуть надати допомогу і необхідну емоційну підтримку: $7,43 \pm 2,42$ балів, при цьому розбіжності у показниках за цією сферою між хворими з наявністю та відсутністю

НКБ статистично незначущі: $7,15 \pm 2,38$ балів проти $7,57 \pm 2,44$ балів ($p > 0,05$) (рис. 7.3).

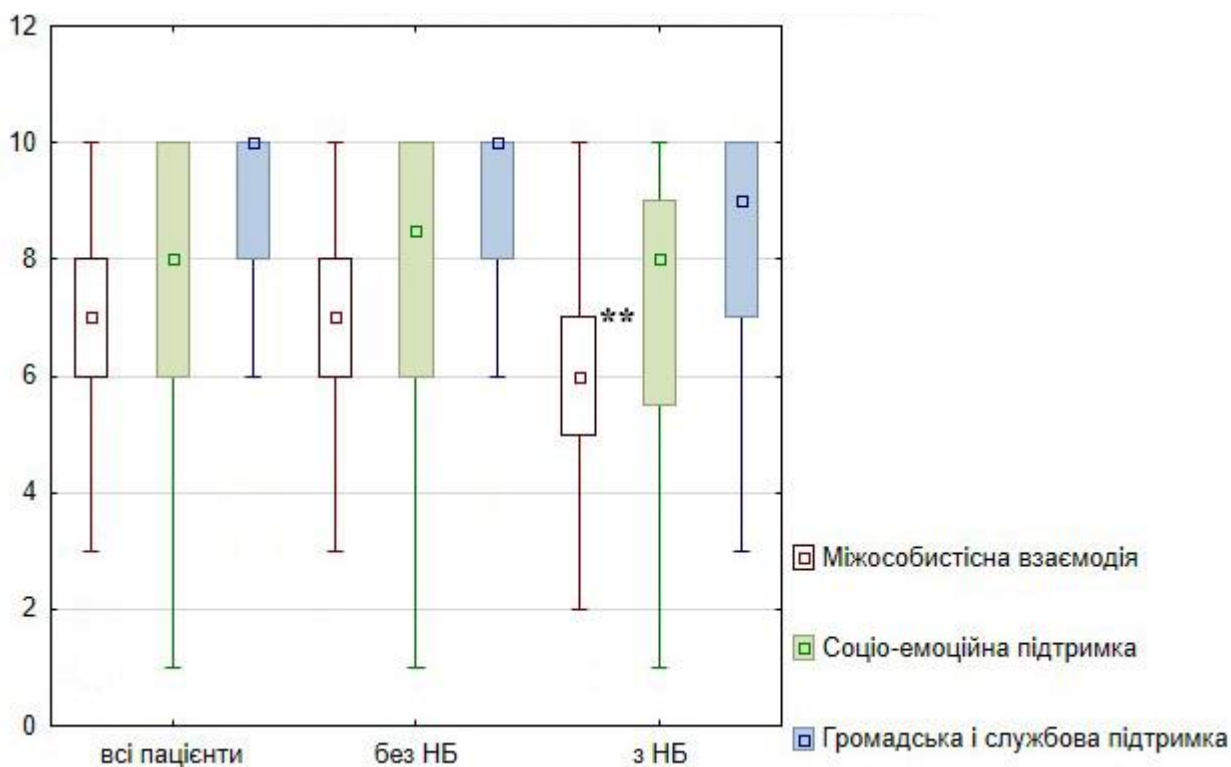


Рис. 7.3. Показники якості життя у сферах міжособистісної взаємодії, соціо-емоційної підтримки, громадської і службової підтримки у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Аналогічно, у хворих на АС виявлено високі показники за сферою громадської і службової підтримки, що включає приємних і безпечних сусідів, доступ до інформаційних, фінансових, ресурсів тощо: у всіх пацієнтів $8,82 \pm 1,54$ балів, у пацієнтів з наявністю НКБ незначуще нижче, ніж у пацієнтів без НКБ: $8,54 \pm 1,70$ балів проти $8,96 \pm 1,44$ балів ($p > 0,05$) (рис. 7.3).

Дещо нижчі показники були виявлені у сфері особистісної реалізації, яка відображує відчуття психологічної рівноваги, одержання задоволення від кохання, власної солідарності, мистецтва тощо: $6,29 \pm 2,07$ балів; у пацієнтів з НКБ показники

за цією сферою значуще гірші: $5,67 \pm 2,06$ балів проти $6,61 \pm 2,02$ балів ($p < 0,01$) (рис. 7.4).

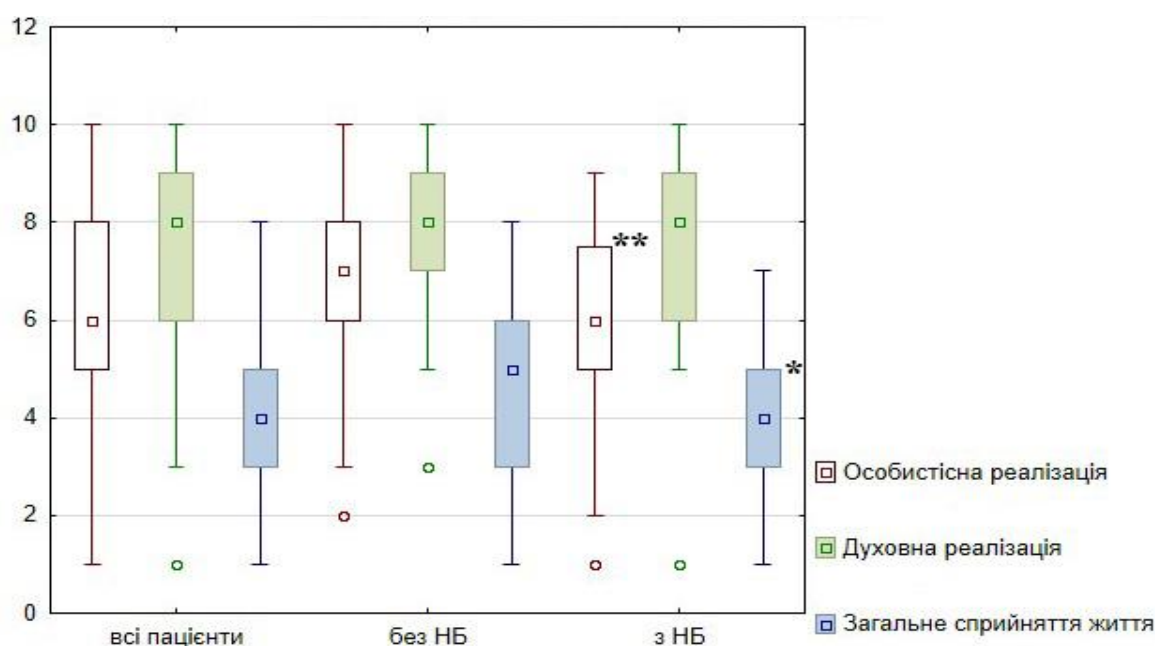


Рис. 7.4. Показники якості життя у сферах особистісної реалізації, духовної реалізації та загального сприйняття життя у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Показник за сферою духовної реалізації, яка включає почуття віри, релігійність та нематеріальну сферу життя, у хворих на АС виявився доволі високим: $7,70 \pm 1,82$ балів, при цьому у хворих з НКБ та без НКБ він значуще не відрізнявся: $7,29 \pm 2,19$ балів проти $7,91 \pm 1,57$ балів ($p > 0,05$) (рис. 7.4).

Хворим на АС були притаманними низькі показники за сферою загального сприйняття життя, що відображує відчуття задоволеності і щастя у житті взагалі: $4,25 \pm 1,69$ балів, при цьому у хворих з НКБ показник за цією сферою був значуще гірший: $3,88 \pm 1,31$ балів проти $4,45 \pm 1,82$ балів ($p < 0,05$) (рис. 7.4).

У інтегральних сферах ЯЖ, які відображують фізичне та психологічне благополуччя пацієнта, показники у хворих з наявністю НКБ виявилися значуще

гіршими у порівнянні з хворими без НКБ, тоді як у сфері, яка відображує вплив зовнішніх умов, значущих відмінностей не було виявлено.

Так, показник за інтегральною сферою суб'єктивного благополуччя/задоволеності виявився низьким, і у всіх хворих на АС склав $13,25 \pm 4,58$ балів; у пацієнтів з наявністю НКБ значуще нижче, ніж у пацієнтів без НКБ: $11,94 \pm 3,82$ балів проти $13,93 \pm 4,81$ балів ($p < 0,01$) (рис. 7.5).

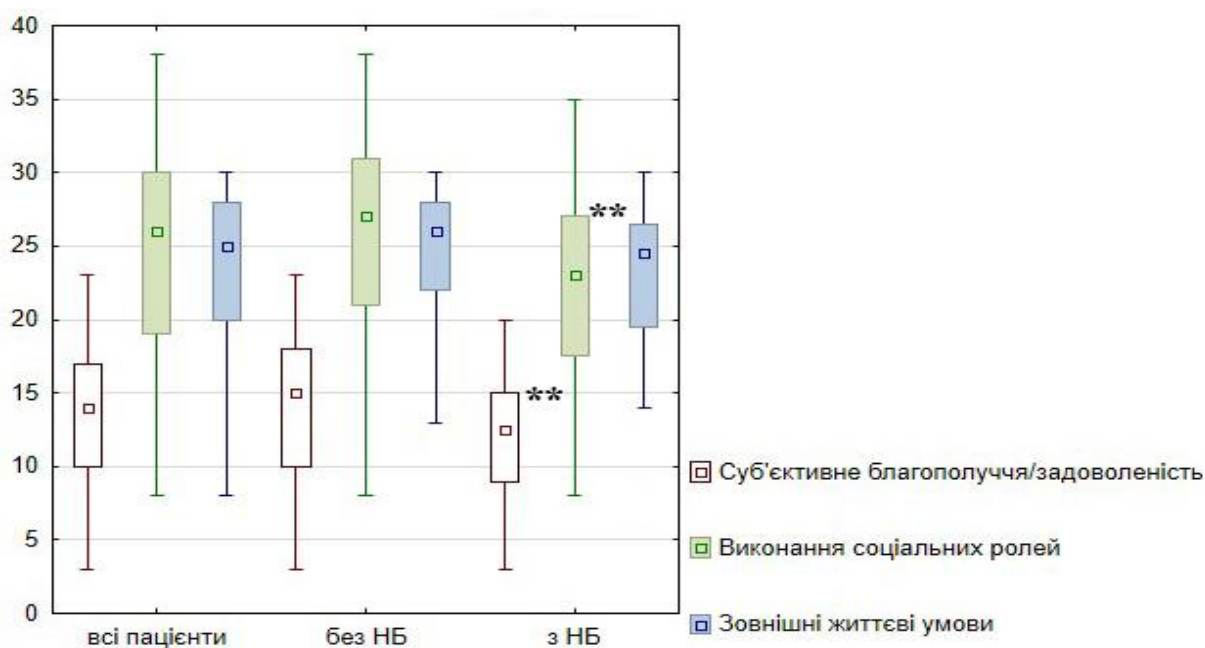


Рис. 7.5. Показники якості життя в інтегральних сферах суб'єктивного благополуччя/задоволеності, виконання соціальних ролей та зовнішніх життєвих умов у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Показник за інтегральною сферою виконання соціальних ролей у всіх хворих на АС склав $24,11 \pm 7,04$ балів; у пацієнтів з НКБ значуще гірше, ніж у пацієнтів без НКБ: $21,73 \pm 6,89$ балів проти $25,32 \pm 6,84$ балів ($p < 0,01$) (рис. 7.5).

Натомість, показник за інтегральною сферою зовнішніх життєвих умов у пацієнтів з НКБ та без НКБ значуще не відрізнявся: $22,98 \pm 5,56$ балів проти $24,45 \pm$

4,73 балів ($p>0,05$). У всіх хворих на АС середнє значення показника за цією сферою склало $23,95 \pm 5,05$ балів (рис. 7.5).

Загальний показник якості життя у хворих на АС був невисоким: $6,13 \pm 1,55$ балів; при цьому у хворих з НКБ – значуще нижчим у порівнянні з хворими без НКБ: $5,66 \pm 1,51$ балів проти $6,37 \pm 1,52$ балів ($p<0,01$) (рис. 7.6).

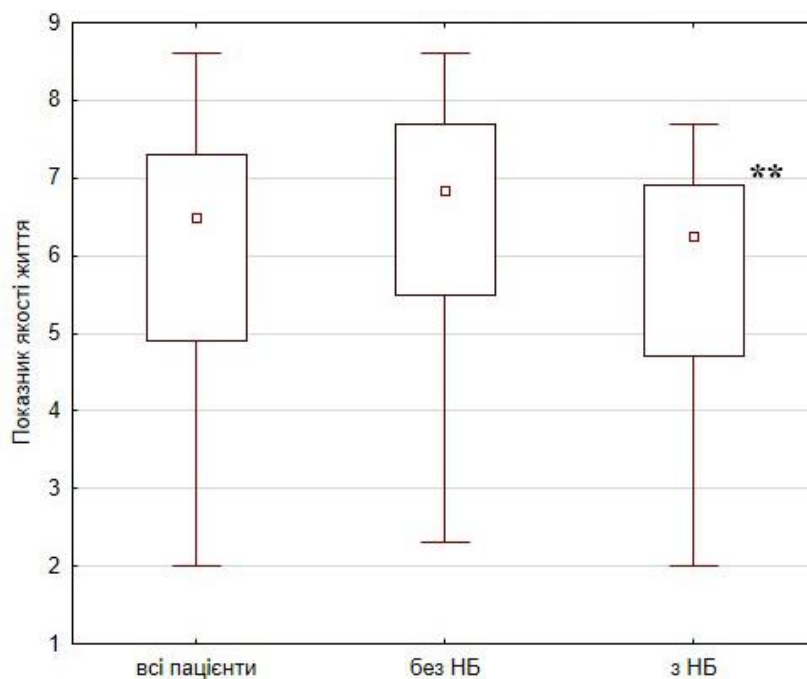


Рис. 7.6. Сумарні показники якості життя у пацієнтів з наявністю та відсутністю нейропатичного болю (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p<0,05$; ** - розбіжності значущі, $p<0,01$)

7.2. Кореляційні зв'язки між активністю АС (BASDAI), показниками функціональних розладів (BASMI, BASFI, маркерами нейропатичного больового синдрому (LANSS, DN4, StEP) та якістю життя

Створення комплексної картини АС неможливе без урахування складних взаємозв'язків між клініко-біологічними, функціональними та соціально-психологічними чинниками. Кількісний аналіз таких зв'язків за допомогою сучасних методів статистико-математичного аналізу надає важливу і об'єктивну інформацію,

яка допомагає встановити закономірності взаємопов'язаності різних ланок патогенезу захворювання та визначити шляхи оптимізації лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів при АС.

Виходячи з цього, нами були проаналізовані кореляційні зв'язки між показниками активності АС, показниками функціональних розладів (BASMI, BASFI, маркерами нейропатичного больового синдрому (LANSS, DN4, StEP) та якістю життя.

Результати кореляційного аналізу між показниками за шкалою ASQoL та показниками активності АС, функціональних розладів і НКБ наведено у табл. 7.3 та рис. 7.7.

Таблиця 7.3

Кореляційні зв'язки між показниками за шкалою ASQoL та показниками активності АС, функціональних розладів і НКБ

Шкала	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
BASDAI	0,602	<0,001
BASMI	0,312	<0,001
BASFI	0,622	<0,001
LANSS	0,546	<0,001
DN4	0,452	<0,001
StEP	0,625	<0,001

Як видно з табл. 7.3 та рис.7.7, показники ЯЖ за шкалою ASQoL виявили значущі кореляції з усіма показниками активності АС, функціональних розладів і НКБ. Найбільш тісні кореляції середньої сили (коефіцієнт кореляції в межах 0,3-0,7) були виявлені для шкал StEP ($r_s=0,625$), BASFI ($r_s=0,622$), BASDAI ($r_s=0,602$), LANSS ($r_s=0,546$), DN4 ($r_s=0,452$) та BASMI ($r_s=0,312$).

Також значущі, хоча й менш тісні, кореляційні зв'язки були виявлені між показниками ЯЖ за шкалою якості життя Mezzich et al. та показниками активності АС, функціональних розладів і НКБ. Результати кореляційного аналізу цих показників наведено у табл. 7.4 та рис. 7.8.

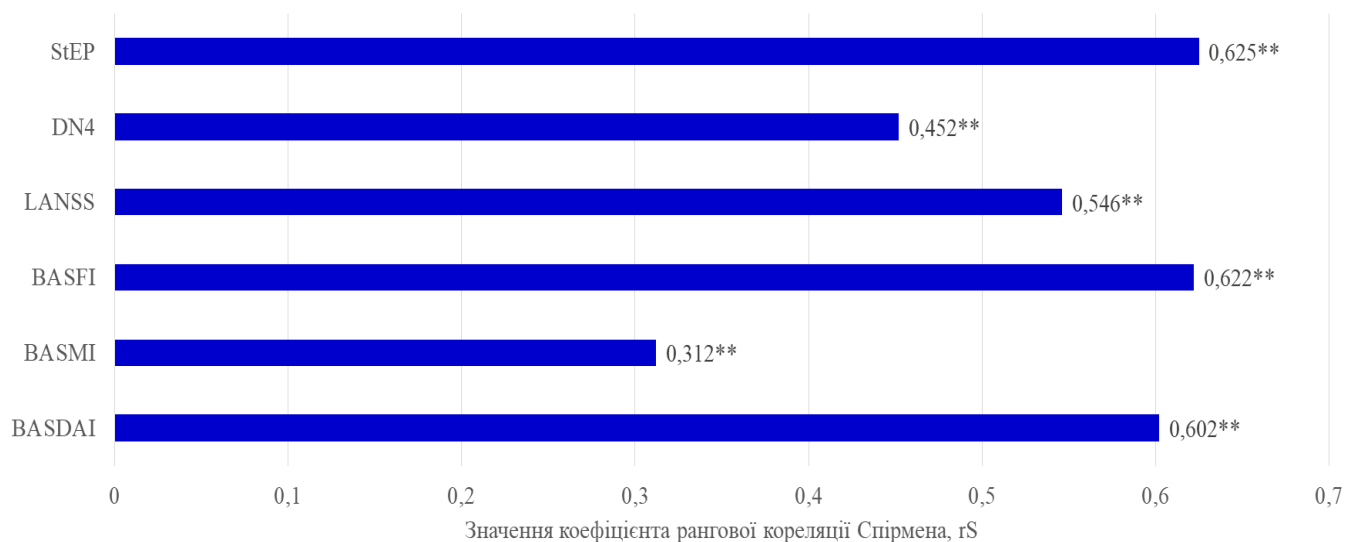


Рис. 7.7. Результати кореляційного аналізу зв'язків між показниками за шкалою ASQoL та показниками функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я і функцій хворих на АС, і визначення НКБ (* - кореляції значущі, $p < 0,05$; ** - кореляції значущі, $p < 0,01$)

Таблиця 7.4

Кореляційні зв'язки між показниками за шкалою якості життя Mezzich et al. та показниками активності АС, функціональних розладів і НКБ

Шкала	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
BASDAI	-0,222	0,008
BASMI	-0,153	0,070
BASFI	-0,181	0,031
LANSS	-0,346	<0,001
DN4	-0,367	<0,001
StEP	-0,281	0,001

Значущі кореляції середньої сили були виявлені для показників за шкалами DN4 ($r_s = -0,367$) і LANSS ($r_s = -0,346$), слабкої сили – для показників за шкалами StEP ($r_s = -0,281$), BASDAI ($r_s = -0,222$), та BASFI ($r_s = -0,181$).

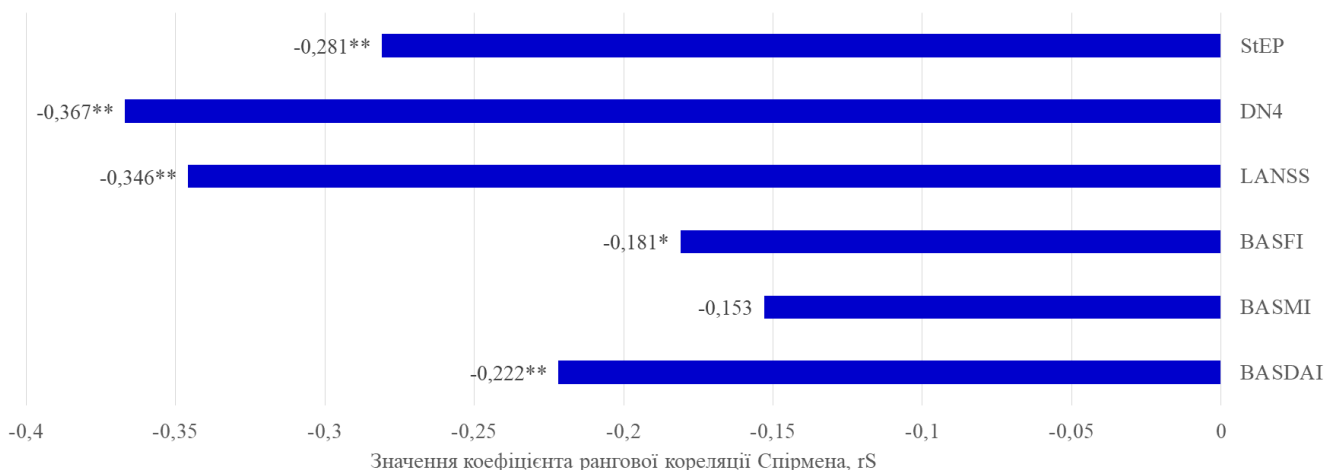


Рис. 7.8. Результати кореляційного аналізу зв'язків між показниками за шкалою якості життя Mezzich et al. та показниками функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я і функцій хворих на АС, і визначення НКБ (* - кореляції значущі, $p < 0,05$; ** - кореляції значущі, $p < 0,01$)

Таким чином, хворим на АС притаманний в цілому невисокий рівень ЯЖ, особливо у сферах, що стосуються фізичного та психологічного функціонування. При цьому хворі з наявністю НКБ виявили більш низькі рівні ЯЖ у ключових сферах.

Висновки до розділу 7

Дослідження ЯЖ у хворих на АС виявило низькі показники ЯЖ у ключових сферах, причому у хворих з наявністю НКБ показники ЯЖ були значуще нижчими у порівнянні з хворими без НКБ.

Дослідження якості життя за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. виявило низький рівень ЯЖ та соціального функціонування хворих на АС у більшості ключових сфер, причому пацієнтами з наявністю НКБ були притаманні гірші показники ЯЖ та соціального функціонування: за сферами фізичного благополуччя, психологічного (емоційного) благополуччя, сферою самообслуговування і незалежності дій, працездатності, міжособистісної взаємодії, особистісної реалізації, загального сприйняття життя. Більш високі показники виявлені за сферою соціо-емоційної підтримки, громадської і службової підтримки і духовної реалізації. У

хворих на АС з наявністю НКБ виявлено значуще гірші показники в інтегральних сферах ЯЖ: суб'єктивного благополуччя/задоволеності, виконання соціальних ролей, незначуще гірші – у сфері зовнішніх життєвих умов. Виявлено невисокий показник ЯЖ у хворих на АС, при цьому у хворих з НКБ він був значуще нижчим у порівнянні з хворими без НКБ.

Показники ЯЖ за шкалою ASQoL виявили значущі кореляції з показниками за шкалами StEP, BASFI, BASDAI, LANSS, DN4 та BASMI. Значущі, менш тісні, кореляційні зв'язки були виявлені між показниками ЯЖ за шкалою якості життя Mezzich et al. та показниками за шкалами DN4 і LANSS, слабкої сили – для показників за шкалами StEP, BASDAI та BASFI.

Виявлені закономірності слід враховувати при розробці лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Кедик І. О., Станіславчук М. А. Оцінка стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому / Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 12-13 листопада 2021 р. С. 240.

2. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Neuropathic pain component and its relationship with quality of life in patients with ankylosing spondylitis Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2022) // Annals of the Rheumatic Diseases. Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022. 81 (Suppl 1). P. 1544 - 1545.

РОЗДІЛ 8

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВЕНЛАФАКСИНУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ З НЕЙРОПАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Проблема лікування АС залишається складною і неповністю вирішеною задачею сучасної ревматології, незважаючи на впровадження останніми роками низки біологічних антиревматичних препаратів. Однією з причин резистентності до лікування цієї категорії пацієнтів може бути неоднорідність больового синдрому при АС.

У нашому дослідженні було переконливо показано, що наявність НКБ асоційована з комплексом несприятливих клінічних реакцій, зокрема, з більшою активністю захворювання, гіршими показниками виразності функціональних порушень та гіршим станом здоров'я, а також зі зниженням якості життя та наявністю виражених депресивних і тривожних психопатологічних феноменів. Це дозволяє розглядати НБ в якості предиктора важкості перебігу АС. З іншого боку, НБ вимагає застосування інших за механізмом дії лікарських засобів.

Одним з найбільш перспективних фармакотерапевтичних напрямків удосконалення комплексного лікування АС з НКБ є застосування антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН). Сучасні СІЗЗСН характеризуються широким спектром дії, ефективним терапевтичним профілем, гарною переносимістю та можливістю поєднання з більшістю фармакологічних препаратів, які застосовуються при лікуванні АС, що забезпечує високий рівень комплаєнтності та прихильності пацієнтів до терапії, і кращі клінічні результати лікування.

Перспективним представником сучасних СІЗЗСН є венлафаксин, механізм дії якого пов'язаний з потенціюванням нейромедіаторної активності у ЦНС через потужне інгібування венлафаксином і його активним метаболітом О-десметилвенлафаксином зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та слабке

інгібування зворотного захоплення дофаміну. Венлафаксин і його активний метаболіт знижують β -адренергічні реакції, не мають афінності до мускаринових, холінергічних, H₁-гістамінергічних або α 1-адренергічних рецепторів, і не пригнічують активність моноаміноксидази, а також не мають спорідненості з опіатними або бензодіазепіновими рецепторами. Завдяки цьому венлафаксин справляє потужний антидепресивний, анксиолітичний, тимостабілізуючий, м'який антиобсесивний, а також анальгезуючий ефекти. Усе це патогенетично і клінічно обґрунтовує застосування венлафаксину для корекції НКБ при АС з метою усунення больового синдрому та корекції несприятливих супутніх психопатологічних реакцій.

Виходячи з вищевикладеного, нами було введено до комплексу терапевтичних заходів при АС з НКБ прийом венлафаксину перорально двічі на добу у добовій дозі 75–225 мг.

8.1. Оцінка клінічної ефективності венлафаксину в комплексній терапії хворих на АС з наявністю нейропатичного компонента больового синдрому

З метою оцінки клінічної ефективності застосування венлафаксину нами були сформовані три групи. Першу групу (група 1 – Г1), чисельністю 94 осіб, склали пацієнти з АС без НКБ. Другу групу (група 2 – Г2), чисельністю 24 особи, склали пацієнти з АС з наявністю НКБ. Пацієнти зазначених груп отримували стандартну схему лікування АС відповідно до наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676, що передбачало прийом будь-якого нестероїдного протизапального засобу у стабільній дозі, яка не змінювалась упродовж останніх 2-х тижнів; хворобомодифікуючий засіб (метотрексат або сульфасалазин) у стабільній дозі, що не змінювалась щонайменше протягом 4 останніх тижнів. Третю групу (група 3 – Г3), чисельністю 24 особи, склали пацієнти з АС та НБ, які додатково до зазначеної схеми отримували венлафаксин у дозі 75-225 мг на добу. Відбір пацієнтів до другої і третьої груп проводився шляхом рандомізованої селекції. Період відкритого контрольованого лікування склав 12 тижнів, після чого проводилася оцінка активності захворювання, функціональних порушень, стану здоров'я, якості життя та виразності депресивних проявів.

Групи 2 і 3 були спільномірними за віком, гендерним складом, тривалістю захворювання, і значуще не відрізнялися за показниками активності процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та виразності депресії та реактивної тривожності (табл. 8.1, 8.2).

Таблиця 8.1

Гендерний розподіл, рентгенологічна стадія процесу та наявність ознак HLA B27 у пацієнтів клінічних груп

Варіації ознаки	Г1, n=88		Г2, n=22		Г3, n=21		p		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	1-2	1-3	2-3
Стать									
Чоловіча	74	84,1	16	72,7	16	76,2	0,175	0,285	0,536
Жіноча	14	15,9	6	27,3	5	23,8			
Рентгенологічна стадія процесу (сакроілеїт)									
I стадія	2	2,3	2	9,1	0	0,0	0,178	0,650	0,256
II стадія	13	14,8	5	22,7	5	23,8	0,272	0,242	0,608
III стадія	49	55,7	10	45,5	8	38,1	0,267	0,114	0,429
IV стадія	24	27,2	5	22,7	8	38,1	0,446	0,235	0,222
HLA B27									
Відсутній	26	29,5	5	22,7	5	23,8	0,364	0,409	0,608
Наявний	62	70,5	17	77,3	16	76,2			

У процесі лікування частина пацієнтів вибула з дослідження з наступних причин: відмова від лікування: відмова від лікування – 3 пацієнти Г1, 1 пацієнт Г2 і 2 пацієнта Г3; вибуття за межі країни – 2 пацієнта Г1, 1 пацієнт Г2; інші причини – 1 пацієнт Г1. Остаточна клінічна оцінка ефективності лікування проводилася за результатами дослідження пацієнтів, які пройшли повний курс терапії: у Г1 – 88 пацієнтів, у Г2 – 22 пацієнти, у Г3 – 21 пацієнт.

Ефективність лікування оцінювали за критеріями ASAS 20 та ASAS40. Респондерами ASAS 20 вважалися пацієнти, у яких було наявне покращення кількісного значення показників більше ніж на 20 % (або більше 1 одиниці) щонайменше за трьома критеріями з наступних: або BAS-G, ВАШ, BASFI, середнє значення пунктів 5 та 6 індексу BASDAI, відсутність погіршення більш ніж на 20 %, та понад 1 одиницю за рештою критеріїв. Відповідно, респондерами ASAS40 вважалися пацієнти, у яких було наявне покращення більш ніж на 40 % та більш ніж на 2 одиниці щонайменше за трьома зазначеними вище критеріями.

Таблиця 8.2

Показники активності процесу, функціональних порушень, нейропатичного болю, стану здоров'я пацієнтів, якості життя та виразності депресії і реактивної тривожності у пацієнтів клінічних груп, до початку лікування

Показник	Значення показника, М ± СВ			р		
	Г1, n=88	Г2, n=22	Г3, n=21	1-2	1-3	2-3
Вік	41,31 ± 10,12	44,14 ± 10,41	44,33 ± 6,79	0,219	0,162	0,932
Термін встановлення діагнозу, років	5,85 ± 4,61	6,36 ± 4,10	7,62 ± 5,08	0,420	0,140	0,487
Тривалість захворювання (від скарг до моменту огляду), років	9,55 ± 6,56	9,50 ± 5,37	11,86 ± 7,54	0,785	0,172	0,342
Тривалість захворювання (від встановлення діагнозу до моменту огляду), років	3,95 ± 4,08	3,55 ± 2,96	4,57 ± 3,83	0,979	0,162	0,304
Показник за BASDAI	5,10 ± 1,52	6,35 ± 1,57	6,78 ± 1,60	0,003	0,000	0,343
Показник за ASDAS	3,41 ± 0,75	3,79 ± 0,79	3,97 ± 1,03	0,042	0,019	0,535
Показник за BASMI	3,94 ± 2,15	5,41 ± 1,74	4,81 ± 2,48	0,007	0,195	0,363
Показник за BASFI	4,40 ± 2,00	6,46 ± 1,64	6,81 ± 1,64	0,000	0,000	0,415
Показник за ASAS HI	6,43 ± 2,33	7,68 ± 2,21	6,81 ± 2,68	0,017	0,412	0,281
Показник за ASAS EF	3,20 ± 1,63	3,55 ± 1,41	3,86 ± 2,20	0,247	0,321	0,869
Показник за BAS-G 7 діб	5,81 ± 1,86	6,86 ± 1,42	7,38 ± 1,77	0,014	0,002	0,354
Показник за BAS-G 6 місяців	5,66 ± 2,28	6,05 ± 2,26	6,95 ± 2,50	0,427	0,026	0,188
Показник за BAS-G середній	5,73 ± 1,84	6,45 ± 1,68	7,17 ± 1,60	0,120	0,002	0,178
Показник за HAQ	0,92 ± 0,51	1,20 ± 0,41	1,25 ± 0,49	0,006	0,010	0,751
Показник за ASQoL	8,11 ± 3,73	11,64 ± 4,73	12,33 ± 3,76	0,002	0,000	0,697
Показник якості життя	6,24 ± 1,48	5,59 ± 1,48	5,48 ± 1,62	0,043	0,036	0,981
Показник депресії	49,80 ± 11,77	58,91 ± 3,85	59,38 ± 3,43	0,000	0,000	0,751
Показник реактивної тривожності	46,76 ± 12,22	50,82 ± 11,13	50,38 ± 10,53	0,192	0,260	0,913
Показник за LANSS	6,73 ± 3,19	14,41 ± 2,06	15,10 ± 2,36	0,000	0,000	0,283
Показник за DN4	2,31 ± 1,12	5,50 ± 1,37	5,86 ± 1,88	0,000	0,000	0,706
Показник за StEP	20,67 ± 3,19	26,41 ± 4,66	25,48 ± 4,35	0,000	0,000	0,502

У процесі лікування була виявлена позитивна динаміка у пацієнтів усіх груп.

При оцінці результатів терапії після 12 тижнів лікування було встановлено, що за умов стандартної терапії респондерами щодо критерію ASAS20 були переважно пацієнти з відсутністю НБ (Г1), тоді як у пацієнтів з НКБ (Г2) результати були гіршими (табл. 8.3). Так, відповідність критерію ASAS20 була досягнута у 31,8 % пацієнтів Г1, і у 13,6 % пацієнтів Г2, при цьому рівень значущості розбіжностей між

групами не досягав 95 % ($p > 0,05$). Натомість, у пацієнтів з НКБ під впливом запропонованої схеми було досягнуто кращі результати: відповідність критерію ASAS20 у пацієнтів Г3 виявлено у 47,6 % обстежених, що значуще більше, ніж у пацієнтів Г2 ($p < 0,05$), і незначуще більше у порівнянні з Г1 ($p > 0,05$).

Таблиця 8.3

Структура критеріїв ASAS20 та ASAS40 у динаміці лікування у пацієнтів клінічних груп

Варіації ознаки	Г1, n=88		Г2, n=22		Г3, n=21		p		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	1-2	1-3	2-3
ASAS 20									
Респондери	28	31,8	3	13,6	10	47,6	0,072	0,134	0,017
Не респондери	60	68,2	19	86,4	11	52,4			
ASAS 40									
Респондери	9	10,2	0	0,0	3	14,3	0,123	0,445	0,116
Не респондери	79	89,8	22	100,0	19	85,7			

Відповідність критеріям ASAS40 у процесі лікування була досягнута у 10,2 % пацієнтів Г1 та у 14,3 % пацієнтів Г3; у пацієнтів Г2 динаміки за цим критерієм у процесі лікування не відбулося.

При цьому розрахунок відношення шансів засвідчив, що присутність нейропатичного болю підвищує ризик резистентності до лікування (недосягнення ASAS20 майже втричі (ВШ 2,95; ДІ 0,8-10,8)). Натомість, у пацієнтів з НБ (група 3) призначення венлафаксину підвищує шанси досягти ASAS20 в 5,75 рази при довірчому інтервалі 1,3 – 25,5.

При оцінці частоти НБ у респондерів та нереспондерів, які отримували стандартну 12-тижневу терапію, було виявлено значуще частішу наявність НБ у нереспондерів (на 49,4 %) порівняно з респондерами (рис. 8.1). Розбіжності між групами респондерів та не респондерів статистично значущі ($p = 0,047$).

Усе вищевикладене дозволяє розглядати наявність у пацієнта НКБ в якості предиктора резистентності до терапії.

У пацієнтів без НБ динаміка показників НКБ у процесі лікування була незначною (показник до початку і після лікування відповідав відсутності НКБ) (табл. 8.4 рис. 8.2).

Традиційна терапія виявилася також недостатньо ефективною щодо НКБ у пацієнтів, у яких було діагностовано його наявність. Так, у пацієнтів Г2 під впливом традиційної терапії спостерігалася позитивна динаміка і зменшення показника виразності НБ за даними опитувальників LANSS та DN4, однак, ці зміни не мали статистично значущого характеру ($p>0,05$). Натомість, введення венлафаксину до схеми лікування дозволило суттєво зменшити виразність НБ у пацієнтів з АС. Якщо показники за шкалами LANSS та DN4 у пацієнтів Г2 після лікування відповідав наявності ознак НБ, то у пацієнтів Г3 показники після лікування не лише значуще зменшилися, а й відповідали відсутності ознак НБ. При порівнянні показників після лікування було виявлено, що у пацієнтів Г1 і Г3 показники значуще не відрізнялися, тоді як при порівнянні їх з показниками Г2 було виявлено значущі відмінності.

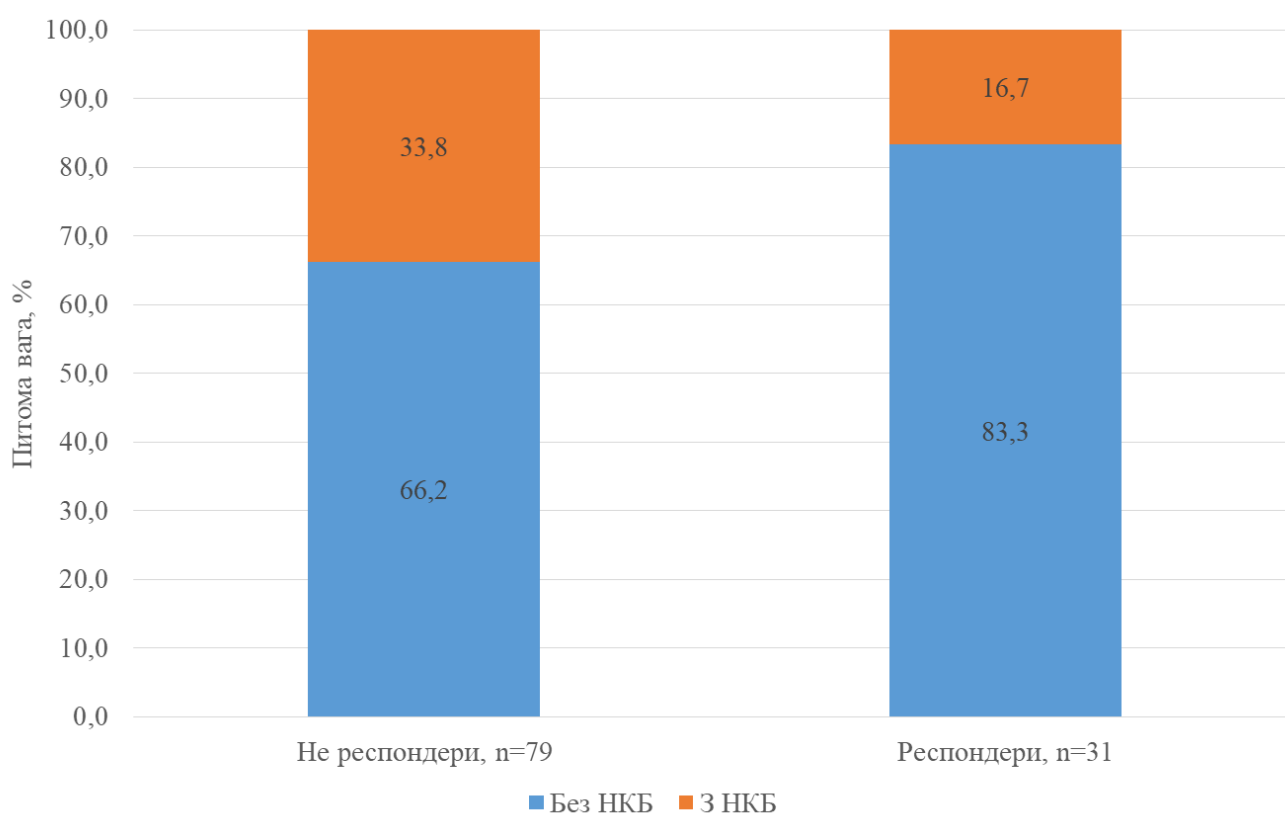


Рис. 8.1. Частота НКБ у респондерів та не респондерів, які отримували 12-тижневу стандартну терапію

Таблиця 8.4

Показники виразності нейропатичного болю у пацієнтів клінічних груп у процесі лікування ($M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$)

Показник	Г1, n=88		Г2, n=22		Г3, n=21		р до/після лікування			р після лікування		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	Г1	Г2	Г3	1-2	1-3	2-3
LANSS	6,73 ± 3,19 / 7,00 (5,00–9,00)	6,68 ± 3,19 / 7,00 (5,00–9,00)	14,41 ± 2,06 / 14,00 (13,00–15,00)	14,27 ± 1,98 / 14,00 (13,00–15,00)	15,10 ± 2,36 / 15,00 (13,00–16,00)	6,67 ± 2,52 / 7,00 (5,00–7,00)	0,134	0,248	0,000	0,000	0,687	0,000
DN4	2,31 ± 1,12 / 2,00 (2,00–3,00)	2,30 ± 1,12 / 2,00 (2,00–3,00)	5,50 ± 1,37 / 5,00 (5,00–6,00)	5,41 ± 1,30 / 5,00 (4,00–6,00)	5,86 ± 1,88 / 5,00 (5,00–6,00)	2,43 ± 1,91 / 2,00 (1,00–3,00)	0,951	0,480	0,000	0,000	0,304	0,000
Step	20,67 ± 3,19 / 20,50 (19,00–22,00)	17,11 ± 7,14 / 20,00 (14,50–22,00)	26,41 ± 4,66 / 27,50 (23,00–30,00)	24,50 ± 7,04 / 26,50 (20,00–28,00)	25,48 ± 4,35 / 25,00 (22,00–28,00)	17,62 ± 10,14 / 22,00 (7,00–26,00)	0,000	0,480	0,013	0,000	0,221	0,022

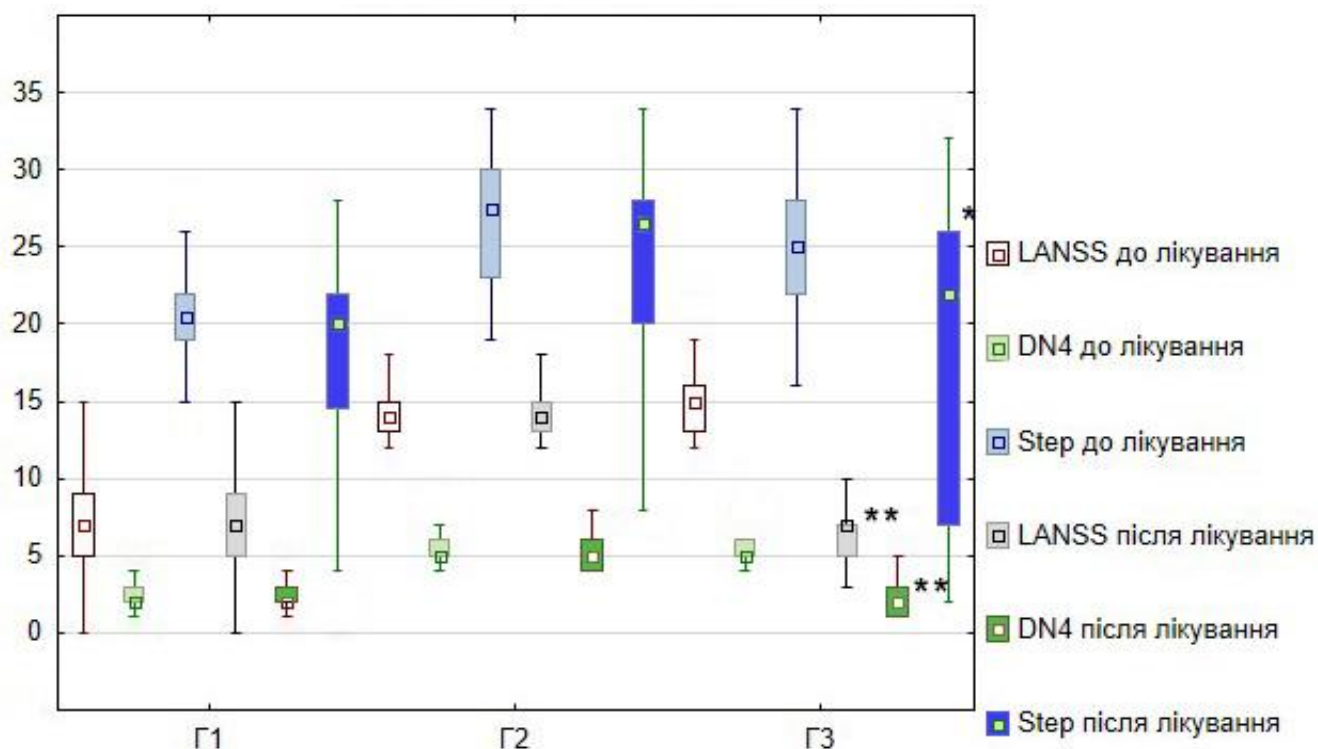


Рис. 8.2. Показники виразності нейропатичного болю в динаміці лікування (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$).

Показники за шкалою StEP у пацієнтів Г1 та Г3 у процесі лікування значуще покращилися, і вони також були значуще кращими у порівнянні з пацієнтами Г2.

Оцінка показників активності патологічного процесу в динаміці лікування виявила значущі позитивні зміни в усіх клінічних групах. При цьому найбільш виражена позитивна динаміка була виявлена у пацієнтів під впливом запропонованої терапії. Так, у пацієнтів Г1 показник за шкалою BASDAI зменшився на 18,5 %, у пацієнтів Г2 – на 17,3 %, а у пацієнтів Г3 – на 30,3 %, показник за шкалою ASDAS-ESR – відповідно на 11,5 %, 10,5 % та 17,3 % (табл. 8.4, рис. 8.3).

Аналогічно, під впливом лікування значуще покращилися показники функціональної здатності пацієнтів (табл. 8.4., рис. 8.4). В усіх трьох групах показники за шкалами BASMI та BASFI після лікування були значуще ($p < 0,01$) кращими, ніж до лікування. При цьому, як і щодо показників активності, найбільш виражена позитивна динаміка була виявлена у пацієнтів Г3 під впливом

запропонованої схеми лікування, а найменш виражена – у пацієнтів Г2. Так, показник за BASMI у процесі лікування у пацієнтів Г1 зменшився на 14,0 %, у пацієнтів Г2 – на 9,6 %, а у пацієнтів Г3 – на 34,1 %. Показники за шкалою BASMI після лікування значуще відрізнялися при порівнянні Г1 і Г2 ($p < 0,01$), та Г2 і Г3 ($p < 0,05$). Показник за шкалою BASFI під впливом лікування зменшився у пацієнтів Г1 на 19,3 %, у пацієнтів Г2 – на 15,9 %, а у пацієнтів Г3 – на 28,5 %. Показники за шкалою BASFI після лікування значуще відрізнялися при порівнянні Г1 і Г2 ($p < 0,01$), та Г1 і Г3 ($p < 0,01$).

Під впливом запропонованої схеми вдалося також досягти покращення показників стану здоров'я у пацієнтів з АС та НКБ (табл. 8.5, рис. 8.5). Як і щодо показників активності патологічного процесу і показників функціональної здатності пацієнтів, для показників стану здоров'я найбільш виражена позитивна динаміка в процесі терапії була характерна для Г3, а найменш виражена – для Г2.

Показник за шкалою ASAS HI під впливом лікування у пацієнтів Г1 зменшився на 20,2 %, у пацієнтів Г2 – на 14,4 %, а у пацієнтів Г3 – на 32,3 %; показники після лікування значуще відрізнялися при порівнянні Г1 і Г2 ($p < 0,01$), Г2 і Г3 ($p < 0,05$). Аналогічно, показник за шкалою ASAS EF в процесі терапії зменшився на 28,1 % у пацієнтів Г1, на 7,7 % у пацієнтів Г2, і на 46,3 % у пацієнтів Г3; показники після лікування значуще відрізнялися при порівнянні Г1 і Г2 ($p < 0,05$), Г2 і Г3 ($p < 0,01$).

Показник за шкалою BAS-G 7 діб у пацієнтів Г1 в процесі лікування зменшився на 19,7 %, у пацієнтів Г2 – на 19,5 %, і у пацієнтів Г3 – на 34,7 %; при цьому показники за цією шкалою в усіх трьох групах після лікування значуще не відрізнялися.

Показник за шкалою HAQ під впливом терапії у пацієнтів Г1 та Г2 суттєво не змінилися, тоді як у пацієнтів Г3 відбулося суттєве покращення функціональної здатності хворих – статистично значуща динаміка за цим показником була досягнута лише під впливом запропонованої схеми.

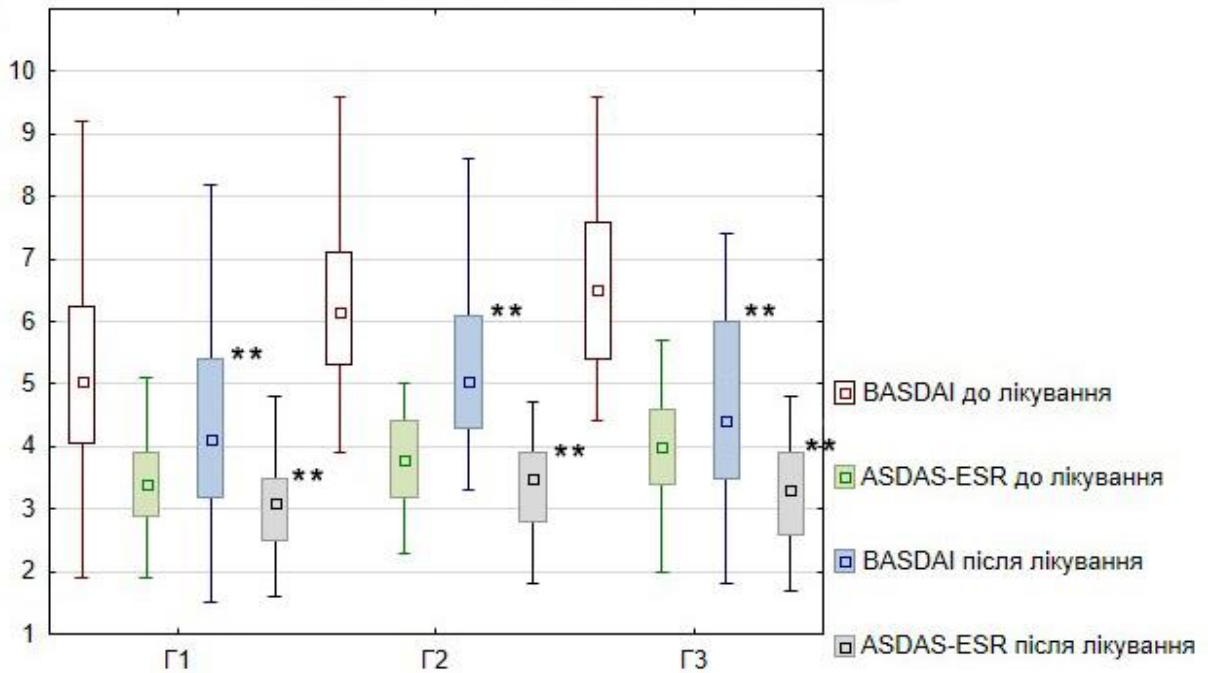


Рис. 8.3. Показники активності патологічного процесу в динаміці лікування (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

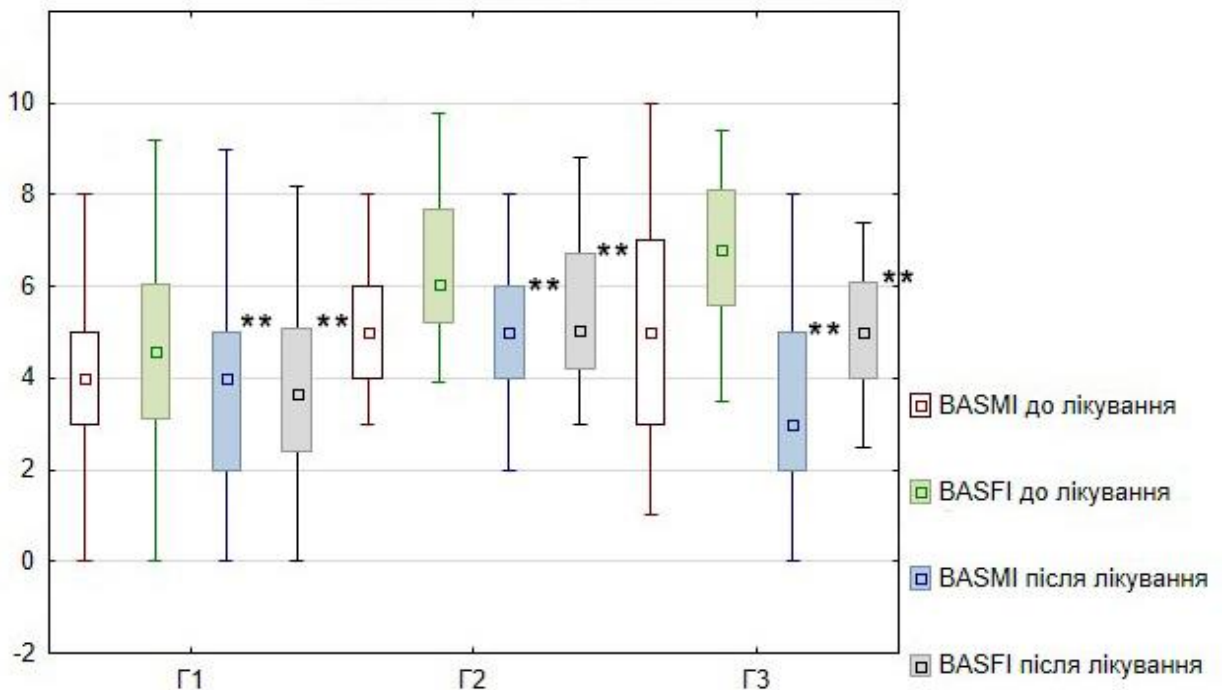


Рис. 8.4. Показники функціональної здатності пацієнтів у динаміці лікування (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Слід зазначити, що під впливом запропонованої терапії вдалося не лише зменшити виразність НБ, а й досягти суттєвого покращення показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів та стану здоров'я; ці показники у пацієнтів Г3 після лікування практично не відрізнялися від показників пацієнтів без НКБ, хоча на початку лікування вони були значуще гіршими.

Запропонована схема терапії дозволила також досягти значущого покращення якості життя та функціонування пацієнтів (табл. 8.5, рис. 8.6).

Специфічна ЯЖ, пов'язана з наявністю АС, значуще ($p < 0,01$) покращилася в усіх трьох групах, при цьому найбільш суттєва позитивна динаміка була виявлена у пацієнтів Г3. Так, під впливом лікування показник за ASQoL у Г1 зменшився на 52,0 %, у Г2 – на 48,3 %, а у Г3 – на 65,1 %. Порівняння показників після лікування виявило значущі розбіжності між Г1 і Г2 ($p < 0,01$).

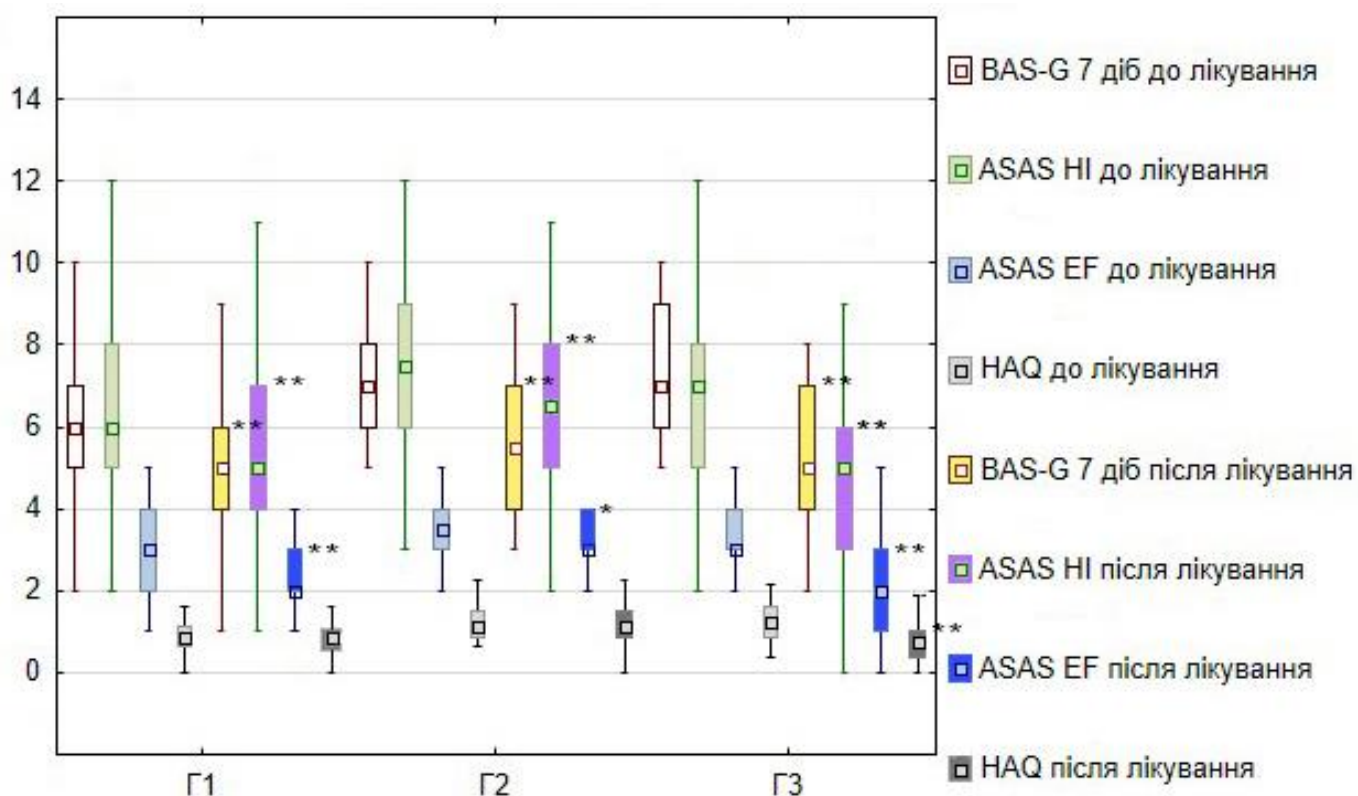


Рис. 8.5. Показники стану здоров'я пацієнтів у динаміці лікування (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$; ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Таблиця 8.5

Показники активності процесу, функціональних порушень і стану здоров'я пацієнтів у пацієнтів клінічних груп у процесі лікування (М ± СВ / Ме (Q₂₅–Q₇₅))

Показник	Г1, n=88		Г2, n=22		Г3, n=21		р до/після лікування			р після лікування		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	Г1	Г2	Г3	1-2	1-3	2-3
Показники активності патологічного процесу												
BASDAI	5,10 ± 1,52 / 5,05 (4,05–6,25)	4,22 ± 1,43 / 4,10 (3,20–5,40)	6,35 ± 1,57 / 6,15 (5,30–7,10)	5,29 ± 1,52 / 5,05 (4,30–6,10)	6,78 ± 1,60 / 6,50 (5,40–7,60)	4,72 ± 1,53 / 4,40 (3,50–6,00)	0,000	0,000	0,000	0,008	0,163	0,296
ASDAS-ESR	3,41 ± 0,75 / 3,40 (2,90–3,90)	3,04 ± 0,75 / 3,10 (2,50–3,50)	3,79 ± 0,79 / 3,80 (3,20–4,40)	3,41 ± 0,81 / 3,50 (2,80–3,90)	3,97 ± 1,03 / 4,00 (3,40–4,60)	3,25 ± 0,90 / 3,30 (2,60–3,90)	0,000	0,000	0,000	0,045	0,364	0,458
Показники функціональної здатності пацієнтів												
BASMI	3,94 ± 2,15 / 4,00 (3,00–5,00)	3,49 ± 2,13 / 4,00 (2,00–5,00)	5,41 ± 1,74 / 5,00 (4,00–6,00)	4,95 ± 1,89 / 5,00 (4,00–6,00)	4,81 ± 2,48 / 5,00 (3,00–7,00)	3,48 ± 2,27 / 3,00 (2,00–5,00)	0,000	0,004	0,000	0,007	0,907	0,035
BASFI	4,40 ± 2,00 / 4,60 (3,10–6,05)	3,62 ± 1,78 / 3,65 (2,40–5,10)	6,46 ± 1,64 / 6,05 (5,20–7,70)	5,49 ± 1,62 / 5,05 (4,20–6,70)	6,81 ± 1,64 / 6,80 (5,60–8,10)	4,97 ± 1,49 / 5,00 (4,00–6,10)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,408
Показники стану здоров'я												
ASAS HI	6,43 ± 2,33 / 6,00 (5,00–8,00)	5,30 ± 2,25 / 5,00 (4,00–7,00)	7,68 ± 2,21 / 7,50 (6,00–9,00)	6,68 ± 2,21 / 6,50 (5,00–8,00)	6,81 ± 2,68 / 7,00 (5,00–8,00)	5,05 ± 2,73 / 5,00 (3,00–6,00)	0,000	0,000	0,000	0,009	0,735	0,039
ASAS EF	3,20 ± 1,63 / 3,00 (2,00–4,00)	2,53 ± 1,69 / 2,00 (2,00–3,00)	3,55 ± 1,41 / 3,50 (3,00–4,00)	3,14 ± 1,17 / 3,00 (3,00–4,00)	3,86 ± 2,20 / 3,00 (3,00–4,00)	2,29 ± 1,93 / 2,00 (1,00–3,00)	0,000	0,039	0,000	0,039	0,192	0,005
BAS-G 7 діб	5,81 ± 1,86 / 6,00 (5,00–7,00)	4,81 ± 1,86 / 5,00 (4,00–6,00)	6,86 ± 1,42 / 7,00 (6,00–8,00)	5,59 ± 1,56 / 5,50 (4,00–7,00)	7,38 ± 1,77 / 7,00 (6,00–9,00)	4,95 ± 1,83 / 5,00 (4,00–7,00)	0,000	0,000	0,000	0,097	0,820	0,276
HAQ	0,92 ± 0,51 / 0,88 (0,63–1,13)	0,88 ± 0,51 / 0,88 (0,56–1,00)	1,20 ± 0,41 / 1,13 (0,88–1,50)	1,16 ± 0,47 / 1,13 (0,88–1,50)	1,25 ± 0,49 / 1,25 (0,88–1,63)	0,87 ± 0,62 / 0,75 (0,38–1,00)	0,134	0,617	0,004	0,004	0,504	0,037

Загальна ЯЖ та соціального функціонування у процесі лікування покращилася у всіх групах, при цьому найбільш суттєве (на 19,0 %) збільшення показника було виявлено у пацієнтів Г1 і Г3. Слід зауважити, що під впливом запропонованої схеми вдалося досягти суттєвого зменшення показника ЯЖ, що після лікування був аналогічним показнику у групі пацієнтів без НКБ, хоча до початку лікування показник ЯЖ у пацієнтів Г3 був найгіршим серед усіх груп, і значуще нижчим порівняно з пацієнтами Г1.

З урахуванням потужного антидепресивного, анксиолітичного, тимостабілізуючого та антиобсесивного ефекту венлафаксину, закономірним був виражений позитивний ефект запропонованої схеми лікування на психічну сферу пацієнтів (табл. 8.6, рис. 8.7).

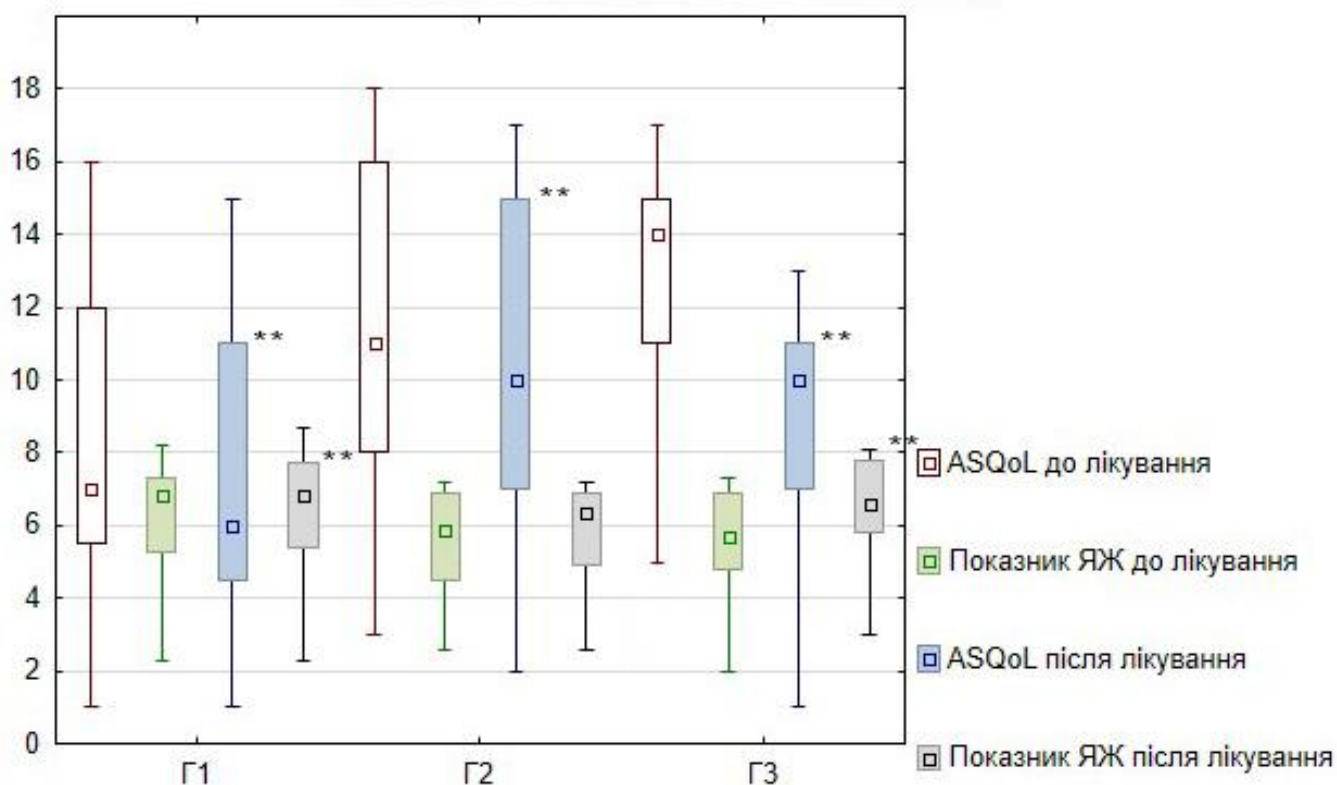


Рис. 8.6. Показники якості життя в динаміці лікування (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Так, показник депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale у динаміці лікування у пацієнтів Г1 зменшився на 15,6 %, у пацієнтів Г2 – на 5,6 %, і у пацієнтів

Г3 – на 52,5 %; при цьому кількісне значення показника у пацієнтів Г3 після лікування було суттєво меншим не лише порівняно з пацієнтами Г2, але й при порівнянні з пацієнтами без НКБ. Слід також зазначити, що значення показника у пацієнтів Г1 та Г3 після лікування відповідало відсутності ознак депресії. Натомість, у пацієнтів Г2 у процесі лікування не було виявлено значущої динаміки виразності депресії, і показник за The Zung Self-Rating Depression Scale відповідав легкому депресивному розладу.

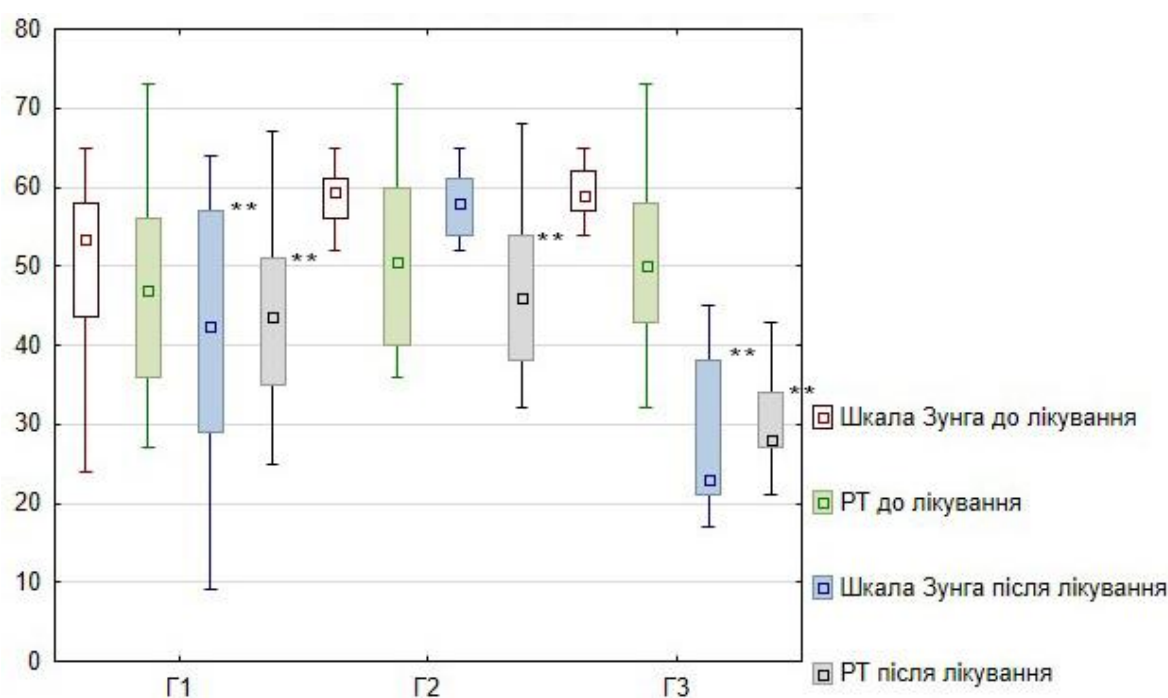


Рис. 8.7. Показники стану афективної сфери в динаміці лікування (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, горизонтальними рисками – діапазон значень показників, ** - розбіжності значущі, $p < 0,01$)

Потужний анксиолітичний ефект венлафаксину проявився у вираженому зменшенні показника РТ в процесі лікування: так, якщо у пацієнтів Г1 показник РТ зменшився на 5,4 %, у пацієнтів Г2 – на 6,6 %, то у пацієнтів Г3 – на 38,7 %. Показник РТ після лікування у пацієнтів Г1 відповідав помірному рівню, у пацієнтів Г2 – високому рівню, а у пацієнтів Г3 – низькому рівню. Розбіжності при порівнянні показників РТ після лікування статистично значущі при порівнянні Г3 з групами Г1 та Г2 ($p < 0,01$).

Таблиця 8.6

**Показники якості життя та стану психічної сфери у пацієнтів клінічних груп у процесі лікування
(M ± CB / Me (Q₂₅–Q₇₅))**

Показник	Г1, n=88		Г2, n=22		Г3, n=21		р до/після лікування			р після лікування		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	Г1	Г2	Г3	1-2	1-3	2-3
Показники якості життя												
ASQoL	8,11 ± 3,73 / 7,00 (5,50– 12,00)	7,14 ± 3,69 / 6,00 (4,50– 11,00)	11,64 ± 4,73 / 11,00 (8,00–16,00)	10,64 ± 4,73 / 10,00 (7,00–15,00)	12,33 ± 3,76 / 14,00 (11,00– 15,00)	8,43 ± 3,53 / 10,00 (7,00– 11,00)	0,000	0,000	0,000	0,002	0,124	0,172
Показник якості життя	6,24 ± 1,48 / 6,80 (5,30– 7,30)	6,35 ± 1,54 / 6,85 (5,40– 7,70)	5,59 ± 1,48 / 5,85 (4,50– 6,90)	5,73 ± 1,41 / 6,35 (4,90– 6,90)	5,48 ± 1,62 / 5,70 (4,80– 6,90)	6,40 ± 1,55 / 6,60 (5,80– 7,80)	0,003	0,024	0,000	0,045	0,836	0,117
Показники стану психічної сфери												
Показник депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale	49,80 ± 11,77 / 53,50 (43,50– 58,00)	41,46 ± 15,58 / 42,50 (29,00– 57,00)	58,91 ± 3,85 / 59,50 (56,00– 61,00)	55,59 ± 8,52 / 58,00 (54,00– 61,00)	59,38 ± 3,43 / 59,00 (57,00– 62,00)	29,19 ± 8,23 / 27,00 (22,00– 38,00)	0,000	0,311	0,000	0,000	0,000	0,000
Показник реактивної тривожності	46,76 ± 12,22 / 47,00 (36,00– 56,00)	43,93 ± 11,13 / 43,50 (35,00– 51,00)	50,82 ± 11,13 / 50,50 (40,00– 60,00)	47,32 ± 9,98 / 46,00 (38,00– 54,00)	50,38 ± 10,53 / 50,00 (43,00– 58,00)	29,90 ± 5,78 / 28,00 (27,00– 34,00)	0,000	0,000	0,000	0,163	0,000	0,000
MMSE	27,93 ± 1,61 / 28,00 (27,00– 29,00)	28,01 ± 1,61 / 28,00 (27,00– 29,00)	26,32 ± 1,32 / 26,50 (26,00– 27,00)	26,45 ± 1,37 / 26,00 (26,00– 27,00)	26,16 ± 1,57 / 26,00 (26,00– 27,00)	27,89 ± 1,05 / 28,00 (27,00– 29,00)	0,023	0,479	0,000	0,000	0,458	0,052

Під впливом лікування було виявлено також покращення когнітивного функціонування пацієнтів Г1 та Г3. При цьому збільшення показника за шкалою MMSE у Г3 було найбільш суттєвим (на 6,6 %); показники після лікування у пацієнтів Г1 і Г3 значуще не відрізнялися ($p > 0,05$), і були значуще більшими у порівнянні з Г2 ($p < 0,05$).

Таким чином, одержані результати свідчать про високу клінічну ефективність венлафаксину в комплексній терапії хворих на АС з НКБ. Додавання венлафаксину до лікувальної схеми дозволило не лише значуще зменшити виразність больового синдрому нейропатичного генезу та нівелювати депресивні і тривожні прояви, а й досягти кращої позитивної динаміки показників активності запального процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я та якості життя.

Це дає нам підстави рекомендувати введення венлафаксину до комплексної терапії пацієнтів з АС за наявності НКБ.

8.2. Рівень GDNF як предиктор резистентності до терапії при АС

З урахуванням важливої ролі GDNF у патогенетичних механізмах АС (див. розділ 5), нами було вивчено особливості ефективності лікування АС з урахуванням рівнів GDNF у плазмі крові. Для цього нами були виділені дві групи: з вмістом GDNF у плазмі крові до початку лікування до 3,0 пг/мл (група зі зниженим рівнем GDNF), і з вмістом GDNF у плазмі крові до початку лікування понад 3,0 пг/мл (група з нормальним рівнем GDNF). Порівняння показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та стану психічної сфери проводилося до і після лікування. Результати порівняння представлені у табл. 8.7.

Показники виразності нейропатичного болю продемонстрували значуще покращення у пацієнтів з нормальним рівнем GDNF, тоді як у пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF динаміка була несуттєвою (рис. 8.8).

Показники активності патологічного процесу продемонстрували більш суттєву позитивну динаміку у пацієнтів з нормальним вмістом GDNF. Більшою мірою це

стосувалося показника за BASDAI, меншою мірою – показника за ASDAS-ESR, де рівень статистичної значущості розбіжностей був невисоким (рис.8.9).

Динаміка показників функціональної здатності пацієнтів в залежності від рівня GDNF продемонструвала більш виразну динаміку. Так, зменшення показника за BASMI у пацієнтів з нормальним рівнем GDNF було більшим порівняно з пацієнтами зі зниженим рівнем GDNF ($p < 0,05$). Щодо показника за шкалою BASFI, то тут розбіжності були менш суттєвими, хоча результат у групі пацієнтів з нормальним рівнем GDNF був кращим, ніж у пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF (рис. 8.9).

Таблиця 8.7

Динаміка показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, нейропатичного болю, якості життя та стану психічної сфери (зміна середнього показника після лікування у % до значення відповідного показника до початку лікування)

Показник	Динаміка показників в процесі лікування, % (M ± CB)		p
	Зі зниженим рівнем GDNF (до 3,0 пг/мл), n=21	З нормальним рівнем GDNF (понад 3,0 пг/мл), n=22	
Показники виразності нейропатичного болю			
Показник за LANNS	1,6 ± 3,7	25,0 ± 31,0	0,042
Показник за DN4	1,5 ± 4,9	28,8 ± 36,0	0,010
Показник за StEP	17,7 ± 37,6	3,6 ± 16,9	0,138
Показники активності патологічного процесу			
Показник за BASDAI	20,1 ± 6,2	25,9 ± 11,9	0,094
Показник за ASDAS-ESR	12,5 ± 4,1	13,5 ± 6,8	0,836
Показники функціональної здатності пацієнтів			
Показник за BASMI	13,3 ± 23,7	24,5 ± 25,1	0,049
Показник за BASFI	21,0 ± 5,7	23,9 ± 8,2	0,243
Показники стану здоров'я			
Показник за ASAS HI	20,5 ± 16,3	22,1 ± 12,6	0,276
Показник за ASAS EF	26,4 ± 34,2	32,7 ± 30,7	0,253
Показник за BAS-G 7 діб	23,3 ± 11,5	27,0 ± 13,6	0,207
Показник за HAQ	4,8 ± 21,8	14,2 ± 31,3	0,206
Показники якості життя			
Показник за ASQoL	14,7 ± 9,0	25,0 ± 14,6	0,015
Показник якості життя	4,0 ± 7,8	8,6 ± 9,4	0,065
Показники стану психічної сфери			
Показник депресії	14,7 ± 18,7	31,1 ± 28,9	0,055
Показник реактивної тривожності	5,5 ± 7,0	20,8 ± 20,6	0,013

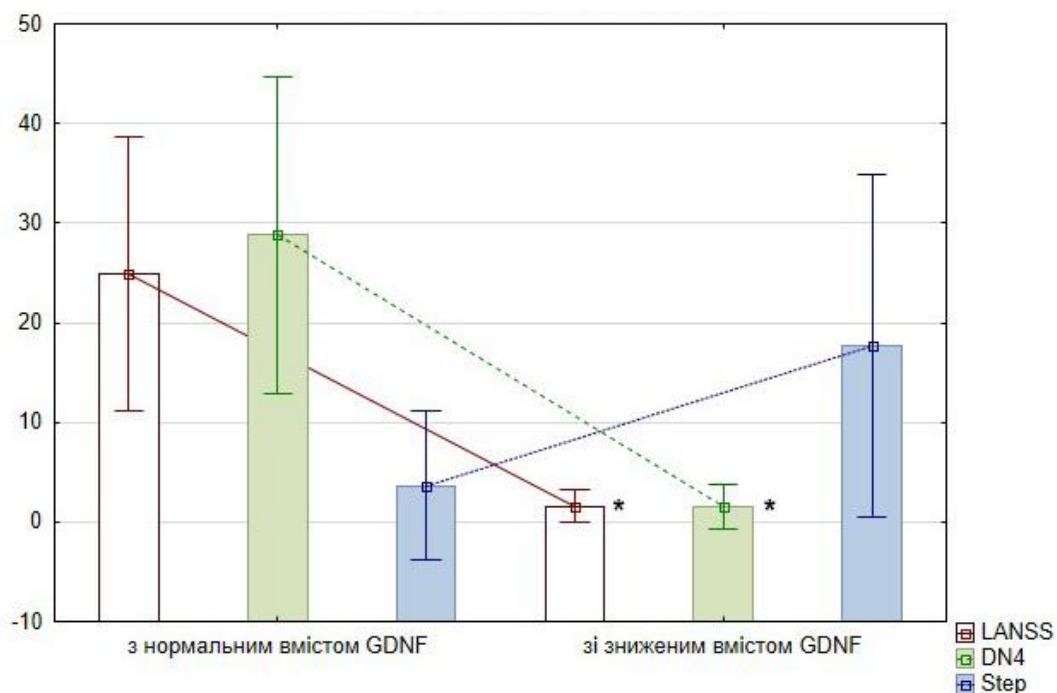


Рис. 8.8. Динаміка показників виразності нейропатичного болю у % (квадратами позначені середні значення, горизонтальними рисками – 95 % довірчий інтервал показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$)

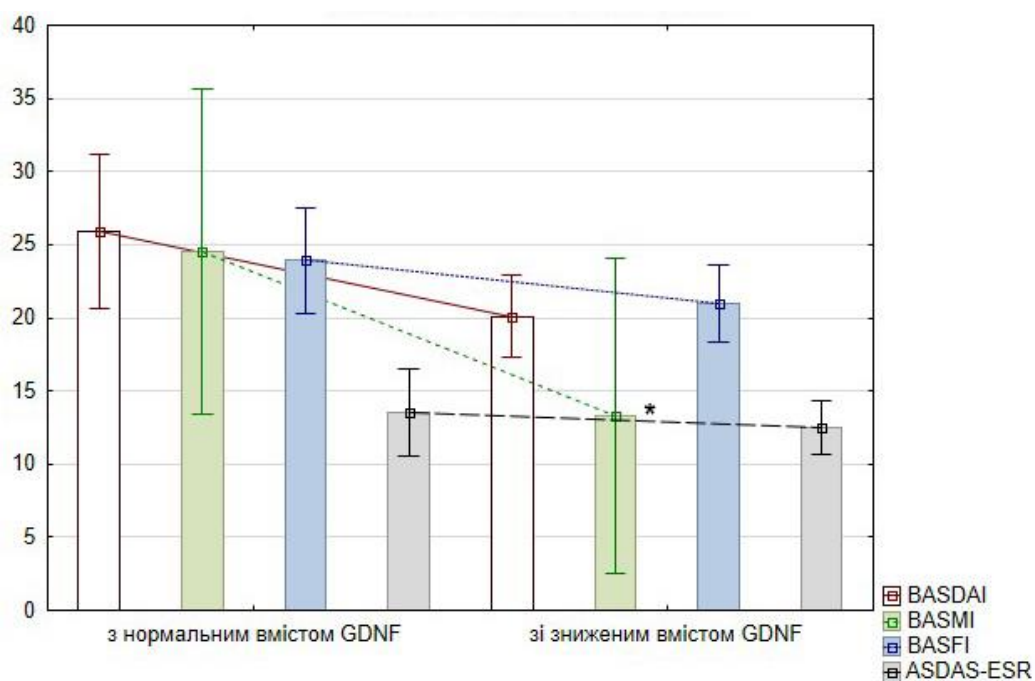


Рис. 8.9. Динаміка показників активності патологічного процесу та функціональної здатності пацієнтів у % (квадратами позначені середні значення, горизонтальними рисками – 95 % довірчий інтервал показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$)

При оцінці стану здоров'я в динаміці лікування залежно від рівня GDNF також були виявлені певні відмінності (рис. 8.10). Покращення показників за всіма шкалами оцінки стану здоров'я (ASAS HI, ASAS EF, BAS-G 7 діб, HAQ) у пацієнтів з нормальним рівнем GDNF було суттєвішим порівняно з пацієнтами зі зниженим рівнем GDNF.

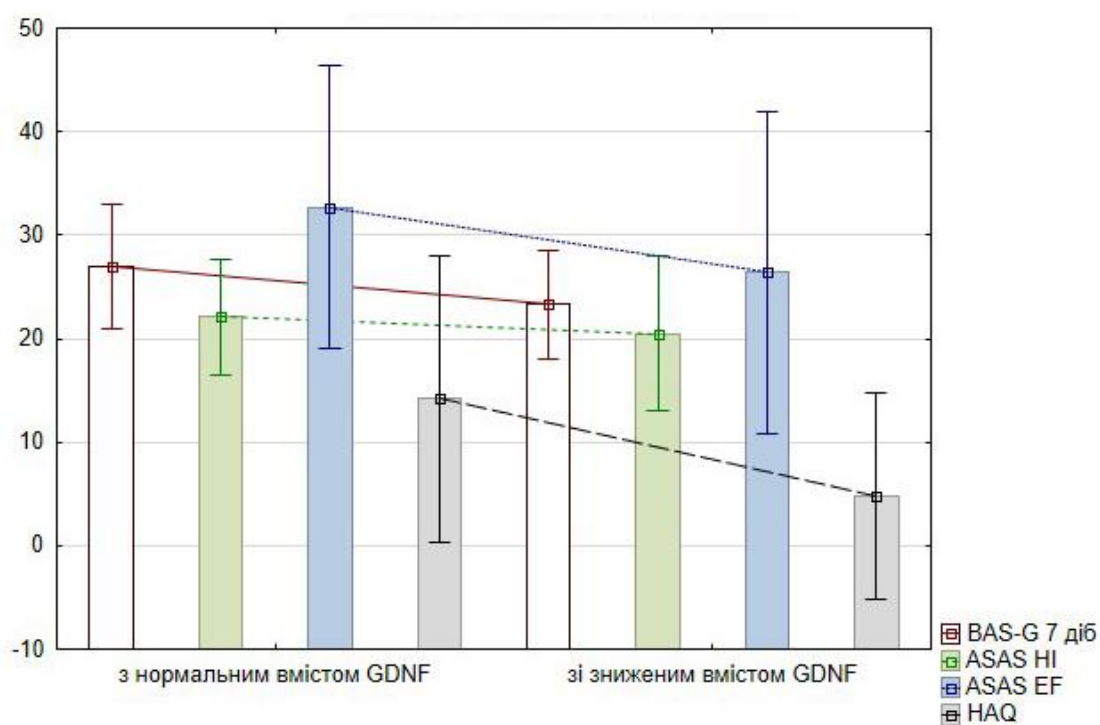


Рис. 8.10. Динаміка показників стану здоров'я пацієнтів у % (квадратами позначені середні значення, горизонтальними рисками – 95 % довірчий інтервал показників)

Динаміка показників ЯЖ також була різною у пацієнтів з різним рівнем GDNF (рис. 8.11); меншою мірою це стосувалося загальної якості життя за шкалою Mezzich et al., і більшою – специфічної, пов'язаної з АС за шкалою ASQoL.

У пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF також гіршою була динаміка показників депресії і тривожності під впливом лікування (рис. 8.11).

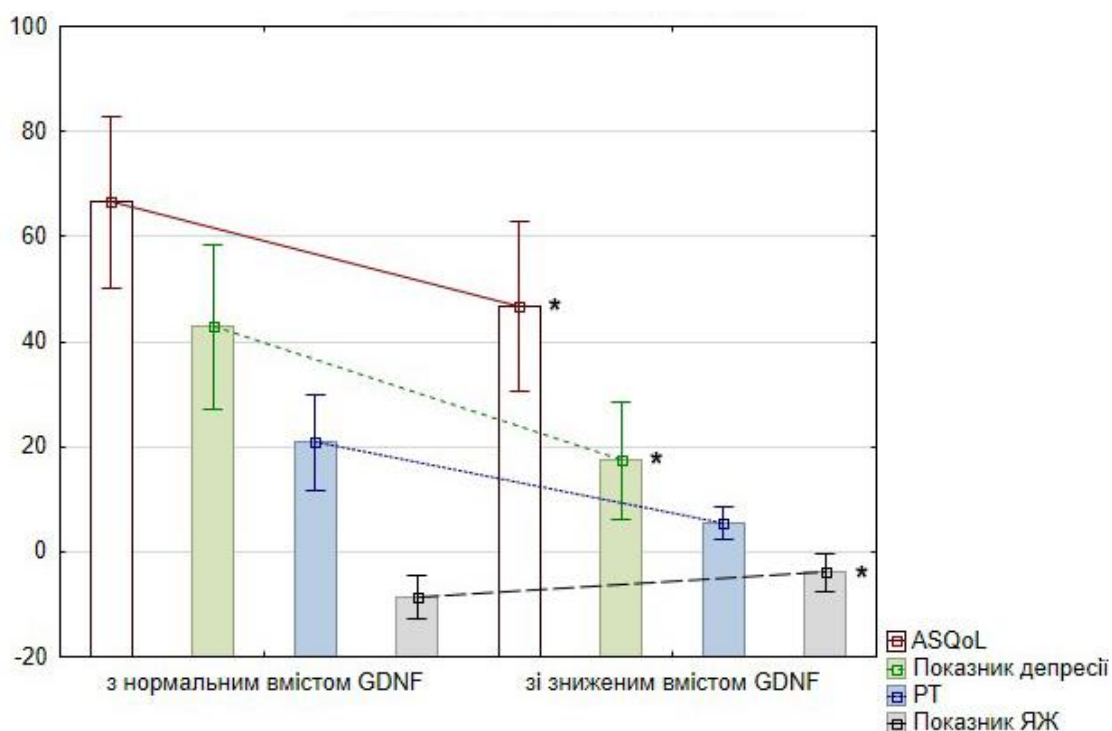


Рис. 8.11. Динаміка показників якості життя та стану афективної сфери у пацієнтів, у % (квадратами позначені середні значення, горизонтальними рисками – 95 % довірчий інтервал показників, * - розбіжності значущі, $p < 0,05$)

Аналіз показників вмісту GDNF у сироватці крові з урахуванням клінічних результатів лікування переконливо засвідчив асоційованість зниженого рівня GDNF з гіршими клінічними результатами терапії (табл. 8.8).

Так, середній рівень GDNF у не респондерів ASAS 20 склав $2,915 \pm 1,466$ пг/мл, що у 1,5 рази менше, ніж у пацієнтів – респондерів ASAS 20, де кількісне значення показника склало $4,395 \pm 2,298$ пг/мл.

Усе вищезазначене дозволяє розглядати знижений вміст GDNF в якості предиктора терапевтичної резистентності АС.

Таблиця 8.8

Показники вмісту GDNF у сироватці крові у респондерів та не респондерів ASAS 20 (M ± CB / Me (Q₂₅–Q₇₅))

Показник	Значення показника, (M ± CB)		p
	Не респондери, n=30	Респондери, n=13	
Вміст GDNF	$2,915 \pm 1,466 / 2,528$ (1,850–3,646)	$4,395 \pm 2,298 / 3,732$ (3,528–4,845)	0,009

У респондерів ASAS 40 рівень GDNF також виявився вищим, ніж у не респондерів, хоча розбіжності статистично не значущі (табл. 8.9).

Таблиця 8.9

**Показники вмісту GDNF у сироватці крові у респондерів та не респондерів
ASAS 40 (M ± CB / Me (Q₂₅–Q₇₅))**

Показник	Значення показника, (M ± CB)		p
	Не респондери, n=39	Респондери, n=4	
Вміст GDNF	3,228 ± 1,758 / 2,901 (2,015–4,257)	4,672 ± 2,610 / 4,539 (2,763–6,582)	0,227

При аналізі розподілу кількості респондерів та не респондерів за ASAS 20 у групах з нормальним та зниженим рівнем GDNF також були виявлені закономірності, що підтверджують можливість використання рівня GDNF в якості предиктора резистентності до лікування.

Так, питома вага респондерів ASAS20 серед пацієнтів з нормальним рівнем GDNF виявилася втричі вищою, ніж серед пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF: 45,5 % проти 14,3 %, p<0,05 (табл. 8.10).

Таблиця 8.10

**Кількість респондерів та не респондерів ASAS20 серед пацієнтів з нормальним
та зниженим рівнем GDNF**

Варіації ознаки	зі зниженим рівнем GDNF, n=21		з нормальним рівнем GDNF, n=22		Всього		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Не респондери	18	85,7	12	54,5	30	69,8	0,030
Респондери	3	14,3	10	45,5	13	30,2	

Питома вага респондентів ASAS 40 серед пацієнтів з нормальним рівнем GDNF виявилася також більшою, ніж серед пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF, хоча ці розбіжності виявилися статистично не значущими (табл. 8.11).

Таблиця 8.11

Кількість респондерів та не респондерів ASAS40 серед пацієнтів з нормальним та зниженим рівнем GDNF

Варіації ознаки	зі зниженим рівнем GDNF, n=21		з нормальним рівнем GDNF, n=22		Всього		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Не респондери	20	95,2	19	86,4	39	90,7	0,321
Респондери	1	4,8	3	13,6	4	9,3	

Нами було запропоновано математичну модель, яка описує ймовірність досягнення клінічної ефективності за критерієм ASAS 20 в залежності від рівнів GDNF. При побудові моделі використано модель бінарних відкликів (логіт-регресія) з нелінійним оцінюванням. Основні характеристики моделі наведені у табл. 8.12.

Таблиця 8.12

Основні характеристики логіт-моделі відклику ASAS 20 в залежності від рівнів GDNF та виразності НКБ

Показник	B0	GDNF	Chi-square	p
Оцінка	-2,18475	0,4885	5,8831	0,01529
Співвідношення шансів (один.)	0,11251	1,6299		
Співвідношення шансів (діапазон)		132,0750		

Як видно з табл. 8.8, показник хі-квадрат даної моделі є достатньо високим, а значення p – малим, що свідчить про достатню адекватність даної моделі.

Модель дозволяє встановити, що існує значущий взаємозв'язок клінічного результату лікування і рівнів GDNF. Цей зв'язок можна апроксимувати наступним рівнянням логіт-регресії:

$$ASAS20 = GDNF (-2,18475 + 0,4885 GDNF) / (1 + GDNF (-2,18475 + 0,4885)) \quad (8.1)$$

З моделі випливає, що вищий рівень GDNF збільшує передбачувані величини клінічної ефективності лікування за ASAS 20; відповідно, чим вищий рівень GDNF, тим більша ймовірність досягнення клінічного результату терапії.

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що знижений вміст GDNF у плазмі крові асоційований з гіршими клінічними результатами відносно активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану їх здоров'я, якості життя та стану афективної сфери. Це дозволяє вважати знижений рівень GDNF предиктором резистентності до терапії.

Необхідно зазначити, що у процесі лікування були виявлені певні побічні ефекти. Загалом, за час спостереження у всіх пацієнтів (131 особа) були виявлені наступні побічні ефекти (у порядку зменшення питомої ваги): головний біль (23 особи, 17,6 %); нудота (18 осіб, 13,7 %); печія (10 осіб, 7,6 %); порушення сну (9 осіб, 6,9 %); сухість у роті (7 осіб, 5,3 %); диспепсія (5 осіб, 3,8 %); занепокоєння (5 осіб, 3,8 %); порушення лібідо (5 осіб, 3,8 %), закрепи (4 особи, 3,1 %); порушення апетиту (2 особи, 1,5 %), загальмованість (2 особи, 1,5 %), тремор (1 особа, 0,8 %).

При порівнянні частоти побічних ефектів у пацієнтів, які отримували стандартну і запропоновану схему лікування, було виявлено, що у пацієнтів, які отримували венлафаксин, проявлялися побічні ефекти, типові для СИЗСН (табл. 8.13).

Таблиця 8.13

Побічні ефекти терапії в залежності від схеми лікування

Побічний ефект	Г1, n=88		Г2, n=22		Г3, n=21		p		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	1-2	1-3	2-3
Нудота	10	11,4	2	9,1	6	28,6	0,555	0,054	0,105
Сухість у роті	3	3,4	1	4,5	3	14,3	0,491	0,084	0,286
Закрепи	1	1,1	1	4,5	2	9,5	0,361	0,094	0,482
Диспепсія	2	2,3	1	4,5	2	9,5	0,491	0,167	0,482
Порушення апетиту	0	0,0	1	4,5	1	4,8	0,200	0,193	0,482
Печія	7	8,0	2	9,1	1	4,8	0,549	0,520	0,518
Головний біль	14	15,9	4	18,2	5	23,8	0,507	0,285	0,468
Тремор	0	0,0	0	0,0	1	4,8	1,000	0,193	0,488
Занепокоєння	1	1,1	2	9,1	2	9,5	0,101	0,094	0,679
Загальмованість	0	0,0	0	0,0	1	4,8	1,000	0,193	0,488
Порушення сну	4	4,5	2	9,1	3	14,3	0,345	0,129	0,477
Порушення лібідо	2	2,3	1	4,5	2	9,5	0,491	0,167	0,482

При цьому, хоча у пацієнтів Г3 частіше реєструвалися нудота (28,6 %), сухість у роті (14,3 %), закрепи (9,5 %), диспепсія (9,5 %), головний біль (23,8 %), тремор (4,8

%), загальмованість (4,8 %), порушення сну (14,3 %) та порушення лібідо (9,5 %), розбіжності між групами були статистично не значущими ($p > 0,05$). Слід також зауважити, що у переважній більшості випадків (87 %) побічні ефекти були транзиторними, і зникли або суттєво зменшилися після кількох днів терапії.

Підсумовуючи наведене вище, можна стверджувати, що введення до комплексу лікувальних заходів при АС з НКБ венлафаксину патогенетично обґрунтовано, клінічно ефективно, не супроводжується суттєвими побічними ефектами, і добре переноситься пацієнтами. Виявлені закономірності необхідно враховувати при розробці лікувальних заходів для пацієнтів з АС.

Висновки до розділу 8

Аналіз даних дослідження дозволив встановити, що наявність НКБ є фактором, який обтяжує перебіг захворювання на АС. НБ пов'язаний з більш високою активністю захворювання, гіршими показниками виразності функціональних порушень та гіршим станом здоров'я, а також зі зниженням якості життя та наявністю виражених депресивних і тривожних психопатологічних проявів, що дозволяє розглядати НБ в якості предиктора важкості перебігу АС, і вимагає застосування додаткових терапевтичних заходів для корекції НКБ.

Стандартна терапія дозволяє значуще покращити показники активності патологічного процесу у пацієнтів без НКБ (що підтверджується позитивною динамікою показників ASDAS і BASDAI в процесі лікування), функціональної здатності пацієнтів (позитивна динаміка показників BASMI та BASF), стану здоров'я (за показниками ASAS HI, ASAS EF та BAS-G), якості життя (специфічної, пов'язаної з наявністю АС, що проявляється значущою динамікою показників за шкалою ASQoL, та загальної якості життя та соціального функціонування), а також покращенням стану афективної сфери (що підтверджується зменшенням показників депресії і тривожності та збільшенням показників когнітивного функціонування). При цьому у пацієнтів з АС і наявністю НКБ динаміка усіх зазначених показників під впливом стандартної терапії є гіршою, а щодо депресивних проявів і когнітивного

функціонування стандартна схема не виявила значущої ефективності. Введення до стандартної схеми лікування перорального прийому венлафаксину у добовій дозі 75–225 мг дозволяє значуще покращити показники активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я та якості життя, причому кількісне значення цих показників після лікування у пацієнтів з НКБ наближається до значень, притаманних пацієнтам без НКБ. Прийом венлафаксину у пацієнтів з НКБ дозволяє нормалізувати стан психічної сфери, практично повністю усунути депресивні і тривожні прояви, і значуще покращити стан когнітивного функціонування.

Висока ефективність застосування запропонованої схеми при АС з НКБ підтверджена значуще більшою питомою вагою респондерів за ASAS 20 серед пацієнтів, які отримували додатково до стандартної схеми венлафаксин: 47,6 % проти 31,8 % у пацієнтів з АС без НКБ, які отримували стандартну терапію ($p < 0,01$), та проти 13,6 % у пацієнтів з АС з НКБ, які отримували стандартну терапію ($p < 0,01$).

Додатковим предиктором терапевтичної резистентності у пацієнтів з АС є знижений рівень GDNF, що асоційований зі значуще гіршими результатами лікування за показниками функціональної здатності пацієнтів (BASMI), стану здоров'я (ASAS EF, BAS-G 7 діб, HAQ), якості життя та психоемоційного стану (депресії та реактивної тривожності).

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення особливостей динаміки продукції GDNF з урахуванням біологічних, індивідуально-типологічних, циркадних факторів, супутньої патології та інших чинників, а також дослідження динаміки GDNF у процесі лікування.

Результати, викладені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Кедик І.О., Станіславчук М.А. Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому // Вісник Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. 2023. Том 27. № 3. С. 406-412.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

АС є актуальною проблемою сучасної медицини, що характеризується значною поширеністю у популяції (до 1,4 %) [3, 130, 360], ураженням переважно чоловіків молодого віку, прогресуючим перебігом, втратою працездатності і здатності до самообслуговування, скороченням тривалості життя і погіршенням його якості [169, 354, 390].

Основу клінічної картини АС складає больовий синдром, у генезі якого, окрім запальної реакції, важливу роль відіграє нейропатичний компонент [66, 190, 248]. Центральна сенситизація модифікує перебіг захворювання, погіршує ефективність стандартної схеми лікування та вимагає додаткової фармакологічної корекції [46, 98, 261]. Поширеність нейропатичного компонента больового синдрому складає понад третину серед чоловіків і приблизно половину пацієнтів серед жінок, хворих на АС [8, 158].

Попри клінічну важливість, особливості НКБ при АС залишаються недостатньо вивченими, а наявні наукові дані – неповними, що знижує якість діагностики та лікування, утруднює розробку сучасних підходів до ранньої діагностики, лікування та реабілітації при АС.

У патогенетичних механізмах АС важливу роль відіграє гліальний нейротрофічний фактор (Glial-Derived Neurotrophic Factor – GDNF), що бере участь у регуляції нейропатичного болю через систему складних клітинних механізмів [61, 119, 241]. Однак, механізми анальгезуючої дії GDNF при АС залишаються недостатньо вивченими, що визначає актуальність їх дослідження.

Метою роботи було підвищити ефективність діагностики та лікування хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі встановлення патогенетичної ролі GDNF, клінічних особливостей перебігу захворювання, предикторів резистентності до фармакотерапії та включення до комплексу лікування венлафаксину.

Дисертаційне дослідження було проведено у три етапи.

На першому етапі для участі у дослідженні суцільним методом відібрано 142 пацієнти у віці від 18 до 65 років, яким був встановлений діагноз АС згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями, які надали інформовану згоду на участь у дослідженні, і були здатні до адекватної комунікації та розуміння змісту опитувальників у процесі дослідження. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням основних положень GCP (2018 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 1 жовтня 2020 р. та № 6 від 12 жовтня 2023 р.). Відібрані пацієнти були розподілені на дві групи: до першої групи, чисельністю 94 пацієнта, були віднесені хворі на АС з відсутністю ознак НБ; до другої, чисельністю 48 пацієнтів – хворі на АС з наявністю ознак НБ. Віднесення до певної групи проведено на підставі результатів обстеження з використанням шкал LANSS та DN4: за наявності позитивного результату за обома шкалами пацієнта відносили до групи з наявністю НБ; за відсутності позитивного результату – до групи з відсутністю НБ. На другому етапі проведено комплексне клінічне, біохімічне, інструментальне та психодіагностичне дослідження, вивчення якості життя, а також статистико-математичну обробку, аналіз та узагальнення результатів дослідження.

На цьому етапі також здійснено валідизацію і транскультуральну адаптацію опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP) [304]. Необхідність валідизації і транскультуральної адаптації опитувальника StEP зумовлена тим, що цей опитувальник є одним з найбільш досконалих діагностичних інструментів, призначених для виявлення та диференціації НБ, і містить найбільшу кількість результатів об'єктивних методів дослідження для виявлення НБ, що дозволяє об'єктивізувати його діагностику. До нашої роботи існувала лише оригінальна версія опитувальника англійською мовою, що істотно утруднювало використання цього цінного діагностичного інструменту у практиці охорони здоров'я України. Нами була

отримана письмова згода на адаптацію опитувальника одного з його авторів (J. Scholz).

Переклад опитувальника здійснювався згідно із стандартними рекомендаціями «Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures» [50]. У процедурі адаптації і валідації брали участь 49 хворих із встановленим діагнозом АС згідно модифікованим Нью-Йоркським критеріям [219] та тривалістю болю в нижній частині спини 3 місяців і більше, які дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Контрольну групу склала 31 особа без АС чи інших захворювань з ознаками больового синдрому, які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Порівняння отриманих результатів за StEP у обстежених пацієнтів проводилося з використанням двох інших опитувальників для виявлення нейропатичного болю – LANSS та DN4. Статистико-математичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою методів варіаційної статистики. Надійність україномовної версії StEP оцінювалась методом тест-ретест у 22 пацієнтів з інтервалом у 7 днів. Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали за допомогою підрахунку коефіцієнта альфа-Кронбаха.

Нами було оцінено симптоми та ознаки болю за допомогою структурованого інтерв'ю та подальшим стандартизованим фізикальним обстеженням пацієнта. У ході структурованого інтерв'ю досліджено локалізацію, характеристики болю, тривалість та умови його виникнення протягом останніх 24 годин. Фізикальне обстеження включало дослідження шкіри, реакцій на точкову тактильну стимуляцію, на тиск тупим предметом, на рух пензлем, на вібрацію, на укол голкою, дослідження теплової і холодової реакції, часову сумачію болю, і тест з підніманням прямої ноги.

Аналіз даних анамнезу засвідчив, що у групі обстежених превалювали особи чоловічої статі (67,3 %), середній вік учасників становив $42 \pm 8,8$ років, тривалість основного захворювання коливалась від 1 до 15 років і в середньому становила $6,8 \pm 3,5$ років. У хворих на АС переважала висока та дуже висока активність захворювання. Середнє значення індексу ASDAS було в межах $3,8 \pm 0,8$ балів, а BASDAI – $5,5 \pm 1,2$ балів. Наявність антигену HLA-B27 була виявлена у 63,3 % пацієнтів. У 79,6 % пацієнтів спостерігались тяжкі функціональні розлади ($\text{BASFI} \geq$

4 балів), а обсяг рухів у хребті за BASMI був на рівні $5,2 \pm 2,3$ балів. За даними ASQoL, середнє значення показника ЯЖ у хворих на АС склало $8,3 \pm 4,4$ балів.

Нами було проаналізовано кожен пункт опитувальника StEP, який враховується при підрахунку фінальних значень. Середні значення показників тесту відповідали середнім значенням показників ретесту. Переважна більшість пунктів опитувальника StEP, що використовують для підрахунку фінального значення, показали тісні кореляційні зв'язки. Методом підрахунку коефіцієнта альфа-Кронбаха (0,987) з урахуванням внутрішньокласового коефіцієнта кореляції оцінено надійність опитувальника StEP. Отримані дані свідчать про внутрішню узгодженість україномовної версії StEP. Аналіз чутливості StEP проведено за допомогою підрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s), який показав наявність парної кореляції ($p < 0,01$); $r_s = 0,955$).

За даними авторів StEP, фінальне значення даного опитувальника ≥ 4 балів дозволяє запідозрити наявність у пацієнта нейропатичного болю, тому нами було проаналізовано показники StEP у пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Тестування опитувальника StEP у хворих на АС виявило НБ у 27 з 49 пацієнтів (55,1 %). Значення StEP у хворих на АС в цілому по групі було на рівні $4,6 \pm 5,3$ балів проти $0,1 \pm 0,4$ балів у контрольній групі. Також ми порівняли фінальні значення опитувальника StEP з результатами Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) та опитувальника DN4 з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Отримані результати засвідчили, що результати опитувальника StEP значуще ($p < 0,01$) корелювали із показниками за шкалами LANSS та DN4.

Отже, україномовна версія опитувальника StEP, адаптована нами, показала достатній рівень валідності і надійності для використання в науковій та лікувальній практиці для україномовної популяції пацієнтів. У хворих на АС за допомогою україномовної версії опитувальника StEP наявність нейропатичного компонента больового синдрому виявлено у 55 % випадків, що слід враховувати при лікуванні даної когорти хворих.

На третьому етапі, після критичного аналізу результатів дослідження, нами були науково обґрунтовані та розроблені сучасні підходи до удосконалення існуючих

схем лікування пацієнтів з АС з наявністю НБ, і проведено порівняльну оцінку їх ефективності.

Серед обстежених 113 осіб (79,6 %) склали чоловіки, 29 осіб (20,4 %) – жінки; серед пацієнтів з НБ було значуще більше жінок: 31,2 % проти 14,9 % ($p < 0,05$), а серед пацієнтів без НБ – чоловіків: 68,8 % проти 85,1 % ($p < 0,05$).

Ці пацієнти були розподілені на дві групи: до першої групи, чисельністю 94 пацієнта, були віднесені хворі на АС з відсутністю ознак НБ; до другої групи, чисельністю 48 пацієнтів, були віднесені хворі на АС з наявністю ознак НБ. Віднесення пацієнта до тієї чи іншої групи проводилося на підставі результатів обстеження з використанням Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) [204] та Діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4) [205]. За наявності позитивного результату за обома шкалами (12 і більше балів за шкалою LANSS, та 4 і більше бали за шкалою DN4) пацієнта відносили до групи з наявністю НБ; за відсутності позитивного результату – до групи з відсутністю. Загальна поширеність НБ за даними LANSS склала 36,6 %, у жінок значуще частіше, ніж у чоловіків: 51,7 % проти 32,7 % ($p < 0,05$), за даними опитувальника DN4 – у 38,0 % хворих на АС, у жінок значуще частіше, ніж у чоловіків: 58,6 % проти 32,7 % ($p < 0,01$). За даними обох зазначених шкал, НКБ виявлено у 33,8 % хворих на АС, у жінок значуще частіше порівняно з чоловіками: 51,7 % проти 29,2 % ($p < 0,05$).

Середній вік обстежених склав $41,9 \pm 9,7$ років, у пацієнтів з НБ незначуще більший: $44,0 \pm 8,4$ років проти $40,9 \pm 10,2$ років ($p > 0,05$), термін від моменту появи перших скарг до встановлення діагнозу – відповідно $6,0 \pm 4,6$ років, $6,4 \pm 4,7$ років і $5,7 \pm 4,5$ років ($p > 0,05$); тривалість захворювання на АС від появи перших скарг до моменту даного огляду – відповідно $9,6 \pm 6,4$ років, $10,3 \pm 6,4$ років і $9,3 \pm 6,5$ років ($p > 0,05$); тривалість захворювання від моменту встановлення діагнозу до моменту даного огляду – відповідно $3,9 \pm 3,8$ років, $4,1 \pm 3,4$ років і $3,8 \pm 4,0$ років ($p > 0,05$).

Більшість обстежених пацієнтів мали III рентгенологічну стадію процесу (52,1 %), вдвічі менше – IV стадію (28,2 %), втричі менше – II стадію (16,9 %), і найменше – I стадію (2,8 %). Структура рентгенологічних стадій у пацієнтів з наявністю та відсутністю НБ значуще не відрізнялася: серед пацієнтів з НБ було дещо більше осіб

з I стадією (4,2 % проти 2,1 %, $p>0,05$), з II стадією (20,8 % проти 14,9 %, $p>0,05$) та з IV стадією (29,2 % проти 27,7 %, $p>0,05$), а у пацієнтів без НБ – з III стадією (55,3 % проти 45,8 %, $p>0,05$).

HLA B27–позитивними були 71,8 % пацієнтів, серед пацієнтів з НБ їх було незначуще більше: 75,0 % проти 70,2 % ($p>0,05$).

При виконанні дослідження нами були використані наступні методи: клінічні, соціально-демографічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистико-математичні.

Клінічне обстеження пацієнтів включало наступні складові: клінічну бесіду, організовану за методом напівструктурованого клінічного інтерв'ю, під час якої виявлялися і деталізувалися скарги, проводився збір анамнестичних даних та фізикальний огляд, що проводився за стандартною схемою. Дані, отримані при клінічному обстеженні, верифікувалися шляхом співставлення їх з даними медичної документації.

Антропометричні показники (масу тіла та зріст) визначали за стандартною методикою [361].

Для визначення НКБ нами використані Лідська шкала оцінки нейропатичного болю (LANSS) [52], Діагностичний опитувальник нейропатичного болю (DN4) [67] та Опитувальник Standardized Evaluation of Pain (StEP), валідація та транскультуральна адаптація опитувальника StEP якого була здійснена нами [8].

Для оцінки функціональних порушень при АС використані індекси BASFI (Bath AS Functional Index) [81] та BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [176, 184].

Оцінку активності захворювання здійснювали з використанням індексів BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) [141] та ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [228].

Загальний стан здоров'я та функцій хворих на АС оцінювали за індексом HAQ (Health Assessment Questionnaire) [77].

Для оцінки стану здоров'я обстежених пацієнтів застосовували україномовний адаптований варіант опитувальника ASAS HI/EF (ASAS Health Index and

Environmental Factors) [25] та індекс BAS-G (the Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score) із самооцінкою пацієнтом симптомів за 1 тиждень (BAS-G 7 діб), за останнє півріччя (BAS-G 6 місяців) та середній показник (BAS-G Score) [185].

Вміст гліального нейротрофічного фактора в плазмі крові визначали імуноферментним методом ELISA за набором «Human GDNF (Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit» (Elabscience, США, Lot CV09HB482125) у відповідності до інструкції виробника. Дослідження виконані у клініко-діагностичній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької обласної Ради. Загальна кількість пацієнтів, у яких було проведено вимірювання GDNF склала 90 осіб (65 хворих – 50 чоловіків та 15 жінок, і 25 практично здорових – 19 чоловіків і 6 жінок).

Лабораторне дослідження включало: розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ; визначення С-реактивного протеїну; загального білку, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, рівня глюкози.

Комплекс психодіагностичних та психометричних методів включав наступні методики: шкала депресії The Zung Self-Rating Depression Scale [395], шкала оцінки рівня особистісної та реактивної тривожності С.Spilberger [319], опитувальник MMSE (Mini Mental State Examination) використовувався для виявлення та оцінки когнітивних порушень [137].

Для оцінки якості життя та соціального функціонування пацієнтів використані опитувальник ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) [117] і методика оцінки якості життя Mezzich et al. в адаптації Н.О. Марути [4].

Статистико-математична обробка результатів дослідження проводилася з використанням сучасних методів статистико-математичного аналізу: критерію t Стьюдента, непараметричних тестів Манна-Уїтні, Вілкоксона, критерію знаків, Шапіро-Уїлка, точного критерію Фішера, методу рангової кореляції Спірмена.

Виявлено високі показники виразності НБ у пацієнтів з АС: за даними шкали LANSS $9,3 \pm 4,8$ балів (у пацієнтів з НБ $14,6 \pm 2,2$ балів, без НБ $6,5 \pm 3,3$ балів, $p < 0,01$), за даними шкали DN4 $3,4 \pm 2,1$ балів ($5,6 \pm 1,6$ балів і $2,2 \pm 1,2$ балів) відповідно. Застосування опитувальника StEP дозволило ефективно диференціювати

нейропатичний біль від ноцицептивного: середнє значення за ним у всіх пацієнтів з АС склало $22,6 \pm 5,4$ балів, у пацієнтів з НБ $26,8 \pm 4,4$ балів, у пацієнтів без НБ – $20,5 \pm 4,5$ балів ($p < 0,01$).

Рівень активності захворювання за даними BASDAI у пацієнтів з НКБ виявився значуще вищим, ніж у пацієнтів без НКБ: серед усіх пацієнтів переважна більшість належала до групи з високою активністю (81,0 %), тоді як хворих з низькою активністю було лише 19,0 %. При цьому у пацієнтів з наявністю НКБ низька активність мала місце лише в одиничному випадку, а 97,9 % належали до групи з високою активністю процесу, тоді як у групі з відсутністю НКБ висока активність виявлена у 72,3 % пацієнтів, а низька – у 27,7 % ($p < 0,01$). Середнє значення показника за BASDAI у всіх пацієнтів склало $5,5 \pm 1,7$ балів, у пацієнтів з НКБ воно було значуще вищим: $6,5 \pm 1,5$ балів проти $5,0 \pm 1,5$ балів ($p < 0,01$). Аналогічні закономірності були виявлені й при аналізі показників активності процесу за шкалою ASDAS: $3,5 \pm 0,8$ балів, $3,8 \pm 0,9$ балів та $3,4 \pm 0,4$ бали відповідно ($p < 0,01$), функціональної здатності пацієнтів за шкалами BASMI : $4,3 \pm 2,2$ балів, $5,0 \pm 2,2$ балів та $3,9 \pm 2,2$ балів відповідно ($p < 0,01$) та BASFI: $5,1 \pm 2,2$ балів, $6,6 \pm 1,6$ балів та $4,3 \pm 2,1$ балів відповідно ($p < 0,01$), стану здоров'я за шкалами ASAS HI: $6,7 \pm 2,3$ балів, $7,2 \pm 2,4$ балів та $6,5 \pm 2,3$ балів відповідно ($p < 0,05$), ASAS EF: $3,4 \pm 1,7$ балів, $3,7 \pm 1,7$ балів та $3,2 \pm 1,6$ балів відповідно ($p > 0,05$), BAS-G (7 діб): $6,2 \pm 1,9$ балів, $7,1 \pm 1,6$ балів та $5,7 \pm 1,9$ балів відповідно ($p < 0,01$), BAS-G (6 місяців): $5,8 \pm 2,4$ балів, $6,5 \pm 2,3$ балів та $5,5 \pm 2,3$ балів відповідно ($p < 0,05$), BAS-G (Score): $6,0 \pm 1,9$ балів, $6,8 \pm 1,7$ балів та $5,6 \pm 1,9$ балів відповідно ($p < 0,01$), HAQ: $1,0 \pm 0,5$ балів, $1,2 \pm 0,4$ балів та $0,9 \pm 0,5$ балів відповідно ($p < 0,01$).

Дані нашого дослідження засвідчили, що наявність НБ асоційована зі значуще вищими показниками активності захворювання, більшою втратою функціональної здатності та зниженням показників загального стану здоров'я, що дозволяє розглядати нейропатичний біль як обтяжуючий фактор відносно цих проявів. Водночас, не було виявлено значущих відмінностей у виразності нейропатичного болю у пацієнтів з різними рентгенологічними стадіями анкілозивного процесу та у

пацієнтів з різними рівнями HLA B27 та ШОЕ, що свідчить про несуттєву роль цих факторів у генезі НКБ при АС.

Встановлено наявність значущих ($p < 0,01$) кореляційних зв'язків між показниками функціональних порушень, активності захворювання, загального стану здоров'я хворих на АС з показника виразності НБ за опитувальником StEP. Найбільш тісними виявилися кореляційні зв'язки показників опитувальника StEP з показниками за шкалами LANSS ($r_s = 0,700$), DN4 ($r_s = 0,686$), BASFI ($r_s = 0,679$) та BASDAI ($r_s = 0,617$). Кореляційний зв'язок середньої сили виявлений також з показниками ASDAS-ESR ($r_s = 0,571$), BASMI ($r_s = 0,504$) та HAQ ($r_s = 0,412$).

Одержані нами дані щодо поширеності НБ у пацієнтів з АС узгоджуються з даними Freynhagen R. et al. (2006) [138], Bidad K. et al. (2017) [55], SAA (2019) [258], Mızrak S. et al. (2021) [249], Zhou L. et al. (2021) [389], Borman P. et al. (2021) [63], які повідомляли про питому вагу пацієнтів з НБ у 20,6 % – 58 %. При цьому існуючі дані щодо поширеності НБ у хворих на АС були розширені і доповнені нами аналізом гендерної структури пацієнтів, що дозволило встановити значуще більшу поширеність НБ серед жінок, і кількісно оцінити гендерні відмінності. Дані нашого дослідження доповнюють результати досліджень Choi J.H. et al. (2018) [92], як виявили у пацієнтів з АС і НБ гірші результати за індексами активності хвороби, візуальною аналоговою шкалою болю та гірші показники якості життя, а також позитивні кореляції з показниками за шкалами VAS, BASDAI, BDI і зворотні кореляції з показниками ЯЖ.

У нашому дослідженні було вперше проаналізовано особливості вмісту GDNF у хворих на АС з НБ. Загальною тенденцією, притаманною пацієнтам з АС, був знижений рівень GDNF порівняно зі здоровими: $3,508 \pm 2,388$ пг/мл проти $4,959 \pm 2,070$ пг/мл відповідно ($p < 0,01$). При цьому показник GDNF у здорових був значуще вищим як при порівнянні з пацієнтами з наявністю НБ ($2,644 \pm 1,166$ пг/мл, $p < 0,01$), так і при порівнянні з пацієнтами без НБ ($4,344 \pm 2,936$ пг/мл, $p < 0,05$). У хворих на АС з НБ вміст GDNF у плазмі крові значуще ($p < 0,05$) нижчий, ніж у хворих на АС без НБ, що свідчить про важливу роль GDNF у патогенетичних механізмах НБ при АС.

Було виявлено, що рівень GDNF у плазмі крові хворих на АС значуще прямо корелює з масою тіла ($r_s=0,389$, $p<0,01$) та індексом маси тіла ($r_s=0,328$, $p<0,01$), і зворотно корелює з показниками виразності НБ за LANNS ($r_s=-0,253$, $p<0,05$) і DN4 ($r_s=-0,308$, $p<0,05$), з показниками стану здоров'я BAS-G 6 місяців ($r_s=-0,269$, $p<0,05$) і BAS-G середній ($r_s=-0,265$, $p<0,05$), а також з показником виразності депресії ($r_s=-0,293$, $p<0,05$).

Ці результати свідчать про складний характер зв'язку рівня GDNF і НБ. З одного боку, виявлено статистично значущі кореляції між антропометричними показниками, виразністю НБ, станом здоров'я пацієнтів з АС і афективної сфери та рівнем GDNF, а з іншого – кількісні значення коефіцієнтів кореляції загалом є невисокими. Очевидно, що патогенетична роль GDNF щодо НБ є складною, однак, одержані дані дозволяють зробити висновок про асоційованість нейропатичного компонента больового синдрому зі зниженням рівня GDNF. Пов'язаність знижених рівнів GDNF з гіршим станом здоров'я та більшою виразністю депресивних проявів, на нашу думку, може бути переважно опосередкована стійким нейропатичним больовим синдромом, оскільки нами було виявлено гірші показники активності запального процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та афективної сфери у пацієнтів з АС та НБ. Низькі рівні GDNF у плазмі крові асоціюються не лише з НБ, але й з вищою активністю захворювання, гіршою функціональною здатністю пацієнтів, гіршим загальним станом здоров'я, зниженням якості життя та гіршим станом афективної сфери.

Одержані у нашому дослідженні дані щодо асоційованості знижених рівнів GDNF з більшою виразністю НБ узгоджується з даними інших авторів, які встановили ефективність GDNF у зменшенні інтенсивності больового синдрому (Walker M.J. et al. 2018) [350], Mahato A.K. et al., 2020 [229]), які, у свою чергу, підтверджують дані фундаментальних досліджень Eggers R. et al. (2019) [125] та Messina D.N. et al. (2022) [241] щодо здатності GDNF знижувати активність розрядів у сенсорних нейронів і попереджувати та обертати сенсорні аномалії через регуляцію ноцицепторів, а також сприяти регенерації ушкоджених нейронів.

Деякі відмінності у показниках активності запального процесу у пацієнтів з нормальним вмістом GDNF, на нашу думку, мають поліфакторний генез і потребують подальших поглиблених досліджень. Участь GDNF у запальних процесах залишається невивченою, хоча дослідження останніх років вказують на те, що GDNF може відігравати важливу роль у патогенезі запалення (Meir M. et al., 2019 [240]).

На нашу думку, ефекти щодо покращення функціональної здатності пацієнтів та стану їх здоров'я при вищих рівнях GDNF є закономірними, оскільки, в їх основі лежить позитивний вплив на відновлення нормальної діяльності нейронних мереж, що узгоджується з даними інших досліджень (Runeberg-Roos P. et al., 2020 [295]). Аналогічно, позитивні кореляції GDNF з якістю життя пацієнтів, очевидно, зумовлені переважно зменшенням виразності болю і кращими показниками функціональної здатності пацієнтів з вищими рівнями GDNF, що узгоджується з даними інших авторів, які виявили покращення функціонування під впливом GDNF (Manfredsson F.P. et al., 2020 [230]; Cintron-Colon A.F. et al., 2022 [96]).

Вплив GDNF на психічну сферу, крім опосередкованого впливу через зменшення виразності больового синдрому, може також бути пов'язаним з дофамінергічними ефектами GDNF: так, у деяких дослідженнях було показано, що GDNF збільшує обмін дофаміну та покращує біорозподіл мозку (Grondin R. et al., 2018) [155], що позитивно впливає на психічне функціонування. Експериментальними дослідженнями Bonafina A. et al., 2019 [61], Kustova A.O. et al., 2019 [209] було показано, що GDNF необхідний для нормальної реалізації поведінкових моделей, і забезпечує стійкість до стресу при збереженні базових поведінкових реакцій, емоційного статусу та мнестичних і когнітивних здібностей. Це також дозволяє пояснити покращене когнітивне функціонування у пацієнтів з нормальними рівнями GDNF, виявлене у нашому дослідженні. Слід зауважити, що незалежно від нейробиологічних механізмів покращення психічного функціонування, можна вважати підтвердженою актуальну роль GDNF у нормалізації психічної сфери у пацієнтів з НБ, що відкриває нові можливості для комплексного лікування захворювань з нейропатичним компонентом болю.

У нашому дослідженні також було вивчено можливості використання рівня GDNF у плазмі крові в якості предиктора резистентності до терапії АС. Для цього нами були простежені клінічні результати 12-тижневого лікування 43 пацієнтів, хворих на АС. Серед цих пацієнтів були виділені дві групи: з вмістом GDNF у плазмі крові до початку лікування до 3,0 пг/мл (група зі зниженим рівнем GDNF, чисельністю 21 особа), і з вмістом GDNF у плазмі крові до початку лікування понад 3,0 пг/мл (група з нормальним рівнем GDNF, чисельністю 22 особи). Порівняння показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та стану психічної сфери проводилося у кожній з цих груп до і після лікування, результат представлявся у відсотковому співвідношенні зменшення або збільшення показника за відповідною шкалою до і після лікування. Статистичний аналіз розбіжностей виконано за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні, кореляцій – методу рангових кореляцій Спірмена.

За результатами аналізу розподілу кількості респондерів та не респондерів за критеріями ASAS20 у групах з нормальним та зниженим рівнем GDNF були виявлені закономірності, що підтверджують можливість використання рівня GDNF в якості предиктора резистентності до лікування. Так, питома вага респондерів ASAS20 серед пацієнтів з нормальним рівнем GDNF виявилася втричі вищою, ніж серед пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF: 45,5 % проти 14,3 % ($p < 0,05$). Питома вага респондентів ASAS40 серед пацієнтів з нормальним рівнем GDNF виявилася також більшою, ніж серед пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF, хоча ці розбіжності виявилися статистично не значущими: 13,6 % проти 4,8 % ($p < 0,05$).

Аналіз показників вмісту GDNF у сироватці крові з урахуванням клінічних результатів лікування засвідчив асоційованість зниженого рівня GDNF з гіршими клінічними результатами терапії: середній рівень GDNF у не респондерів ASAS20 склав $2,915 \pm 1,466$ пг/мл, що у 1,5 рази менше, ніж у пацієнтів – респондерів ASAS20, де кількісне значення показника склало $4,395 \pm 2,298$ пг/мл ($p < 0,01$). Середній рівень GDNF у не респондерів ASAS40 склав $3,228 \pm 1,758$ пг/мл, що менше, ніж у пацієнтів – респондерів ASAS40, у яких значення показника склало $4,672 \pm 2,610$ пг/мл ($p > 0,05$).

Вивчення динаміки показників у процесі лікування у пацієнтів з різними рівнями GDNF виявило певні відмінності, зокрема, показники виразності НБ продемонстрували значуще покращення у пацієнтів з нормальним рівнем GDNF: показник за LANNS – $25,0 \pm 31,0$ % проти $1,6 \pm 3,7$ % ($p < 0,05$), показник за DN4 – відповідно $28,8 \pm 36,0$ % проти $1,5 \pm 4,9$ % ($p < 0,01$). Значуще краща динаміка у пацієнтів з нормальним рівнем GDNF була виявлена і щодо функціональної здатності пацієнтів за BASMI: $24,5 \pm 25,1$ % проти $13,3 \pm 23,7$ % ($p < 0,05$), якості життя за ASQoL: $25,0 \pm 14,6$ % проти $14,7 \pm 9,0$ % ($p < 0,05$) та реактивної тривожності: $20,8 \pm 20,6$ % проти $5,5 \pm 7,0$ % ($p < 0,05$). Дещо краща (хоча й статистично не значуща) динаміка була виявлена також щодо активності патологічного процесу, стану здоров'я, загальної якості життя та депресії.

Одержані у нашому дослідженні дані переконливо свідчать про те, що знижений вміст GDNF у плазмі крові асоційований з гіршими клінічними результатами відносно активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану їх здоров'я, якості життя та стану афективної сфери. Це дозволяє вважати знижений рівень GDNF предиктором резистентності до терапії.

Наші дані щодо меншої ефективності терапії у пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF, загалом узгоджуються з даними сучасних досліджень, в яких було продемонстровано, що вищі рівні GDNF асоціюються з меншою виразністю больового синдрому, кращою функціональною здатністю пацієнтів, якістю життя і психічного функціонування (Walker M.J. et al. 2018 [350]; Grondin R. et al., 2018 [155]; Bonafina A. et al., 2019 [61]; Mahato A.K. et al., 2020 [229]; Runeberg-Roos P. et al., 2020 [295]; Manfredsson F.P. et al., 2020 [230]; Cintron-Colon A.F. et al., 2022 [96]). Водночас, дослідження, які вивчали б асоційованість GDNF з результатами лікування АС наразі відсутні, тож одержані нами дані мають важливе значення як для доповнення існуючих наукових відомостей про терапевтичну роль GDNF, так і щодо перспектив використання дослідження рівня GDNF як предиктора терапевтичної резистентності. Нормальні рівні GDNF можуть розглядатися як предиктор більшої чутливості до лікування і кращих терапевтичних результатів, а знижені рівні – в якості чинника

гіршого клінічного, функціонального та психологічного стану пацієнтів в процесі лікування, що вимагатиме більш складної і тривалої терапії.

Нашим дослідженням було підтверджено, що АС супроводжується вираженими змінами у психоемоційній сфері пацієнтів, що складають невід'ємну складову комплексної клінічної картини захворювання.

Нами було виявлено, що середнє значення показника депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale у хворих на АС відповідало легкій депресії: $51,5 \pm 11,9$ балів. При цьому у пацієнтів без НБ середній показник склав $48,1 \pm 13,1$ балів, що відповідає відсутності ознак депресії, близьким до верхньої межі норми, а у пацієнтів з НБ - $58,1 \pm 4,6$ балів, що відповідає легкій депресії, близько до помірної депресії. Всього у 28,9 % всіх пацієнтів з АС показники відповідали відсутності ознак депресії, у 45,1 % – ознакам легкої депресії, у 26,0 % – помірної депресії. При цьому більшість пацієнтів без НБ не виявляли ознак депресії (41,5 %), ще у 40,4 % виявлено ознаки легкої депресії, і лише у 18,1 % - помірної, тоді як серед пацієнтів з НБ не виявлено ознак депресії лише у 4,2 %, легка депресія мала місце у 54,2 %, і у 41,6 % обстежених показник відповідав помірній депресії. Ці дані свідчать про серйозний вплив НБ при АС на психоемоційну сферу, що повинно бути враховано при лікуванні і реабілітації хворих.

Середнє значення показника реактивної тривожності як у пацієнтів без НБ, так і з НБ було високим, однак, у останніх показник був значуще вищим: у всіх обстежених $47,2 \pm 12,2$ балів, у пацієнтів без НБ – $45,5 \pm 12,7$ балів, у пацієнтів з НБ – $50,4 \pm 10,5$ балів ($p < 0,05$). Низький рівень РТ у пацієнтів з НБ виявлений лише в одиничному випадку, тоді як серед пацієнтів без НБ таких було 13,8 % ($p < 0,05$); питома вага пацієнтів з середнім рівнем РТ в обох групах була приблизно однакова – 31,3 % проти 36,2 % відповідно ($p > 0,05$), тоді як пацієнтів з високим рівнем РТ було значуще більше серед тих, у кого виявлявся НБ – 66,6 % проти 50,0 % ($p < 0,05$). Ці дані можуть розглядатися як прояв емоційних реакцій на важкий стрес інвалідізуючого захворювання з вираженим больовим синдромом.

Виявлено, що показники особистісної тривожності у групі пацієнтів без НБ відповідали середньому рівню, тоді як у пацієнтів з НБ – високому рівню. Пацієнтів

з низькими рівнями ОТ було значуще більше серед тих, у кого був відсутній НБ – 20,2 % проти 6,3 % ($p < 0,05$), питома вага пацієнтів з середніми рівнями ОТ в обох групах значуще не відрізнялася – відповідно 41,5 % і 37,5 % ($p > 0,05$), а пацієнти з високими рівнями ОТ значуще частіше виявлялися у групі з наявністю НБ – 56,2 % проти 38,3 % ($p < 0,05$). Ці дані можуть інтерпретуватися як ознаки стійких патохарактерологічних трансформацій, спричинених АС.

Кореляційний аналіз дозволив встановити наявність значущих кореляційних зв'язків між виразністю НБ та депресії і тривожності: з показниками за шкалами LANSS і DN4 значуще корелювали показники депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale ($r_s = 0,505$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,474$, $p < 0,01$ відповідно); PT ($r_s = 0,244$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,299$, $p < 0,01$ відповідно); ОТ ($r_s = 0,285$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,316$, $p < 0,01$ відповідно).

Одержані у нашому дослідженні дані дали можливість розширити наявні відомості щодо наявності у пацієнтів з НБ і АС депресивних і тривожних проявів. Вони дозволили нам зробити висновок, що основу психопатологічних змін при АС складають депресивні і тривожні прояви, представлені переважно легкими та субдепресивними розладами, а тривожні прояви проявляються як у формі підвищеної реактивної тривожності, що відображує психопатологічні реакції на важке інвалідізуюче захворювання, біль і соматичний дискомфорт, так і підвищеною особистісною тривожністю, що може розглядатися як прояв стійких патохарактерологічних рис, асоційованих з АС. Наявність у пацієнтів з АС депресивних проявів, виявлена у нашому дослідженні, узгоджується з даними інших авторів (Zhao S. et al. (2018) [384], Fang M.L. et al. (2019) [131], Reddy K.N. et al. (2021) [283], Ma T. et al., 2022 [226]). Водночас, у нашому дослідженні виявлено не лише суттєву ураженість пацієнтів з АС депресивними проявами (26,0 %), а й значну поширеність у них субдепресивних станів різної виразності. Нами також вперше проведено диференціацію депресивних проявів при АС в залежності від наявності НБ, що дозволило виявити значуще більшу поширеність і значуще вищі показники виразності депресії у пацієнтів з НБ. Одержані дані переконливо свідчать про тісну асоційованість НБ при АС з депресивними проявами.

Нами також підтверджено, що окрім депресивних проявів, важливою складовою клініко-психопатологічної феноменології при АС є тривога. Дані наявних досліджень (Zou Q. Et al. (2016) [394], Ben T.A. et al. (2019) [51], Reddy K.N. et al. (2021) [283]) свідчать про значну ураженість хворих на АС тривожними розладами, що узгоджується з одержаними нами даними. У нашому дослідженні оцінено окремо виразність реактивної тривожності, яка є індикатором поточних, ситуативних стресових переживань, та особистісної тривожності, яка розглядається як стійка схильність індивіда до тривожного реагування на широкий спектр життєвих ситуацій. Високі рівні РТ, притаманні хворим на АС, що виявлені у нашому дослідженні, є проявами психологічних реакцій пацієнтів на важке захворювання і пов'язане з цим лікування; при цьому НБ відіграє важливу роль у виникненні цих реакцій, що підтверджується значуще вищими рівнями РТ у хворих з НБ. Натомість, ОТ як стійка характеристика особистості, у хворих на АС відображує насамперед формування патохарактерологічних рис внаслідок тривалого соматогенного впливу, що проявляються у тривожному очікуванні негативних наслідків хвороби, обмеження працездатності, здатності до самообслуговування, а у пацієнтів з НБ – також додаткового хронічного больового подразнення. Підвищені рівні ОТ у пацієнтів з НБ свідчать про негативний вплив больового компонента на формування стійких змін характеру, хронізації несприятливих психологічних реакцій та посилення взаємного впливу соматичної і психічної складових у клінічній картині АС. Наявність таких стійких патохарактерологічних рис є важливим аргументом, що обґрунтовує доцільність введення до комплексу лікувально-реабілітаційних заходів при АС з НБ психофармакологічної корекції.

Загалом, наявність депресивних і тривожних психопатологічних феноменів, що складають стрижневу психопатологічну симптоматику АС, є закономірною реакцією пацієнта на усвідомлення наявності у себе важкого інвалідізуючого захворювання, песимістичної оцінки майбутнього перебігу хвороби, а також неприємних суб'єктивних відчуттів, пов'язаних із захворюванням, насамперед, больових.

У нашому дослідженні було виявлено, що НБ при АС супроводжується порушеннями когнітивного функціонування, переважно у вигляді легкої когнітивної дисфункції. Вивчення стану когнітивної функції за допомогою Mini-Mental State Examination (MMSE), виявило, що середнє значення показника у всіх пацієнтів склало $27,46 \pm 1,77 / 27,0$ (26,0–28,0) балів; у пацієнтів з НБ показник був значуще вищим, ніж у пацієнтів без НБ: $26,29 \pm 1,39 / 27,0$ (26,0–27,0) балів проти $28,06 \pm 1,64 / 28,0$ (27,0–29,0) балів ($p < 0,01$). Виявлено, що майже половину (48,9 %) серед хворих без НБ склали пацієнти з відсутністю когнітивних порушень, ще у 17,0 % було виявлено ознаки легких когнітивних порушень, і лише у 34,1 % пацієнтів були наявні ознаки помірних когнітивних розладів. Натомість, серед пацієнтів з наявністю НБ лише у одного пацієнта (2,1 %) не було виявлено ознак когнітивних порушень, ще у 16,7 % виявлено ознаки легких когнітивних порушень, у 70,8 % - помірних когнітивних порушень, і у 10,4 % були виявлені ознаки виражених когнітивних порушень.

Когнітивні порушення, наявні при АС, можна розглядати в якості допоміжного психопатологічного конструкту, що опосередкований депресивними і тривожними проявами та безпосереднім впливом больового синдрому. Наявність нейропатичного компонента больового синдрому слід розглядати в якості фактора, що обтяжує стан психоемоційної сфери, погіршуючи прояви депресії, реактивної та особистісної тривожності, а також когнітивне функціонування. Наявність у клінічній картині АС виражених психопатологічних проявів обґрунтовує доцільність призначення психофармакологічної терапії сучасними антидепресантами з анксиолітичним ефектом при АС, особливо за наявності нейропатичного компонента болю. Присутність легких когнітивних порушень у пацієнтів з АС без наявності НБ може бути пояснене насамперед впливом депресивної симптоматики, що супроводжується погіршенням здатності до концентрації уваги та труднощами запам'ятовування та відтворення інформації, а також високим рівнем тривоги, що також утруднює когнітивне функціонування. На наявність когнітивних розладів у хворих на АС вказують й інші автори. Зокрема, Vitturi В. та співавт. (2020) виявили когнітивну дисфункцію різного ступеня у 90 % хворих на АС, тоді як в групі контролю цей

показник становив 57,5 % [348]. На асоціацію хронічного нейропатичного болю з когнітивною дисфункцією вказують й інші автори (Moriarty O. et al., 2017) [252]. На нашу думку, негативний вплив НБ на когнітивне функціонування реалізується як через пряму дію больового подразнення, що різко погіршує концентрацію уваги, знижує здатність до запам'ятовування та відтворення інформації, погіршує виконавчі функції, так і опосередковано, через більш виражені афективні порушення, насамперед, депресивні та тривожні. Синергічний вплив цих несприятливих факторів посилює когнітивні розлади і погіршує загальний стан психічного функціонування пацієнтів з НБ при АС.

При дослідженні якості життя (ЯЖ), пов'язаної із захворюванням на АС за допомогою опитувальника ASQoL, нами було виявлено в цілому невисокий рівень ЯЖ у обстежених хворих (показник склав $9,3 \pm 4,4$ балів). При цьому у пацієнтів з наявністю НБ показник ЯЖ виявився значуще вищим у порівнянні з пацієнтами без НБ, що свідчить про гірший рівень ЯЖ: $12,0 \pm 4,2$ балів проти $7,9 \pm 3,8$ балів відповідно ($p < 0,01$). Показники ЯЖ за шкалою ASQoL виявили значущі кореляції з усіма показниками активності АС, функціональних розладів і НБ. Найбільш тісні кореляції середньої сили були виявлені для шкал StEP ($r_s = 0,625$), BASFI ($r_s = 0,622$), BASDAI ($r_s = 0,602$), LANSS ($r_s = 0,546$), DN4 ($r_s = 0,452$) та BASMI ($r_s = 0,312$).

Дослідження якості життя за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. виявило низький рівень ЯЖ та соціального функціонування хворих на АС у більшості ключових сфер. При цьому пацієнтам з НБ були притаманні гірші показники ЯЖ у сферах суб'єктивного благополуччя/задоволеності (показник у всіх хворих $13,25 \pm 4,58$ балів; у пацієнтів з наявністю НБ $11,94 \pm 3,82$ балів, у пацієнтів без НБ $13,93 \pm 4,81$ балів, $p < 0,01$) і виконання соціальних ролей ($24,11 \pm 7,04$ балів, $21,73 \pm 6,89$ балів і $25,32 \pm 6,84$ балів відповідно, $p < 0,01$), а також загального показника ЯЖ ($6,13 \pm 1,55$ балів, $5,66 \pm 1,51$ балів і $6,37 \pm 1,52$ балів, $p < 0,01$). Значущі кореляції середньої сили були виявлені між показником ЯЖ і показниками за шкалами DN4 ($r_s = -0,367$) і LANSS ($r_s = -0,346$), слабкої сили – для показників за шкалами StEP ($r_s = -0,281$), BASDAI ($r_s = -0,222$), та BASFI ($r_s = -0,181$).

Аналіз даних нашого дослідження, в якому було показано, що наявність НБ асоційована з комплексом несприятливих клінічних реакцій, зокрема, з більшою активністю захворювання, гіршими показниками виразності функціональних порушень та гіршим станом здоров'я, а також зі зниженням якості життя та наявністю виражених депресивних і тривожних психопатологічних феноменів, що дозволяє розглядати НБ в якості предиктора важкості перебігу АС, спонукали до внесення змін в існуючі схеми лікування АС, асоційованого з НБ. Успішний досвід застосування антидепресантів групи СІЗЗСН при НБ, коморбідного з різними захворюваннями [9, 49, 245, 290, 316, 352], а також результати нашого дослідження, що обґрунтовували патогенетичну і клінічну доцільність застосування СІЗЗСН для корекції НБ при АС, дозволив нам запропонувати введення до схеми лікування АС за наявності НБ венлафаксину у добовій дозі 75–225 мг. Венлафаксин є перспективним представником сучасних СІЗЗСН, механізм його дії пов'язаний з потенціюванням нейромедіаторної активності у ЦНС через потужне інгібування венлафаксином і його активним метаболітом О-десметилвенлафаксином зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та слабке інгібування зворотного захоплення дофаміну. Завдяки цьому венлафаксин справляє потужний антидепресивний, анксиолітичний, тимостабілізуючий, м'який антиобсесивний, а також анальгезуючий ефекти. Усе це патогенетично і клінічно обґрунтовує застосування венлафаксину для корекції НКБ при АС з метою усунення больового синдрому та корекції несприятливих супутніх психопатологічних реакцій.

З метою оцінки клінічної ефективності застосування венлафаксину нами були сформовані три групи. Першу групу, чисельністю 94 осіб, склали пацієнти з АС без НБ. Другу групу, чисельністю 24 особи, склали пацієнти з АС з наявністю НБ. Пацієнти зазначених груп отримували стандартну схему лікування АС відповідно до наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676, що передбачало прийом будь-якого нестероїдного протизапального засобу у стабільній дозі, яка не змінювалась упродовж останніх 2-х тижнів; хворобомодифікуючий засіб (метотрексат або сульфасалазин) у стабільній дозі, що не змінювалась щонайменше протягом 4 останніх тижнів. Третю групу, чисельністю 24 особи, склали пацієнти з АС та НБ, які

додатково до зазначеної схеми отримували венлафаксин у дозі 75-225 мг на добу. Відбір пацієнтів до другої і третьої груп проводився шляхом рандомізованої селекції. Період відкритого контрольованого лікування склав 12 тижнів, після чого проводилася оцінка активності захворювання, функціональних порушень, стану здоров'я, якості життя та виразності депресивних проявів. Групи 2 і 3 були спільномірними за віком, гендерним складом, тривалістю захворювання, і значуще не відрізнялися за показниками активності процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та виразності депресії та реактивної тривожності. У процесі лікування частина пацієнтів вибула з дослідження, тому остаточна клінічна оцінка ефективності лікування проводилася за результатами дослідження пацієнтів, які пройшли повний курс терапії: у групі 1 – 88 пацієнтів, у групі 2 – 22 пацієнти, у групі 3 – 21 пацієнт. Ефективність лікування оцінювали за критеріями ASAS 20 та ASAS40. Респондерами ASAS 20 вважалися пацієнти, у яких було наявне покращення кількісного значення показників більше ніж на 20 % (або більше 1 одиниці) щонайменше за трьома критеріями з наступних: або BAS-G, ВАШ, BASFI, середнє значення пунктів 5 та 6 індексу BASDAI, відсутність погіршення більш ніж на 20 %, та понад 1 одиницю за рештою критеріїв. Відповідно, респондерами ASAS40 вважалися пацієнти, у яких було наявне покращення більш ніж на 40 % та більш ніж на 2 одиниці щонайменше за трьома зазначеними вище критеріями. У всіх хворих оцінювали наявність та показники виразності НБ з використанням шкал LANSS, DN4, StEP, стан функціональних порушень з використанням індексів BASFI та BASMI, активність захворювання з використанням індексів BASDAI та ASDAS, стан здоров'я та функцій – з використанням індексів HAQ, ASAS HI/EF та BAS-G 7 діб, якість життя та соціального функціонування – з використанням опитувальника ASQoL та шкали Mezzich et al., рівень депресії – з використанням шкали депресії Zung, рівень реактивної тривожності – за допомогою шкали оцінки реактивної тривожності С. Spilberger, когнітивних порушень – з використанням опитувальника MMSE.

У процесі лікування була виявлена позитивна динаміка у пацієнтів усіх груп.

При оцінці результатів терапії після 12 тижнів лікування було встановлено, що за умов стандартної терапії респондерами щодо критерію ASAS20 були переважно

пацієнти з відсутністю НБ, тоді як у пацієнтів з НБ групи 2 результати були гіршими. Зокрема, відповідність критерію ASAS20 була досягнута у 31,8 % пацієнтів групи 1, і у 13,6 % пацієнтів групи 2, при цьому розрахунок відношення шансів засвідчив, що присутність нейропатичного болю підвищує ризик резистентності до лікування (недосягнення ASAS20 майже втричі (ВШ 2,95; ДІ 0,8-10,8). Натомість, у пацієнтів з НБ, яким додатково призначали венлафаксин, було досягнуто кращі результати: відповідність критерію ASAS20 у пацієнтів групи 3 виявлено у 47,6 % обстежених, що значуще більше, ніж у пацієнтів двох інших груп ($p < 0,05$). Іншими словами, призначення венлафаксину хворим з АС та наявністю НБ підвищує шанси досягти ASAS20 в 5,75 рази при довірчому інтервалі 1,3 – 25,5.

Відповідність критеріям ASAS40 у процесі лікування була досягнута у 10,2 % пацієнтів групи 1 та у 14,3 % пацієнтів групи 3, а серед пацієнтів групи 2 жоден не досяг критеріїв ASAS40.

Традиційна терапія виявилася недостатньо ефективною щодо НБ у пацієнтів, у яких було діагностовано його наявність. Так, у пацієнтів групи 2 під впливом традиційної терапії спостерігалася позитивна динаміка і зменшення показника виразності НБ за даними опитувальників LANSS та DN4, однак, ці зміни були статистично не значущими ($p > 0,05$).

Натомість, призначення венлафаксину дозволило суттєво зменшити виразність НБ. Якщо показники за шкалами LANSS та DN4 у пацієнтів групи 2 після лікування відповідали наявності ознак НБ, то у пацієнтів групи 3 показники після лікування не лише значуще зменшилися, а й відповідали відсутності ознак НБ. При порівнянні показників після лікування було виявлено, що у пацієнтів груп 1 і 3 показники значуще не відрізнялися, тоді як при порівнянні їх з показниками групи 2 було виявлено значущі відмінності. Показники за шкалою StEP у пацієнтів груп 1 і 3 у процесі лікування значуще покращилися, і вони також були значуще кращими у порівнянні з пацієнтами групи 2.

Оцінка показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та психоемоційної сфери в динаміці лікування виявила значущі ($p < 0,01$) позитивні зміни в усіх клінічних групах, однак, найбільш

виражена позитивна динаміка була виявлена у пацієнтів під впливом запропонованої терапії. Так, у пацієнтів групи 1 показник за шкалою BASDAI зменшився на 18,5 %, у пацієнтів групи 2 – на 17,3 %, а у пацієнтів групи 3 – на 30,3 %, показник за шкалою ASDAS-ESR – відповідно на 11,5 %, 10,5 % та 17,3 %; показник за BASMI – відповідно на 14,0 %, 9,6 % та 34,1 %; за шкалою BASFI – відповідно на 19,3 %, 15,9 % та 28,5 %; за шкалою ASAS HI – відповідно на 20,2 %, 14,4 % та 32,3 %; за шкалою ASAS EF – відповідно на 28,1 %, 7,7 % та 46,3 %; за шкалою BAS-G 7 діб – відповідно на 19,7 %, 19,5 % та 34,7 %; за шкалою ASQoL – відповідно на 52,0 %, 48,3 % та 65,1 %; за The Zung Self-Rating Depression Scale – відповідно на 15,6 %, 5,6 % та 52,5 %; за шкалою реактивної тривожності – відповідно на 5,4 %, 6,6 % та 38,7 %.

Одержані результати свідчать про високу клінічну ефективність венлафаксину в комплексній терапії хворих на АС з НБ. Додавання венлафаксину до лікувальної схеми дозволило не лише значуще зменшити виразність больового синдрому нейропатичного генезу та нівелювати депресивні і тривожні прояви, а й досягти кращої позитивної динаміки показників активності запального процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я та якості життя.

При порівнянні частоти побічних ефектів у пацієнтів, які отримували стандартну і запропоновану схему лікування, було виявлено, що у пацієнтів, які отримували венлафаксин, проявлялися побічні ефекти, типові для СІЗЗСН. При цьому, хоча у пацієнтів, які отримували венлафаксин, частіше реєструвалися нудота (28,6 %), сухість у роті (14,3 %), закрепи (9,5 %), диспепсія (9,5 %), головний біль (23,8 %), тремор (4,8 %), загальмованість (4,8 %), порушення сну (14,3 %) та порушення лібідо (9,5 %), розбіжності між групами були статистично не значущими ($p > 0,05$). У переважній більшості випадків (87 %) побічні ефекти були транзиторними, і зникли або суттєво зменшилися після кількох днів терапії, або після зниження дози препарату.

Одержані нами дані щодо високої ефективності венлафаксину для корекції НБ узгоджуються з даними інших дослідників, які вивчали застосування антидепресантів при інших формах НБ. Слід зазначити, що розширення сфери застосування психотропних препаратів і введення їх до схем лікування соматичних захворювань є

одним з ключових трендів сучасної фармакотерапії (Birkinshaw H. et al., 2021) [57], (Singh D., Saadabadi A., 2022) [310]. Більш ранні дослідження показали, що венлафаксин, який є представником сучасних антидепресантів з одним із найширших спектром дії, у ефективних дозах є дієвим засобом контролю НБ (Jackson K.C. et al., 2003) [172], (Chong M.S., Brandner B., 2006) [93], (Sullivan M.D., Robinson J.P., 2006) [322], (Jann M.W., Slade J.H., 2007) [174], що повністю узгоджується з одержаними нами даними і результатами експериментальних досліджень (Li D. et al., 2019) [213]. Більш пізні дослідження (Aiyer R. et al., 2017) [16], (Birkinshaw H. et al., 2021) [57] показали складний характер впливу венлафаксину на НБ, зокрема, наявність випадків резистентного до лікування болю, а також помірної ефективності терапії антидепресантами. При цьому антидепресанти групи СИЗСН рекомендуються National Institute for Health and Care Excellence (NICE) як препарати першої лінії для лікування НБ в первинній медичній допомозі (NICE, 2019) [260]. Дані нашого дослідження свідчать про високу ефективність венлафаксину щодо контролю психопатологічної, зокрема, афективної симптоматики, а також щодо підвищення якості життя пацієнтів з АС, що є важливим чинником нормалізації стану здоров'я і зменшення виразності соматичної, включаючи больову, симптоматики.

Одержані результати дають підстави рекомендувати введення венлафаксину до комплексної терапії пацієнтів з АС за наявності НБ.

Підсумовуючи дані дослідження, слід зауважити, що лікування хворих на АС з НБ повинно бути індивідуалізоване з урахуванням динаміки патологічного процесу, показників активності запалення, функціональної здатності пацієнтів, наявності та виразності НБ, якості життя та стану психоемоційної сфери. Аналіз і узагальнення результатів дисертаційного дослідження дали нам можливість сформулювати висновки та запропонувати практичні рекомендації для використання у закладах охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної задачі сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики та лікування анкілозивного спондиліту (АС) з нейропатичним компонентом больового синдрому на основі встановлення патогенетичної ролі GDNF, клінічних особливостей перебігу захворювання, предикторів резистентності до фармакотерапії та включення до комплексу лікування венлафаксину.

1. Встановлено значну поширеність нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на АС, значуще більшу у жінок: за даними LANSS 36,6 % (у жінок 51,7 %, у чоловіків 32,7 %, $p < 0,05$), за даними DN4 – у 38,0 % (58,6 % і 32,7 % відповідно, $p < 0,01$), за даними обох шкал – у 33,8 % (51,7 % і 29,2 % відповідно, $p < 0,05$). Вік і тривалість захворювання не виявили значущого зв'язку з наявністю нейропатичного компонента больового синдрому.

2. Виявлено, що наявність нейропатичного компонента больового синдрому асоціювалась зі значуще вищими показниками активності захворювання (BASDAI $6,5 \pm 1,5$ балів проти $5,0 \pm 1,5$ балів, $p < 0,01$; ASDAS $3,8 \pm 0,9$ балів проти $3,4 \pm 0,7$ балів, $p < 0,01$); нижчою функціональною здатністю (BASMI $5,0 \pm 2,2$ балів проти $3,9 \pm 2,2$ балів, $p < 0,01$; BASFI $6,6 \pm 1,6$ балів проти $4,3 \pm 2,1$ балів, $p < 0,01$); зниженням показників загального стану здоров'я (ASAS HI $7,2 \pm 2,4$ балів проти $6,5 \pm 2,3$ балів, $p < 0,05$; BAS-G (7 діб) $7,1 \pm 1,6$ балів проти $5,7 \pm 1,9$ балів, $p < 0,01$); BAS-G (6 місяців) $6,5 \pm 2,3$ балів проти $5,5 \pm 2,3$ балів, $p < 0,05$; BAS-G (середній) $6,8 \pm 1,7$ балів проти $5,6 \pm 1,9$ балів, $p < 0,01$; HAQ $1,2 \pm 0,4$ балів проти $0,9 \pm 0,5$ балів, $p < 0,01$), що дозволяє розглядати нейропатичний біль як обтяжуючий фактор відносно цих проявів.

3. Здійснено переклад, крос-культуральну адаптацію та валідацію опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP) для виявлення та диференціації нейропатичного болю у поперековій ділянці хребта. Валідність, надійність і внутрішня узгодженість україномовної версії StEP підтверджена високим значенням

коефіцієнта альфа Кронбаха (0,987) та результатами кореляційного аналізу, який виявив наявність парної кореляції ($r_s=0,955$, $p<0,01$).

4. Встановлено, що у хворих на АС має місце зниження рівня гліального нейротрофічного фактора (GDNF) в крові порівняно зі здоровими: $3,51 \pm 2,39$ пг/мл проти $4,96 \pm 2,07$ пг/мл відповідно ($p<0,01$). Вміст GDNF у хворих з нейропатичним компонентом больового синдрому значуще ($p<0,05$) нижчий у порівнянні з хворими без нейропатичного болю: $2,64 \pm 1,17$ пг/мл проти $4,34 \pm 2,94$ пг/мл ($p<0,05$). Рівень GDNF прямо корелює з масою тіла ($r_s=0,389$, $p<0,01$), і зворотно – з показниками виразності нейропатичного болю за LANNS ($r_s=-0,253$, $p<0,05$) і DN4 ($r_s=-0,308$, $p<0,05$), з показниками стану здоров'я BAS-G 6 місяців ($r_s=-0,269$, $p<0,05$) і BAS-G середній ($r_s=-0,265$, $p<0,05$), а також з виразністю депресії ($r_s=-0,293$, $p<0,05$).

5. Виявлено, що АС супроводжується вираженими негативними змінами у психоемоційній сфері, зокрема, депресивними і тривожними прояви, а також когнітивними порушеннями. Наявність нейропатичного компонента больового синдрому обтяжує прояви депресії, які присутні у 95,8 % хворих з нейропатичним болем проти 58,5 % у хворих без нейропатичного болю, за вищих показників депресії: $58,1 \pm 4,6$ проти $48,1 \pm 13,1$ балів ($p<0,01$), реактивної тривожності: $50,4 \pm 10,5$ проти $45,5 \pm 12,7$ балів ($p<0,05$), особистісної тривожності: $49,0 \pm 8,2$ проти $43,7 \pm 10,6$ балів ($p<0,05$), і нижчих – когнітивного функціонування: $26,29 \pm 1,39$ проти $28,06 \pm 1,64$ балів ($p<0,01$).

6. Виявлено, що хворим на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому притаманний низький рівень якості життя (ASQoL $12,0 \pm 4,2$ проти $7,9 \pm 3,8$ балів, $p<0,01$; шкала Mezzich $5,66 \pm 1,51$ проти $6,37 \pm 1,52$ балів, $p<0,01$). Гірша якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт значуще ($p<0,05$) корелює з гіршими показниками виразності нейропатичного болю за StEP ($r_s=0,625$), LANSS ($r_s=0,546$), DN4 ($r_s=0,452$), функціональної здатності пацієнтів за BASFI ($r_s=0,622$), та BASMI ($r_s=0,312$), активності процесу за BASDAI ($r_s=0,602$).

7. Встановлено, що наявність нейропатичного компонента больового синдрому є предиктором гіршої ефективності лікування, що підтверджується меншою питомою вагою респондерів ASAS20 і ASAS40 після 12-тижневої терапії: 13,6 % проти 31,8 %,

та 0,0 % і 10,2 % відповідно, а також на 49,4 % більшою поширеністю нейропатичного болю у не респондерів ASAS20 порівняно з респондерами ($p < 0,05$). Питома вага респондерів ASAS20 серед пацієнтів з нормальним (понад 3,0 пг/мл) рівнем GDNF була значуще більшою: 45,5 % проти 14,3 % ($p < 0,05$), а середній рівень GDNF у респондерів ASAS20 більшим, ніж у не респондерів: $4,395 \pm 2,298$ пг/мл проти $2,915 \pm 1,466$ пг/мл ($p < 0,01$); крім того, пацієнти з нормальним вмістом GDNF продемонстрували кращу динаміку показників активності патологічного процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану їх здоров'я, якості життя та стану психоемоційної сфери, що дозволяє вважати знижений рівень GDNF предиктором резистентності до лікування.

8. Науково обґрунтовано, розроблено і впроваджено у практику охорони здоров'я комплексне лікування хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому, що полягає у включенні до терапії селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну венлафаксину у добовій дозі 75–225 мг, що дозволило збільшити питому вагу респондерів ASAS20 до 47,6 %, і покращити динаміку показників активності запального процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя і психоемоційної сфери хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою виявлення нейропатичного компоненту болю в нижній частині спини у хворих на АС рекомендовано використання україномовної версії опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP). За наявності показника за опитувальником 4 бали і вище реєструвати наявність нейропатичного болю.

2. Хворим на АС рекомендовано проводити тестування на наявність у них нейропатичного компоненту больового синдрому за допомогою опитувальників LANNS та DN4. Хворих з наявним нейропатичним компонентом болю слід віднести до групи потенційно резистентних до лікування та провести відповідну корекцію терапії.

3. Рекомендовано визначати рівень GDNF у плазмі крові хворим на АС з наявністю нейропатичного компонента больового синдрому, і рівень GDNF у плазмі крові менше 3 пг/мл вважати предиктором потенційної резистентності до лікування.

4. Хворим на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому до комплексу лікування слід включати венлафаксин у добовій дозі 75 – 225 мг з метою зменшення виразності болю, проявів депресії, тривоги, зменшення активності запального процесу, покращення функціональної здатності та підвищення якості життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксіальний спондилоартрит (анкілозивний спондилоартрит): клінічна настанова, заснована на доказах. (2017) Міністерство охорони здоров'я України – Київ, 101 с.
2. Головач І.Ю., Чіпко Т.М., Семенів І.П., Авраменко О.М., Лазоренко О.О. Оцінка нейропатичного болю у пацієнтів із хронічним суглобовим синдромом // Український ревматологічний журнал. 2015. № 60(2). С. 64-69.
3. Коваленко В.М., Корнацький В.С. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. Київ, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», 2019. 224 с.
4. Марута Н.А., Панько Т.В., Явдак І.А., Семькина Е.Е. Критерий качества жизни в психиатрической практике. Харьков: РИФ Арсис, ЛТД, 2004.
5. Масик О.М., Козій Н.І., Господарський І.Я. Оцінка та корекція впливу фактора м'язового спазму на результати тестування хворих на анкілозивний спондиліт за шкалами BASDAI та BASFI // Укр. мед. часопис. 2009. № 5(73). С. 86-88.
6. Сміян С.І., Кошак Б.О., Слаба У.С. Застосування квінаприлу та L-аргініну з метою корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із анкілозивним спондилоартритом та в поєднанні з гіпертонічною хворобою // Вісник наукових досліджень. 2018. №2. С. 29-33.
7. Сміян С.І., Кошак Б.О., Білуха А.В., Кошак Д.О. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на анкілозивний спондиліт // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018. № 2(76). С. 54-58.
8. Станіславчук М.А., Шаповал І.І., Заїчко К.О. Адаптація та валідація україномовної версії ASAS Health Index and Environmental Factors у хворих на анкілозивний спондилоартрит // Український ревматологічний журнал. 2016. № 65(3). С. 55-58.

9. Шаповал І.І., Станіславчук М.А. Вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на анкілозивний спондиліт за умов коморбідності з фіброміалгією // Український ревматологічний журнал. 2021. № 1(83). С. 27-33.
10. Шаповал І.І. Показники активності захворювання, стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт, асоційований з фіброміалгією // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. 2021. №1 (25). С. 165-170.
11. Шевчук С.В., Звягіна О.В. Якість життя у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, зв'язок із перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому // Український ревматологічний журнал. 2020. № 1(79). С. 76-82.
12. Adler J.E., Nico L., VandeVord P., Skoff A.M. Modulation of neuropathic pain by a glial-derived factor // Pain Med. 2009. Vol. 10(7). P. 1229-1236. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00708.x.
13. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I. et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy // Journal of International Medical Research. 2018. Vol. 46(5). P. 1779–1790. doi: 10.1177/0300060518756540.
14. Ailani J., Rabany L., Tamir S., Ironi A., Starling A. Real-world analysis of remote electrical neuromodulation (REN) for the acute treatment of migraine // Front Pain Res. 2021. Vol. 2. doi: 10.3389/FPAIN.2021.753736.
15. Airaksinen M.S., Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value // Nat Rev Neurosci. 2002. Vol. 3(5). P. 383-94. doi: 10.1038/nrn812.
16. Aiyer R., Barkin R.L., Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review // Pain Med. 2017. Vol. 18(10). P. 1999-2012.
17. Akkoc N., Khan M.A. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52(12). P. 4048–9.
18. Akurathi A., Boese E.A., Kardon R.H., Ledolter J., Kuehn M.H., Harper M.M. Decreased Expression of Glial-Derived Neurotrophic Factor Receptors in Glaucomatous

Human Retinas // *Curr Eye Res.* 2022. Vol. 47(4). P. 597-605. doi: 10.1080/02713683.2021.2002907.

19. Alamanos Y., Papadopoulos N.G., Voulgari P.V. et al. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002 // *Rheumatology (Oxford)*. 2004. Vol. 43(5). P. 615–618.

20. Alkhatatbeh M., Abdul-Razzak K.K. Neuropathic pain is not associated with serum vitamin D but is associated with female gender in patients with type 2 diabetes mellitus // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019. Vol. 7. P. e000690.

21. Allen R.L., Raine T., Haude A., Trowsdale J., Wilson M.J. Cutting edge: leukocyte receptor complex-encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 5543–5547. doi: 10.4049/jimmunol.167.10.5543.

22. Almana S., Miller W.H., Siebert S., Derakhshan M.H. Serum vitamin D in ankylosing spondylitis and axial spondylitis: a systematic review and meta-analysis // *Rheumatology*. 2018. Vol. 57. P. 401. doi: 10.1093/rheumatology/key075.401.

23. Al-Rawi Z.S., Al-Shakarchi H.A., Hasan F. et al. Ankylosing spondylitis and its association with the histocompatibility antigen HL-A B27: an epidemiological and clinical study // *Rheumatol Rehabil*. 1978. Vol. 17(2). P. 72–75.

24. Alvarez-Nemegyei J., Pelaez-Ballestas I., Sanin L.H. et al. Prevalence of musculoskeletal pain and rheumatic diseases in the southeastern region of Mexico. A COPCORD-based community survey // *J Rheumatol Suppl.* 2011. Vol. 86. P. 21–25.

25. ASAS Health Index. [Электронный ресурс] URL://asas-group.org/instruments/asas-health-index. Дата звернення: 03.04.2018.

26. Asadi S., Gholami M.S., Siassi F., Qorbani M., Khamoshian K., Sotoudeh G. Nano curcumin supplementation reduced the severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo- controlled clinical trial // *Complementary Therapies in Medicine*. 2019. Vol. 43. P. 253–260. doi: 10.1016/J.CTIM.2019.02.014.

27. Asensi-Cantó A., López-Abellán M.D., Castillo-Guardiola V., Hurtado A.M., Martínez-Penella M., Luengo-Gil G., Conesa-Zamora P. Antitumoral Effects of Tricyclic

Antidepressants: Beyond Neuropathic Pain Treatment // *Cancers*. 2022. Vol. 14. P. 3248. doi: 10.3390/cancers14133248.

28. Asgharzade S., Talaei A., Farkhondeh T., Forouzanfar F. A review on stem cell therapy for neuropathic pain // *Current Stem Cell Research and Therapy*. 2020. Vol. 15(4). P. 349–361. doi: 10.2174/1574888X15666200214112908.

29. Avina-Zubieta J.A., Chan J., De Vera M., Sayre E.C., Choi H., Esdaile J. Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78(4). P. 480–485. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214388.

30. Ayanlaja A.A., Zhang B., Ji G., Gao Y., Wang J., Kanwore K., Gao D. The reversible effects of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in the human brain // *Semin Cancer Biol*. 2018. Vol. 53. P. 212-222. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.07.005.

31. Aydin T., Karacan I., Demir S.E., Sahin Z. Bone loss in males with ankylosing spondylitis: its relation to sex hormone levels // *Clin. Endocrinol*. 2005. Vol. 63. P. 467–469. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02369.x.

32. Baeten D. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study // *Ann. Rheum. Dis*. 2018. Vol. 77. P. 1295–1302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328.

33. Bai X., Batallé G., Pol O. The Anxiolytic and Antidepressant Effects of Diallyl Disulfide and GYY4137 in Animals with Chronic Neuropathic Pain // *Antioxidants*. 2021. Vol. 10. P. 1074. doi: 10.3390/antiox10071074

34. Bailly F., Cantagrel A., Bertin P. et al. Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic // *RMD Open*. 2020. Vol. 6(2).

35. Bakland G., Nossent H.C., Gran J.T. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway // *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 53(6). 850–855.

36. Bal A., Unlu E., Bahar G., Aydog E., Eksioglu E., Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol*. 2007. Vol. 26(2). P. 211–215. doi: 10.1007/s10067-006-0283-5.

37. Ban E.G., Brassai A., Vizi E.S. The role of the endogenous neurotransmitters associated with neuropathic pain and in the opioid crisis: the innate pain-relieving system // *Brain Res Bull.* 2020. Vol. 155. P. 129–136. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.12.001.
38. Bannister K., Dickenson A.H. What the brain tells the spinal cord // *Pain.* 2016. Vol. 157. P. 2148–2151.
39. Bannister K., Sachau J., Baron R., Dickinson A.H. Neuropathic pain: mechanism-based therapeutics // *Annu Rev Pharmacol Ther.* 2020. Vol. 60. P. 257–274. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021524.
40. Baraliakos X., Regel A., Kiltz U., Menne H.J., Dybowski F., Igelmann M. et al. Patients with fibromyalgia rarely fulfil classification criteria for axial spondyloarthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2018. Vol. 57. P. 1541-1547.
41. Barker R.A., Björklund A., Gash D.M. et al. GDNF and Parkinson's Disease: Where Next? A Summary from a Recent Workshop // *J Parkinsons Dis.* 2020. Vol. 10(3). P. 875-891. doi: 10.3233/JPD-202004.
42. Barnett R., Ingram T., Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe // *Rheumatology.* 2020. Vol. 59(4). P. iv25-iv37.
43. Baron R., Hans G., Dickenson A.H. Peripheral input and its importance for central sensitization // *Ann Neurol.* 2013. Vol. 74. P. 630–636.
44. Baron R., Maier C., Attal N., Binder A., Bouhassira D., Cruccu G. et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles // *Pain.* 2017. Vol. 158. P. 261–72. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000753.
45. Baron R., Binder A., Attal N., Casale R., Dickenson A.H., Treede R.D. Neuropathic low back pain in clinical practice // *European journal of pain.* 2016. Vol. 20(6). P. 861–873. doi: 10.1002/ejp.838.
46. Barrell K., Smith A.G. Peripheral neuropathy // *Med Clin North Am.* 2019. Vol. 103. P. 383–397.
47. Bartus R.T., Kordower J.H., Johnson E.M., Jr., Brown L., Kruegel B.R., Chu Y., Baumann T.L., Lang A.E., Olanow C.W., Herzog C.D. Post-mortem assessment of the short and long-term effects of the trophic factor neurturin in patients with α -

synucleinopathies // *Neurobiol. Dis.* 2015. Vol. 78. P. 162–171. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.023.

48. Bartus R.T., Johnson E.M. Clinical tests of neurotrophic factors for human neurodegenerative diseases, part 2: Where do we stand and where must we go next? // *Neurobiol Dis.* 2017. Vol. 97. P. 169–178. doi: 10.1016/j.nbd.2016.03.026.

49. Bates D., Schultheis B.C., Hanes M.C., Jolly S.M., Chakravarthy K.V., Deer T.R., Levy R.M., Hunter C.W. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain // *Pain medicine.* 2019. Vol. 20(1). P. S2–S12. doi: 10.1093/pm/pnz075.

50. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures // *Spine.* 2000. Vol. 25(24). P. 3186–3191.

51. Ben T.A., Mahmoud I., Hamd I. et al. Depression and anxiety in spondyloarthritis: Prevalence and relationship with clinical parameters and self-reported outcome measures // *Turk J Psychiatry.* 2019. Vol. 130(2). P. 90-98.

52. Bennett M., The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs // *Pain.* 2001. Vol. 92(1-2). P. 147-157.

53. Benucci M., Damiani A., Li Gobbi F. et al. Therapeutic potential of ixekizumab in the treatment of ankylosing spondylitis: a review on the emerging clinical data // *Ther Clin Risk Manag.* 2020. Vol. 16. P. 287–297. doi: 10.2147/TCRM.S228880.

54. Bernetti A., Agostini F., de Sire A. et al. Neuropathic pain and rehabilitation: a systematic review of international guidelines // *Diagnostics.* 2021. Vol. 11(1). P. 74. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS11010074.

55. Bidad K., Gracey E., Hemington K.S., Mapplebeck J., Davis K.D., Inman R.D. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration // *Nature reviews. Rheumatology.* 2017. Vol. 13(7). 410–420. doi: 10.1038/nrrheum.2017.92.

56. Bina R.W., Palsma R.S., Weinand M.E., Kasoff W.S. Peripheral nerve stimulation for refractory trigeminal pain: recent single-institution case series with long-term follow-up and review of the literature // *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.* 2020. Vol. 23(6). P. 796–804. doi: 10.1111/NER.13132.

57. Birkinshaw H., Friedrich C., Cole P., Eccleston C., Serfaty M., Stewart G., White S., Moore R.A., Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Vol. 4. P. CD014682.
58. Blits B., Carlstedt T.P., Ruitenber M.J. et al. Rescue and sprouting of motoneurons following ventral root avulsion and reimplantation combined with intraspinal adeno-associated viral vector-mediated expression of glial cell line-derived neurotrophic factor or brain-derived neurotrophic factor // *Exp. Neurol*. 2004. Vol. 189. P. 303–316. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.05.014.
59. Bodur H. et al. Turkish league against rheumatism consensus report: recommendations for management of axial spondyloarthritis // *Arch. Rheumatol*. 2018. Vol. 33. P. 1–16. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6833.
60. Bollu P.C., Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep // *Mo Med*. 2019. Vol. 116(1). P. 68-75.
61. Bonafina A., Trincherro M.F., Ríos A.S., Bekinschtein P., Schinder A.F., Paratcha G., Ledda F. GDNF and GFR α 1 Are Required for Proper Integration of Adult-Born Hippocampal Neurons // *Cell Rep*. 2019. Vol. 29(13). P. 4308-4319.
62. Boonen A., Braun J., van der Horst Bruinsma I.E., Huang F. et al. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. Vol. 69(01). P. 102-107.
63. Borman P., Kaygisiz F., Yaman A. Neuropathic component of low back pain in patients with ankylosing spondylitis // *Modern Rheumatology*. 2021. Vol. 31(2). P. 462–467. doi: 10.1080/14397595.2020.1754322
64. Borsook D. Neurological diseases and pain // *Brain*. 2012. Vol. 135. P. 320–344.
65. Boucher T.J., Okuse K., Bennett D.L., Munson J.B., Wood J.N., McMahon S.B. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states // *Science*. 2000. Vol. 290(5489). P. 124-127. doi: 10.1126/science.290.5489.124.
66. Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology // *Rev Neurol*. 2019. Vol. 175. P. 16–25.

67. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain*. Vol. 114(1-2). P. 29–36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
68. Boyer G.S., Templin D.W., Corroni-Huntley J.C. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos // *J Rheumatol*. 1994. Vol. 21(12). P. 2292–2297.
69. Braun J., Bollow M., Remlinger G. et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors // *Arthritis Rheum*. 1998. Vol. 41(1). P. 58–67.
70. Braun J., van der Horst-Bruinsma I.E., Huang F. et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial // *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63(6). P. 1543–1551. doi: 10.1002/art.30223.
71. Breban M., Said-Nahal R., Hugot J.P., Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy // *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2003. Vol. 29. P. 575–594. doi: 10.1016/S0889-857X(03)00029-2.
72. Brewerton D.A. et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27 // *Lancet*. 1973. Vol. 1. P. 904–907. doi: 10.1016/S0140-6736(73)91360-3.
73. Bridgwood C., Watad A., Cuthbert R.J., McGonagle D. Spondyloarthritis: new insights into clinical aspects, translational immunology and therapeutics // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2018. Vol. 30(5). P. 526-532.
74. Brown M.A. et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment // *Arthritis Rheum*. 1997. Vol. 40. P. 1823–1828. doi: 10.1002/art.1780401015.
75. Brown M.A., Laval S.H., Brophy S., Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis*. 2000. Vol. 59. P. 883–886. doi: 10.1136/ard.59.11.883.
76. Brown M.A. Genetics of ankylosing spondylitis // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2010. Vol. 22. 126–132. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283364483.

77. Bruce B., Fries J.F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation // *The Journal of rheumatology*. 2003. Vol. 30(1). P. 167-178.
78. Buj-Bello A., Buchman V.L., Horton A., Rosenthal A., Davies A.M. GDNF is an age-specific survival factor for sensory and autonomic neurons // *Neuron*. 1995. Vol. 15(4). P. 821-828. doi: 10.1016/0896-6273(95)90173-6.
79. Burma N.E., Leduc-Pessah H., Fan C.Y., Trang T. Animal models of chronic pain: advances and challenges for clinical translation // *J Neurosci Res*. 2016. doi: 10.1002/jnr.23768.
80. Cai G. et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis // *Clin. Chim. Acta*. 2015. Vol. 438. P. 316–322. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.040.
81. Calin A., Garrett S., Whitelock H., Kennedy L. G., O'hea J., Mallorie P., Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index // *The Journal of rheumatology*. 1994. Vol. 21(12). P. 2281-2285.
82. Cao H., He Q., Eyben R.V. et al. The role of Glial cell derived neurotrophic factor in head and neck cancer // *PLoS One*. 2020. Vol. 15(2). P. e0229311. doi: 10.1371/journal.pone.0229311.
83. Cao Y., Zhu Q., Cai X., Wu T., Aierken X., Ahmat A., Liu S., Li N. Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor Functions as a Potential Candidate Gene in Obstructive Sleep Apnea Based on a Combination of Bioinformatics and Targeted Capture Sequencing Analyse // *Biomed Res Int*. 2021. Vol. 18. P. 6656943. doi: 10.1155/2021/6656943.
84. Carbone L.D., Cooper C., Michet C.J. et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989: Is the epidemiology changing? // *Arthritis and Rheumatism*. 1992. Vol. 35(12). P. 1476–1482.
85. Carli L., Calabresi E., Governato G., Braun J. One year in review 2018: axial spondyloarthritis // *Clin Exp Rheumatol*. 2019. Vol. 37. P. 889-898.
86. Cavalli E., Mammana S., Nicoletti F., Bramanti P., Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches // *International*

journal of immunopathology and pharmacology. 2019. Vol. 33. doi: 10.1177/2058738419838383

87. Chatzikyriakidou A., Voulgari P.V., Drosos A.A. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? // *Autoimmun. Rev.* 2011. Vol. 10. P. 464–468. doi: 10.1016/j.autrev.2011.01.011.

88. Chen B. et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (review) // *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 15. 1943–1951. doi: 10.3892/mmr.2017.6248.

89. Chen J., Lin S., Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis // *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014. Vol. 11. P. CD004800. doi: 10.1002/14651858.CD004800.pub3.

90. Cheng C.W., Wong C.S., Hui G.K., Chung E.K., Wong S.H. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? // *Pain Manag.* 2018. Vol. 8. P. 377-388.

91. Cheng S., Tereshchenko J., Zimmer V. et al. Therapeutic efficacy of regulable GDNF expression for Huntington's and Parkinson's disease by a high-induction, background-free "GeneSwitch" vector // *Exp. Neurol.* 2018. Vol. 309. P. 79–90. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.07.017.

92. Choi J.H., Lee S.H., Kim H.R., Lee K.A. Association of neuropathic-like pain characteristics with clinical and radiographic features in patients with ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol.* 2018. Vol. 37(11). P. 3077-3086. doi: 10.1007/s10067-018-4125-z.

93. Chong M.S., Brandner B. Neuropathic agents and pain: new strategies // *Biomed Pharmacother.* 2006. Vol. 60. P. 318–322.

94. Chou C.T., Pei L., Chang D.M. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Taiwan: a population study of urban, suburban, rural differences // *Journal of Rheumatology.* 1994. Vol. 21(2). P. 302–306.

95. Ciccica F., Rizzo A., Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016. Vol. 28. P. 89–96. doi: 10.1097/BOR.0000000000000239.

96. Cintrón-Colón A.F., Almeida-Alves G., Boynton A.M., Spitsbergen J.M. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons // *Cell Tissue Res.* 2020. Vol. 382(1). P. 47-56.

97. Colbert R.A., Tran T.M., Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis // *Mol. Immunol.* 2014. Vol. 57. P. 44–51. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.013.
98. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D. et al. Neuropathic pain // *Nat Rev Dis Primers.* 2017. Vol. 3. P. 17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
99. Colloca L., Miller F.G. Role of expectations in health // *Curr Opin Psychiatry.* 2011. Vol. 24. P. 149–155.
100. Connor B. Adenoviral vector-mediated delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor provides neuroprotection in the aged parkinsonian rat // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001. Vol. 28(11). P. 896-900. doi: 10.1046/j.1440-1681.2001.03544.x.
101. Costello M.E. et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheuma.* 2015. Vol. 67. P. 686–691. doi: 10.1002/art.38967.
102. Crossfield S.S.R., Marzo-Ortega H., Kingsbury S.R., Pujades-Rodriguez M., Conaghan P.G. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades // *RMD Open.* 2021. Vol. 7(3). P. e001888. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001888.
103. Cruccu G., Stefano G.D., Marchettini P., Truini A. Micronized palmitoylethanolamide: a post hoc analysis of a controlled study in patients with low back pain - sciatica // *CNS & Neurological Disorders: Drug Targets.* 2019. Vol. 18(6). P. 491–495. doi: 10.2174/1871527318666190703110036.
104. Dahan A., van Velzen M., Niesters M. Comorbidities and the complexities of chronic pain // *Anesthesiology.* 2014. Vol. 121. P. 675–676. doi: 10.1097/ALN.0000000000000402.
105. Daiichi sankyo’s mirogabalin displays significant reduction in post-SCI neuropathic pain | biospace. 2022. URL: biospace.com/article/daiichi-sankyo-s-mirogabalin-displays-significant-reduction-in-post-sci-neuropathic-pain/. Дата звернення: 03.05.2023.
106. Davatchi F., Jamshidi A.R., Banihashemi A.T. et al. WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran // *J Rheumatol.* 2008. Vol. 35(7). P. 1384.

107. de Blecourt J., Polman A., de Blecourt-Meindersma T. Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 1961. Vol. 20. P. 215–220. doi: 10.1136/ard.20.3.215.

108. De Greef B.T.A., Hoeijmakers J.G.J., Geerts M. et al. Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial // *Brain.* 2019. Vol. 142(2). P. 263–275. doi: 10.1093/BRAIN/AWY329.

109. de Sire A., Agostini F., Lippi L. et al. Oxygen-ozone therapy in the rehabilitation field: state of the art on mechanisms of action, safety and effectiveness in patients with musculoskeletal disorders // *Biomolecules.* 2021. Vol. 11(3). P. 356–417. doi: 10.3390/BIOM11030356.

110. de Winter J.J., van Mens L.J., van der Heijde D., Landewe R., Baeten D.L. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. P. 196. doi: 10.1186/s13075-016-1093-z.

111. Demant D.T. et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study // *Pain.* 2014. Vol. 155. P. 2263–2273.

112. Demant D.T. et al. Pain relief with lidocaine 5 % patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study // *Pain.* 2015. Vol. 156. P. 2234–2244.

113. Deodhar A., Conaghan P.G., Kvien T.K. et al. Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the MEASURE 2 study // *Clin Exp Rheumatol.* 2019. Vol. 37(2). P. 260–269.

114. Deodhar A. et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis // *Arthritis Rheuma.* 2019. Vol. 71. P. 258–270. doi: 10.1002/art.40728.

115. Dias Q.M. et al. The effect of intrathecal gabapentin on neuropathic pain is independent of the integrity of the dorsolateral funiculus in rats // *Life Sci.* 2012. Vol. 91. P. 837–842.

116. Domon Y., Arakawa N., Inoue T. et al. Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2018. Vol. 365(3). P. 573–582. doi: 10.1124/jpet.117.247551.

117. Doward L.C., Spoorenberg A., Cook S.A., Whalley D., Helliwell P.S., Kay L.J., McKenna S.P., Tennant A., van der Heijde D., Chamberlain M.A. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* Vol. 62(1). P. 20-26.

118. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol Psychiatry.* 2010. Vol. 67(5). P. 446–457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.

119. Duarte Azevedo M., Sander S., Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease // *J Clin Med.* 2020. Vol. 9(2). P. 456. doi: 10.3390/jcm9020456.

120. Duffield S.J., Miller N., Zhao S., Goodson N.J. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis // *Rheumatology (Oxford).* 2018. Vol. 57. P. 1453-60.

121. Dunn J.S., Nagi S.S., Mahns D.A. Minocycline reduces experimental muscle hyperalgesia induced by repeated nerve growth factor injections in humans: a placebo-controlled double-blind drug-crossover study // *European Journal of Pain.* 2020. Vol. 24(6). P. 1138–1150. doi: 10.1002/EJP.1558.

122. Dydyk A.M., Sizemore D.C., Trachsel L.A., Conermann T., Porter B.R. West virginia opioid prescribing for chronic pain while avoiding drug diversion. 2022. [Электронный ресурс] URL://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563323/. Дата звернення: 13.06.2023.

123. Ebrahimiadib N., Berijani S., Ghahari M., Pahlaviani F.G. Ankylosing Spondylitis // *J Ophthalmic Vis Res.* 2021. Vol. 29. 16(3). P. 462-469. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9440.
124. Eggers R., de Winter F., Arkenaar C., Tannemaat M.R., Verhaagen J. Enhanced regeneration and reinnervation following timed GDNF gene therapy in a cervical ventral root avulsion // *Exp. Neurol.* 2019. Vol. 321. P. 113037. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113037.
125. Eggers R., de Winter F., Hoyng S.A., Hoeben R.C., Malessy M.J.A., Tannemaat M.R., Verhaagen J. Timed GDNF gene therapy using an immune-evasive gene switch promotes long distance axon regeneration // *Brain.* 2019. Vol. 142(2). P. 295-311.
126. Eggers R., Hendriks W.T., Tannemaat M.R., van Heerikhuizen J.J. et al. Neuroregenerative effects of lentiviral vector-mediated GDNF expression in reimplanted ventral roots // *Mol. Cell Neurosci.* 2008. Vol. 39. P. 105–117. doi: 10.1016/j.mcn.2008.05.018.
127. Enterria-Morales D., Lopez-Lopez I., Lopez-Barneo J., d'Anglemon de Tassigny X. Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in the maintenance of adult mesencephalic catecholaminergic neurons // *Mov. Disord.* 2020. doi: 10.1002/mds.27986
128. Ernsberger U. The role of GDNF family ligand signalling in the differentiation of sympathetic and dorsal root ganglion neurons // *Cell Tissue Res.* 2008. Vol. 333. P. 353–371. doi: 10.1007/s00441-008-0634-4.
129. Ertenli I., Ozer S., Kiraz S., Apras S.B., Akdogan A., Karadag O., Calguneri M., Kalyoncu U. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level // *Rheumatol Int.* 2012. Vol. 32(2). P. 323–330. doi: 10.1007/s00296-010-1616-x.
130. Evans J., Sapsford M., McDonald S., Poole K., Raine T., Jadon D.R. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease using cross-sectional imaging: a systematic literature review // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021. Vol. 13. P. 1759720X21996973. doi: 10.1177/1759720X21996973.

131. Fang M.L., Wu C.S., Weng L.C., Huang H.L. Factors associated with depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis in Northern Taiwan // *PLoS One*. 2019. Vol. 14(10). P. e0224298. doi: 10.1371/journal.pone.0224298.

132. Faraguna U., Vyazovskiy V.V., Nelson A.B., Tononi G., Cirelli C. A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep // *Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 28(15). P. 4088-4095.

133. Feldtkeller E., Bruckel J., Khan M.A. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups // *Curr Opin Rheumatol*. 2000. Vol. 12(4). P. 239–247.

134. Finch P., Drummond P. High-frequency peripheral nerve stimulation for craniofacial pain // *Progress in Neurological Surgery*. 2020. Vol. 35. P. 85–95. doi: 10.1159/000509665.

135. Finnerup N.B. et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice // *Pain*. 2016. Vol. 157. P. 1599–1606.

136. Finnerup N.B., Kuner R., Jensen T.S. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment // *Physiological reviews*. 2021. Vol. 101(1). P. 259–301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>.

137. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *Journal of psychiatric research*. 1975. Vol. 12(3). P. 189-198.

138. Freynhagen R., Baron R., Tolle T. et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT) // *Curr Med Res Opin*. 2006. Vol. 22(3). 529–537. doi: 10.1185/030079906X89874.

139. Gagnon M. et al. Chloride extrusion enhancers as novel therapeutics for neurological diseases // *Nat Med*. 2013. Vol. 19. P. 1524–1528.

140. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M., Buggy D.J., Henman M.C. Venlafaxine for neuropathic pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 2015(8). P. CD011091.

141. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L. G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index // *J Rheumatol*. 1994. Vol. 21(12). P. 2286-2291.
142. Gau S.Y., Lee Y.H., Tsou H.K. et al. Patients with ankylosing spondylitis are associated with high risk of fibromyalgia: a nationwide population-based cohort study // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 618594. doi: 10.3389/fmed.2021.618594.
143. Geirsson A.J., Eyjolfsdottir H., Bjornsdottir G. et al. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study // *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2010. Vol. 28(3). P. 333–340.
144. Geler-Külcü D., Batıbay S., Öztürk G., Mesci N. The association of neuropathic pain and disease activity, functional level, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study // *Turk J Med Sci*. 2018. Vol. 48. P. 257-65.
145. Gennaro N., Sconfienza L. M., Ambrogi F., Boveri S., Lanza E. Thermal ablation to relieve pain from metastatic bone disease: a systematic review // *Skeletal Radiology*. 2019. Vol. 48(8). P. 1161–1169. doi: 10.1007/S00256-018-3140-0.
146. Georgievska B., Kirik D., Bjorklund A. Aberrant sprouting and downregulation of tyrosine hydroxylase in lesioned nigrostriatal dopamine neurons induced by long-lasting overexpression of glial cell line derived neurotrophic factor in the striatum by lentiviral gene transfer // *Exp. Neurol*. 2002. Vol. 177. P. 461–474. doi: 10.1006/exnr.2002.8006.
147. Gibson W., Wand B. M., Meads C., Catley M. J., O'Connell N. E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain—an overview of cochrane reviews // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. Vol. 4(4). doi: 10.1002/14651858.CD011890.PUB3.CD011890.
148. Gofton J.P., Chalmers A., Price G.E. et al. HL-A 27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians // *J Rheumatol*. 1984. Vol. 11(5). P. 572–573.
149. Gok K., Cengiz G., Erol K., Ozgocmen S. Neuropathic pain component in axial spondyloarthritis and the influence on disease burden // *J Clin Rheumatol*. 2018. Vol. 24. P. 324-327.

150. Gomez-Simmonds A., Uhlemann A.C. Clinical implications of genomic adaptation and evolution of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* // *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 215. P. S18–S27. doi: 10.1093/infdis/jiw378.

151. Gomor B., Gyodi E., Bakos L. Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population // *J Rheumatol Suppl.* 1977. Vol. 3. P. 33–35.

152. Gooren L.J., Giltay E.J., van Schaardenburg D., Dijkmans B.A. Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2000. Vol. 26. P. 969–987. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70179-4.

153. Gordh T.E. et al. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study // *Pain.* 2008. Vol. 138. P. 255–266.

154. Grant L.K., Cain S.W., Chang A.M., Saxena R., Czeisler C.A., Anderson C. Impaired cognitive flexibility during sleep deprivation among carriers of the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met allele // *Behavioural brain research.* 2018. Vol. 338. P. 51-55.

155. Grondin R., Littrell O.M., Zhang Z. et al. GDNF revisited: A novel mammalian cell-derived variant form of GDNF increases dopamine turnover and improves brain biodistribution // *Neuropharmacology.* 2019. Vol. 147. P. 28-36.

156. Hall K.T. et al. Conscientiousness is modified by genetic variation in catechol-O-methyltransferase to reduce symptom complaints in IBS patients // *Brain Behav.* 2015. Vol. 5. P. 39–44.

157. Hammoudeh M., Zack D.J., Li W., Stewart V.M., Koenig A.S. Associations between inflammation, nocturnal back pain and fatigue in ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy // *J Int Med Res.* 2013. Vol. 41(4). P. 1150–1159. doi: 10.1177/0300060513488501.

158. Hange N., Poudel S., Ozair S., Paul T., Nambakkam M., Shrestha R., Greye F., Shah S., Raj Adhikari Y., Thapa S., Patel P. Managing Chronic Neuropathic Pain: Recent Advances and New Challenges // *Neurol Res Int.* 2022. Vol. 12. P. 8336561. doi: 10.1155/2022/8336561.

159. Hanova P., Pavelka K., Holcatova I. et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic // *Scand J Rheumatol*. 2010. Vol. 39(4). P. 310–317.

160. Haroutounian S, et al. Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy // *Pain*. 2014. Vol. 155. P. 1272–1279.

161. Hebeisen M. et al. Response to tumor necrosis factor inhibition in male and female patients with ankylosing spondylitis: data from a swiss cohort // *J. Rheumatol*. 2018. Vol. 45. P. 506–512. doi: 10.3899/jrheum.170166.

162. Heiss J.D., Lungu C., Hammoud D.A. et al. Trial of magnetic resonance-guided putaminal gene therapy for advanced Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2019. Vol. 34. P. 1073–1078. doi: 10.1002/mds.27724.

163. Hellmich H.L., Kos L., Cho E.S., Mahon K.A., Zimmer A. Embryonic expression of glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) suggests multiple developmental roles in neural differentiation and epithelial-mesenchymal interactions // *Mech. Dev*. 1996. Vol. 54. P. 95–105. doi: 10.1016/0925-4773(95)00464-5.

164. Hidalgo-Figueroa M., Bonilla S., Gutierrez F., Pascual A., Lopez-Barneo J. GDNF is predominantly expressed in the PV+ neostriatal interneuronal ensemble in normal mouse and after injury of the nigrostriatal pathway // *J. Neurosci*. 2012. Vol. 32. P. 864–872. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2693-11.2012.

165. Holland K. Neuropathic pain: causes, symptoms, and treatment // *Healthline*. 2020. [Электронный ресурс] URL://healthline.com/health/neuropathic-pain. Дата звернення: 26.03.2023.

166. Hou R., Garner M., Holmes C. et al. Peripheral inflammatory cytokines and immune balance in generalised anxiety disorder: case-controlled study // *Brain Behav Immun*. 2017. Vol. 62. P. 212–218. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.021.

167. Huang L., Guo H., Hellard D.T., Katz D.M. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) is required for differentiation of pontine noradrenergic neurons and patterning of central respiratory output // *Neuroscience*. 2005. Vol. 130. P. 95–105. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.08.036.

168. Hukuda S., Minami M., Saito T. et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society // *J Rheumatol.* 2001. Vol. 28(3). P. 554–559.
169. Hwang M.C., Ridley L., Reveille J.D. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review // *Clin. Rheumatol.* 2021. 40(8). P. 3079-3093.
170. Ibáñez C.F., Andressoo J.O. Biology of GDNF and its receptors - Relevance for disorders of the central nervous system // *Neurobiol Dis.* 2017. Vol. 97(B). P. 80-89. doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.021.
171. International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Pain terms. Neuropathic pain. 2017. [Электронный ресурс] URL://iasp-pain.org/Taxonomy#Neuropathicpain. Дата звернення: 18.01.2023.
172. Jackson K.C., St. Onge E.L. Antidepressant pharmacotherapy: considerations for the pain clinician // *Pain Pract.* 2023. Vol. 3. P. 135–143.
173. Jamal A., Ahmad I., Ahamed N., Azharuddin M., Alam F., Hussain M. E. Whole body vibration showed beneficial effect on pain, balance measures and quality of life in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized controlled trial // *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders.* 2019. Vol. 19(1). P. 61–69. doi: 10.1007/S40200-019-00476-1.
174. Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // *Pharmacotherapy.* 2007. Vol. 27. P. 1571–1587.
175. Jann S., Fazio R., Cocito D., et al. High-dose intravenous Immunoglobulin is effective in painful diabetic polyneuropathy resistant to conventional treatments. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial // *Pain Medicine.* 2020. Vol. 21(3). P. 576–585. doi: 10.1093/PM/PNZ331.
176. Jenkinson T.R., Mallorie P.A., Whitelock H.C., Kennedy L.G., Garrett S.L., Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index // *The Journal of rheumatology.* 1994. Vol. 21(9). P. 1694-1698.
177. Jensen T.S., Baron R., Haanpää M., Kalso E., Loeser J.D., Rice A.S. et al. A new definition of neuropathic pain // *Pain.* 2011. Vol. 152. P. 2204-2205. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017.

178. Jiang Y., Yang M., Lv Q., Qi J., Lin Z., Liao Z. et al. Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol.* 2018. Vol. 37(2). P. 407–414. doi: 10.1007/s10067-017-3907-z.

179. Jimenez-Balderas F.J., Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men // *J Rheumatol.* 1993. Vol. 20(12). P. 2069–2072.

180. Jimenezbalderas F.J., Tapiaserrano R., Maderocervera J.I., Murrieta S., Mintz G. Ovarian-function studies in active ankylosing-spondylitis in women-clinical-response to estrogen therapy // *J. Rheuma.* 1990. Vol. 17. P. 497–502.

181. Johnsen K., Gran J.T., Dale K., Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps) // *J Rheumatol.* 1992. Vol. 19(10). P. 1591-1594.

182. Jones G.T., Mallawaarachchi B., Shim J., Lock J., Macfarlane G.J. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis // *Rheumatol Int.* 2020. Vol. 40. P. 1581-1591.

183. Jones G.T., Ratz T., Dean L.E., Macfarlane G.J., Atzeni F. Disease Severity in Never Smokers, Ex-Smokers, and Current Smokers With Axial Spondyloarthritis: Results From the Scotland Registry for Ankylosing Spondylitis // *Arthritis care & research.* 2017. Vol. 69(9). 1407-1413.

184. Jones S.D., Porter J., Garrett S.L., Kennedy L.G., Whitelock H., Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) // *The Journal of Rheumatology.* 1995. Vol. 22(8). P. 1609.

185. Jones S.D., Steiner A., Garrett S.L., Calin A. The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G) // *Rheumatology.* 1996. Vol. 35(1). P. 66-71.

186. Jovaní V., Blasco-Blasco M., Ruiz-Cantero M.T., Pascual E. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and metaanalysis // *The Journal of Rheumatology.* 2017. 44(2). P. 174-183.

187. Kaipainen-Seppanen O., Aho K., Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland // *J Rheumatol.* 1997. 24(3). P.496–499.

188. Kanthasamy A., Jin H., Charli A., Vellareddy A., Kanthasamy A. Environmental neurotoxicant-induced dopaminergic neurodegeneration: A potential link to impaired neuroinflammatory mechanisms // *Pharmacol. Ther.* 2019. 197. P. 61–82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.01.001.
189. Kaptchuk T.J. et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome // *BMJ.* 2008. Vol. 336. P. 999–1003.
190. Karra R., Holten-Rossing S., Mohammed D., Parmeggiani L., Heine M., Namnún O.C. Unmet needs in the management of functional impairment in patients with chronic pain: a multinational survey // *Pain Manag.* 2021. Vol. 11. P. 303–314.
191. Kato J., Matsui N., Kakehi Y., Murayama E., Ohwada S. Long-term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with postherpetic neuralgia: results from an open-label extension of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99(36). doi: 10.1097/MD.00000000000021976.e21976.
192. Kato J., Matsui N., Kakehi Y., Murayama E., Ohwada S., Sugihara M. Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients // *Pain.* 2019. Vol. 160(5). P. 1175–1185. doi: 10.1097/J.PAIN.0000000000001501.
193. Kebapcilar L. et al. Impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis // *J. Endocrinol. Invest.* 2010. Vol. 33. P. 42–47. doi: 10.1007/BF03346548.
194. Kenna T.J. et al. Disease-associated polymorphisms in ERAP1 do not alter endoplasmic reticulum stress in patients with ankylosing spondylitis // *Genes Immun.* 2015. Vol. 16. P. 35–42. doi: 10.1038/gene.2014.62.
195. Kenyon M., Maguire S., Rueda Pujol A., O'Shea F., McManus R. The genetic backbone of ankylosing spondylitis: how knowledge of genetic susceptibility informs our understanding and management of disease // *Rheumatol. Int.* 2022. Vol. 42(12). P. 2085–2095.
196. Kersten C., Cameron M. G., Bailey A. G., et al. Relief of neuropathic pain through epidermal growth factor receptor inhibition: a randomized proof-of-concept trial // *Pain Medicine.* 2019. Vol. 20(12). P. 2495–2505. doi: 10.1093/PM/PNZ101.

197. Khan M.A. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013. Vol. 15. P. 362. doi: 10.1007/s11926-013-0362-y.
198. Khan M.A. Race-related differences in HLA association with ankylosing spondylitis and Reiter's disease in American blacks and whites // *J Natl Med Assoc.* 1978. Vol. 70(1). P. 41–42.
199. Kilic G., Kilic E., Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis // *Medicine.* 2014. Vol. 93(29). P. e337. doi: 10.1097/MD.0000000000000337.
200. Kim T.W., Son S.M., Lee J.S. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis // *Zh. Rheumatol.* 2020. Vol. 79(1). P. 95–102. doi: 10.1007/s00393-019-0654-3.
201. Kim Y.C., Castañeda A.M., Lee C.S., Jin H.S., Park K.S., Moon J.Y. Efficacy and safety of lidocaine infusion treatment for neuropathic pain: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study // *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2018. Vol. 43(4). P. 415–424. doi: 10.1097/AAP.0000000000000741.
202. Kirik D., Rosenblad C., Bjorklund A., Mandel R.J. Long-term rAAV-mediated gene transfer of GDNF in the rat Parkinson's model: Intrastratial but not intranigral transduction promotes functional regeneration in the lesioned nigrostriatal system // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. P. 4686–4700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04686.2000.
203. Kleggetveit I.P. et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy // *Pain.* 2012. Vol. 153. P. 2040–2047.
204. Knotkova H., Hamani C., Sivanesan E., et al. Neuromodulation for chronic pain // *Lancet.* 2021. Vol. 397(10289). P. 2111–2124. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00794-7.
205. Kösehasanoğullari M., Erdinç Gündüz N., Akalin E. Is fibromyalgia syndrome a neuropathic pain syndrome? // *Arch Rheumatol.* 2018. Vol. 34. P. 196-203.
206. Kroon F.P., van der Burg L.R., Ramiro S., Landewé R.B., Buchbinder R., Falzon L., van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) // *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015. Vol. 7. P. CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.

207. Kumar A., Kopra J., Varendi K. et al. GDNF Overexpression from the native locus reveals its role in the nigrostriatal dopaminergic system function // *PLoS Genet.* 2015. Vol. 11. e1005710. doi: 10.1371/journal.pgen.1005710.
208. Kumru H., Benito-Penalva J., Kofler M., Vidal J. Analgesic effect of intrathecal baclofen bolus on neuropathic pain in spinal cord injury patients // *Brain Research Bulletin.* 2018. Vol. 140. P. 205–211. doi: 10.1016/J.BRAINRESBULL.2018.05.013.
209. Kustova A.O., Gavrish M.S., Sergeeva M.A. et al. The Influence of Neurotrophic Factors BDNF and GDNF Overexpression on the Functional State of Mice and Their Adaptation to Audiogenic Seizures // *Brain Sci.* 2022. Vol. 12(8). P. 1039.
210. Lampa J. Pain without inflammation in rheumatic diseases // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019. Vol. 33. P. 101439.
211. Lang A.E., Gill S., Patel N.K. et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease // *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 59. P. 459–466. doi: 10.1002/ana.20737.
212. Law L., Beckman Rehnman J., Deminger A. et al. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex // *Arthritis Res Ther.* 2018. Vol. 20. P. 284. doi: 10.1186/s13075-018-1784-8.
213. Li D., Lee J.H., Choi C.W., Kim J., Kim S.K., Kim W. The Analgesic Effect of Venlafaxine and Its Mechanism on Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain in Mice // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20(7). P. 1652.
214. Li S.F., Ouyang B.S., Zhao X., Wang Y.P. Analgesic effect of AG490, a Janus kinase inhibitor, on oxaliplatin-induced acute neuropathic pain // *Neural Regen Res.* 2018. Vol. 13(8). P. 1471–1476. doi: 10.4103/1673-5374.235249.
215. Li T., Liu Y., Sheng R., Yin J., Wu X., Xu H. Correlation between chronic pain acceptance and clinical variables in ankylosing spondylitis and its prediction role for biologics treatment // *Front Med (Lausanne).* 2020. Vol. 7. P. 17. doi: 10.3389/fmed.2020.00017.
216. Li T., Zhou L., Xu H. Fatigue in ankylosing spondylitis is associated with the psychological factors and brain gray matter // *Frontiers in medicine.* 2019. Vol. 6. P. 271.

217. Lin A., Guo X., Inman R.D., Sivak J.M. Ocular inflammation in HLA-B27 transgenic mice reveals a potential role for MHC class I in corneal immune privilege // *Mol. Vis.* 2015. Vol. 21. P. 131–137.

218. Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D., Bektesh S., Collins F. GDNF: A glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons // *Science*. 1993. Vol. 260. P. 1130–1132. doi: 10.1126/science.8493557.

219. Linden S.V.D., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis // *Arthritis & Rheumatism*. 1984. Vol. 27(4). P. 361-368.

220. Liu Q., Liao Z., Zhang Y., Lin C., He B., Fang L., Tu L., Zhao M., Wu X., Gu J. Pain- and Fatigue-Related Functional and Structural Changes in Ankylosing Spondylitis: An fMRI Study // *Frontiers in medicine*. 2020. Vol. 7. P. 193. doi:10.3389/fmed.2020.00193.

221. Liu Y., Zhou L. J., Wang J. et al. TNF- α Differentially Regulates Synaptic Plasticity in the Hippocampus and Spinal Cord by Microglia-Dependent Mechanisms after Peripheral Nerve Injury // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2017. Vol. 37(4). P. 871–881. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2235-16.2016.

222. López-Medina C., Moltó A. Comorbid pain in axial spondyloarthritis, including fibromyalgia // *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2020. Vol. 12. P. 1759720X20966123. doi: 10.1177/1759720X20966123.

223. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction: In *Neurotrophic factors*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. P. 233-250.

224. Luo H., Liu H.Z., Zhang W.W. et al. Interleukin-17 regulates neuron-glia communications, synaptic transmission, and neuropathic pain after chemotherapy // *Cell Rep*. 2019. Vol. 29(8). P. 2384–2397. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.085.

225. Ma M., Li H., Wang P., Yang W., Mi R., Zhuang J., Jiang Y., Lu Y., Shen X., Wu Y., Shen H. ATF6 aggravates angiogenesis-osteogenesis coupling during ankylosing spondylitis by mediating FGF2 expression in chondrocytes // *iScience*. 2021. Vol. 24(7). P. 102791.

226. Ma T., Geng Y., Li P. Depression in patients with ankylosing spondylitis // *Rheumatol & Autoimmun*. 2022. Vol. 2. P. 69- 75. doi: 10.1002/rai2.12020.

227. Macfarlane G.J., Rotariu O., Jones G.T., Pathan E., Dean L.E. Determining factors related to poor quality of life in patients with axial spondyloarthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-AS) // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79(2). P. 202-208.

228. Machado P., Landewé R., Lie E. et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores // *Annals of the rheumatic diseases*. 2011. Vol. 70(1). P. 47-53.

229. Mahato A.K., Sidorova Y.A. Glial cell line-derived neurotrophic factors (GFLs) and small molecules targeting RET receptor for the treatment of pain and Parkinson's disease // *Cell Tissue Res*. 2020. Vol. 382(1). P. 147-160.

230. Manfredsson F.P., Polinski N.K., Subramanian T., Boulis N., Wakeman D.R., Mandel R.J. The Future of GDNF in Parkinson's Disease // *Front. Aging. Neurosci*. 2020. Vol. 12. P. 593572.

231. Mansour R.M., Ahmed M.A.E., El-Sahar A.E., El Sayed N.S. Montelukast attenuates rotenone-induced microglial activation/p38 MAPK expression in rats: Possible role of its antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2018. Vol. 358. P. 76–85. doi: 10.1016/j.taap.2018.09.012.

232. Marineo G. Inside the scrambler therapy, a noninvasive treatment of chronic neuropathic and cancer pain: from the gate control theory to the active principle of information // *Integrative Cancer Therapies*. 2019. Vol. 18. doi: 10.1177/1534735419845143.

233. Marks W.J., Jr., Bartus R.T., Siffert J. et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: A double-blind, randomised, controlled trial // *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9. P. 1164–1172. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70254-4.

234. Marshall P. Finding an Optimal Level of GDNF Overexpression: Insights from Dopamine Cycling // *Cell Mol Neurobiol*. 2023. Vol. 43(7). P. 3179-3189. doi: 10.1007/s10571-023-01375-z.

235. Martin E., Sorel M., Morel V. et al. Dextromethorphan and memantine after ketamine analgesia: a randomized control trial // *Drug Design, Development and Therapy*. 2019. Vol. 13. P. 2677–2688. doi: 10.2147/DDDT.S207350.

236. Mease P., Walsh J.A., Baraliakos X. et al. Translating improvements with ixekizumab in clinical trial outcomes into clinical practice: ASAS40, pain, fatigue, and sleep in ankylosing spondylitis // *Rheumatol Ther*. 2019. Vol. 6(3). P. 435–450. doi: 10.1007/s40744-019-0165-3.

237. Meesters J.J., Bremander A., Bergman S., Petersson I.F., Turkiewicz A., Englund M. The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study // *Arthritis Res Ther*. 2014. Vol. 16(5). P. 418. doi: 10.1186/s13075-014-0418-z.

238. Meglio M. FDA approves qutenza for treatment of neuropathic pain. 2022. [Электронный ресурс] URL://neurologylive.com/view/fda-approves-qutenza-for-treatment-of-neuropathic-pain. Дата звернення: 11.04.2023.

239. Mei L., Fengqun M., Zhengyao Z. et al. Efficacy and safety of different drug treatments in patients with spinal-cord injury-related neuropathic pain: a network meta-analysis // *Spinal Cord*. 2022. Vol. 60. P. 943–953. doi: 10.1038/s41393-022-00804-y

240. Meir M., Burkard N., Ungewiß H. et al. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease // *J. Clin. Invest*. 2019. Vol. 129(7). P. 2824-2840.

241. Messina D.N., Peralta E.D., Acosta C.G. Glial-derived neurotrophic factor regulates the expression of TREK2 in rat primary sensory neurons leading to attenuation of axotomy-induced neuropathic pain // *Exp. Neurol*. 2022. Vol. 357. P. 114190. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114190.

242. Micheroli R., Hebeisen M., Wildi L.M. et al. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis // *Arthritis research & therapy*. 2017. Vol. 19(1). P. 164.

243. Mijiyawa M. Spondyloarthropathies in patients attending the rheumatology unit of Lome Hospital // *J Rheumatol*. 1993. Vol. 20(7). P. 1167–1169.

244. Mildestvedt T., Herikstad V.V., Undheim I., Bjorvatn B., Meland E. Factors associated with self-rated health in primary care // *Scand J Prim Health Care*. 2018. Vol. 36(3). P. 317-322.

245. Miller E., Morel A., Redlicka J., Miller I., Saluk J. Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis // *Current Neuropharmacology*. 2018. Vol. 16(4). P. 475–483. doi: 10.2174/1570159X15666171109132650.

246. Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain // *Frontiers in cellular neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 363.

247. Mistry J., Falla D., Noblet T. et al. Clinical indicators to identify neuropathic pain in low back related leg pain: a modified Delphi study // *BMC Musculoskelet Disord*. 2020. Vol. 21. P. 601. doi: 10.1186/s12891-020-03600-y.

248. Mitsikostas D.D., Moka E., Orrillo E., Aurilio C., Vadalouca A., Paladini A., Varrassi G. Neuropathic Pain in Neurologic Disorders: A Narrative Review // *Cureus*. 2022. Vol. 14(2). P. e22419.

249. Mızrak S., Kırnap M., Cüce I. Neuropathic Pain and its Relationship With Fibromyalgia, Vitamin D Status and Medication Use in Patients With Ankylosing Spondylitis // *J Rheum Dis*. 2021. Vol. 28. P. 126-132. doi: 10.4078/jrd.2021.28.3.126

250. Moisset X., Bouhassira D., Avez Couturier J. et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations // *Revue Neurologique*. 2020. Vol. 176(5). P. 325–352. doi: 10.1016/J.NEUROL.2020.01.361.

251. Molassiotis A., Suen L. K. P., Cheng H. L., et al. A randomized assessor-blinded wait-list-controlled trial to assess the effectiveness of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Integrative Cancer Therapies*. 2019. Vol. 18. doi: 10.1177/1534735419836501.

252. Moriarty O., Ruane N., O'Gorman D., Maharaj C.H., Mitchell C., Sarma K.M., Finn D.P., McGuire B.E. Cognitive Impairment in Patients with Chronic Neuropathic or

Radicular Pain: An Interaction of Pain and Age // *Front Behav Neurosci*. 2017. Vol. 13(11). P. 100. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00100.

253. Murnion B.P. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment // *Aust Prescr*. 2018. Vol. 41(3). P. 60-63. doi: 10.18773/austprescr.2018.022.

254. National Institute for Health and Care Excellence. Spondyloarthritis in Over 16s: Diagnosis and Management. National Institute for Health and Care Excellence, UK, 2017.

255. Navratilova E., Atcherley C.W., Porreca F. Brain circuits encoding reward from pain relief // *Trends Neurosci*. 2015. Vol. 38. P. 741–750.

256. Nayak R., Banik R. K. Current innovations in peripheral nerve stimulation // *Pain Research and Treatment*. 2018. Vol. 5. doi: 10.1155/2018/9091216.9091216.

257. Neurological examinations: how to diagnose peripheral neuropathy. 2022. [Электронный ресурс] URL://foundationforpn.org/understanding-peripheral-neuropathy/evaluation-and-tests. Дата звернення: 21.05.2023.

258. Neuropathic Pain. Spondylitis Association of America (SAA). [Электронный ресурс] URL://spondylitis.org/research-new/neuropathic-pain-in-axial-spondyloarthritis. Дата звернення: 25.05.2023.

259. Ng S.C., Liao Z., Yu D.T. et al. Epidemiology of spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary // *Semin Arthritis Rheum*. 2007. Vol. 37(1). P. 39–47.

260. NICE. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. [Электронный ресурс]. URL://nice.org.uk/guidance/cg173. Дата звернення: 20.03.2023.

261. Nijs J., George S.Z., Clauw D.J. et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: Latest discoveries and their potential for precision medicine // *Lancet Rheumatol*. 2021. Vol. 3. e383–e392. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00032-1.

262. Nikiphorou E., Ramiro S., van der Heijde D. et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study Task Force. Association of Comorbidities in Spondyloarthritis With Poor Function, Work Disability, and Quality of Life: Results From the Assessment of SpondyloArthritis

International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study // *Arthritis care & research*. 2018. Vol. 70(8). P. 1257–1262. doi: [org/10.1002/acr.23468](https://doi.org/10.1002/acr.23468).

263. Okun A. et al. Hedonic and motivational responses to food reward are unchanged in rats with neuropathic pain // *Pain*. 2016. Vol. 157. P. 2731–2738.

264. Onen F. Akar S., Birlik M. et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir // Turkey. *J Rheumatol*. 2008. Vol. 35(2). P. 305–309.

265. Overview aptiva for painful diabetic neuropathy: Advice. NICE. 2022. [Электронный ресурс] URL://nice.org.uk/advice/mib119. Дата звернення: 7.02.2023.

266. Park J.Y., Howren A.M., Zusman E.Z., Esdaile J.M., De Vera M.A. The incidence of depression and anxiety in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Rheumatol*. 2020. Vol. 4. P. 12. doi: [10.1186/s41927-019-0111-6](https://doi.org/10.1186/s41927-019-0111-6).

267. Patel R., Dickenson A.H. Mechanisms of the gabapentinoids and alpha 2 delta-1 calcium channel subunit in neuropathic pain // *Pharmacol Res Perspect*. 2016. Vol. 4. P. e00205.

268. Patel R., Dickenson A.H. Neuronal hyperexcitability in the ventral posterior thalamus of neuropathic rats: modality selective effects of pregabalin // *J Neurophysiol*. 2016. Vol. 116. P. 159–170.

269. Petersen G.L. et al. Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions // *Pain*. 2014. Vol. 155. P. 2687–2698.

270. Petersen G.L. et al. Placebo manipulations reduce hyperalgesia in neuropathic pain // *Pain*. 2012. Vol. 153. P. 1292–1300.

271. Peyron R. Functional brain imaging: what has it brought to our understanding of neuropathic pain? A special focus on allodynic pain mechanisms // *Pain*. 2016. Vol. 157. P. S67–S71.

272. Phillips C.J. The cost and burden of chronic pain // *Rev Pain*. 2009. Vol. 3. P. 2–5. doi: [10.1177/204946370900300102](https://doi.org/10.1177/204946370900300102).

273. Pinho-Ribeiro F.A., Verri W.A., Chiu I.M. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation // *Trends in immunology*. 2017. Vol. 38(1). P. 5–19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001.

274. Pokhai G.G., Bandagi S., Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? // *Rev. Bras. Reum.* 2014. Vol. 54. P. 330–334. doi: 10.1016/j.rbr.2014.03.027.

275. Poyhonen S., Er S., Domanskyi A., Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: Expression and properties in neurodegeneration and injury // *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 486. doi: 10.3389/fphys.2019.00486.

276. Pozas E., Ibanez C.F. GDNF and GFRalpha1 promote differentiation and tangential migration of cortical GABAergic neurons // *Neuron*. 2005. Vol. 45. P. 701–713. doi: 10.1016/j.neuron.2005.01.043.

277. Proft F., Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018. Vol. 10(5-6). P. 129-139. doi: 10.1177/1759720X18773726.

278. Quintino L., Namislo A., Davidsson M., Breger L.S., Kavanagh P., Avallone M., Elgstrand-Wettergren E., Isaksson C., Lundberg C. Destabilizing domains enable long-term and inert regulation of GDNF expression in the brain // *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2018. Vol. 11. P. 29–39. doi: 10.1016/j.omtm.2018.08.008.

279. Ramaswamy S., McBride J.L., Han I., Berry-Kravis E.M., Zhou L., Herzog C.D., Gasmi M., Bartus R.T., Kordower J.H. Intrastratial CERE-120 (AAV-Neurturin) protects striatal and cortical neurons and delays motor deficits in a transgenic mouse model of Huntington's disease // *Neurobiol. Dis.* 2009. Vol. 34. P. 40–50. doi: 10.1016/j.nbd.2008.12.005.

280. Ranganathan V., Gracey E., Brown M.A., Inman R.D., Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis—recent advances and future directions // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017. Vol. 13. P. 359–367. doi: 10.1038/nrrheum.2017.56.

281. Rasińska J., Klein C., Stahn L., Maidhof F., Pfeffer A., Schreyer S., Gossen M., Kurtz A., Steiner B., Hemmati-Sadeghi S. Transposon-mediated glial cell line-derived

neurotrophic factor overexpression in human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells: A potential approach for neuroregenerative medicine? // *J Tissue Eng Regen Med.* 2022. 16(6). P. 515-529. doi: 10.1002/term.3296. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35278347.

282. Rauck R. et al. Intrathecal gabapentin to treat chronic intractable noncancer pain // *Anesthesiology.* 2013. Vol. 119. P. 675–686.

283. Reddy K.N., Sabu N., Pandey N., Raut A., Joag K., Patil P. Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis // *Eur J Rheumatol.* 2021. Vol. 9(1). P. 8-13. doi: 10.5152/eurjrheum.2021.21022.

284. Reveille J.D., Hirsch R., Dillon C.F., Carroll M.D., Weisman M.H. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey 2009 // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. P. 1407–1411. doi: 10.1002/art.33503.

285. Reveille J.D., Weisman M.H. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States // *Am. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 345. P. 431–436. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318294457f.

286. Reveille J.D. An update on the contribution of the MHC to AS susceptibility // *Clin. Rheuma.* 2014. Vol. 33. P. 749–757. doi: 10.1007/s10067-014-2662-7.

287. Reveille J.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006. Vol. 18. P. 332–341. doi: 10.1097/01.bor.0000231899.81677.04.

288. Reveille J.D. The genetic basis of spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. i44–i50. doi: 10.1136/ard.2010.140574.

289. Rizzo F.R., Musella A., De Vito F. et al. Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 β Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation // *Neural plasticity.* 2018. 8430123. doi: 10.1155/2018/8430123

290. Robinson C., Dalal S., Chitneni A., Patil A., Berger A.A., Mahmood S., Orhurhu V., Kaye A.D., Hasoon J. A Look at Commonly Utilized Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs) in Chronic Pain // *Health Psychol Res.* 2022. Vol. 10(3): 32309.

291. Rohekar S. et al. 2014 Update of the Canadian rheumatology association/spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations

for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada // *J. Rheuma*. 2015. Vol. 42. P. 654–664. doi: 10.3899/jrheum.141000.

292. Rosenberg M. L., Tohidi V., Sherwood K., Gayen S., Medel R., Gilad G. M. Evidence for dietary agmatine sulfate effectiveness in neuropathies associated with painful small fiber neuropathy. A pilot open-label consecutive case series study // *Nutrients*. 2020. Vol. 12(2). P. 576. doi: 10.3390/NU12020576.

293. Rosso M.P. de O., Buchaim D.V., Kawano N., Furlanette G., Pomini K.T., Buchaim R.L. Photobiomodulation therapy (pbmt) in peripheral nerve regeneration: a systematic review // *Bioengineering*. 2018. Vol. 5(2). P. 44. doi: 10.3390/BIOENGINEERING5020044.

294. Rudwaleit M. et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism // *Ann. Rheum. Dis*. 2001. Vol. 60. P. 36–42. doi: 10.1136/ard.60.1.36.

295. Runeberg-Roos P., Penn R.D. Improving therapeutic potential of GDNF family ligands // *Cell Tissue Res*. 2020. Vol. 382(1). P. 173-183.

296. Rusman T., van Bentum R.E., van der Horst-Bruinsma I.E. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths // *Rheumatology*. 2020. Vol. 59(4). P. iv38-iv46.

297. Rusman T., van Vollenhoven R.F. van der Horst-Bruinsma I.E. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky // *Current rheumatology reports*. 2018. Vol. 20(6). P. 35.

298. Ryu K.H. et al. Tonsil-derived mesenchymal stromal cells: evaluation of biologic, immunologic and genetic factors for successful banking // *Cytotherapy*. 2012. Vol. 14. P. 1193–1202. doi: 10.3109/14653249.2012.706708.

299. Saarma M., Sariola H. Other neurotrophic factors: glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) // *Microsc Res Tech*. 1999. Vol. 45(4-5). P. 292-302. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029.

300. Salmasi V., Olatoye O. O., Terkawi A. S., Hah J. M., Ottestad E., Pingree M. Peripheral nerve stimulation for occipital neuralgia // *Pain Medicine*. 2020. Vol. 21. P. S13–S17. doi: 10.1093/PM/PNAA083.
301. Sari A., Akdoğan Altun Z., Arifoglu Karaman C., Bilir Kaya B., Durmus B. Does vitamin D affect diabetic neuropathic pain and balance? // *J Pain Res* 2020. Vol. 13. P. 171-9.
302. Sayin S., Yurdakul F.G., Sivas F., Bodur H. Is fibromyalgia frequency increasing in axial spondyloarthritis? Association with fibromyalgia and biological therapies // *Rheumatol Int*. 2020. Vol. 40(11). P. 1835–1841. doi: 10.1007/s00296-020-04670-w.
303. Schlosstein L., Terasaki P.I., Bluestone R., Pearson C.M. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis // *N. Engl. J. Med*. 1973. Vol. 288. P. 704–706. doi: 10.1056/NEJM197304052881403.
304. Scholz J., Mannion R.J., Hord D.E. et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain // *PLoS Medicine*. 2009. Vol. 6(4). P. e1000047. doi: 10.1371/journal.pmed.1000047
305. Serra J. et al. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats // *Pain*. 2012. Vol. 153. P. 42–55.
306. Shapoval I., Maievskiy O., Kovalchuk O., Tsyryuk O., Pellicano R., Stanislavchuk M. Circadian rhythms of plasma brain-derived neurotrophic factor in ankylosing spondylitis patients: the fibromyalgia relationship // *Minerva Biotechnol Biomol Res*. 2021. Vol. 2(33). C. 102-108. DOI: 10.23736/S2724-542X.21.02776-0.
307. Shapoval I., Stanislavchuk M., Zaichko K., Perebetiuk L. The effect of fibromyalgia on disease activity in patients with ankylosing spondylitis / Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2017), 14–17 June, 2017, Madrid, Spain // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. 76 (2). P. 654. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3967.
308. Shen C.C., Hu L.Y., Yang A.C., Kuo B.I., Chiang Y.Y., Tsai S.J. Risk of psychiatric disorders following ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study // *J Rheumatol*. 2016. Vol. 43(3). P. 625–631. doi: 10.3899/jrheum.150388.

309. Siebert S., Millar N.L., McInnes I.B. Why did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissues, trials or translation? // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. P. 1015–1018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213654.

310. Singh D., Saadabadi A. Venlafaxine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. [Электронный ресурс] URL://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363. Дата звернення: 20.03.2023.

311. Singh S., Facciorusso A., Singh A. G. et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. Vol. 13(5). P. e0195123.

312. Sisignano M., Lotsch J., Parnham M.J., Geisslinger G. Potential biomarkers for persistent and neuropathic pain therapy // *Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 199. P. 16–29. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.004.

313. Skljarevski V., Zhang S., Desai D., Alaka K.J., Palacios S., Miazgowski T., Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial // *The Journal of Pain*. 2010. Vol. 11(12). P. 1282-1290.

314. Smolen J.S. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. 77. P. 3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.

315. Soin A., Bock G., Giordano A., Patel C., Drachman D. A randomized, double-blind study of the effects of a sustained release formulation of sodium nitrite (SR-nitrite) on patients with diabetic neuropathy // *Pain Physician*. 2018. Vol. 21. P. 179–190. doi: 10.36076/ppj.2018.2.179.

316. Song S.Y., Ko Y.B., Kim H., Lee G.W., Yang J.B., Chang H.K., Kwak S.M., Jung J., Lee S., Lee S.Y., Yoo H.J. Effect of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 99(1). P. e18653.

317. Sorrentino R., Bockmann R.A., Fiorillo M.T. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity // *Mol. Immunol.* 2014. Vol. 57. P. 22–27. doi: 10.1016/j.molimm.2013.06.017.
318. Sotoyama H., Iwakura Y., Oda K., Sasaoka T., Takei N., Kakita A., Enomoto H., Nawa H. Striatal hypodopamine phenotypes found in transgenic mice that overexpress glial cell line-derived neurotrophic factor // *Neurosci. Lett.* 2017. Vol. 654. P. 99–106. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.005.
319. Spielberger C.D. Test anxiety inventory: Preliminary professional manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1980.
320. Stavros K., Simpson D.M. Understanding the etiology and management of HIV-associated peripheral neuropathy // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014. Vol. 11. P. 195–201.
321. Study of mirogabalin for central neuropathic pain. 2022. [Электронный ресурс] URL://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901352. Дата звернення: 27.07.2023.
322. Sullivan M.D., Robinson J.P. Antidepressant and anticonvulsant medication for chronic pain // *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006. Vol. 17. P. 381–400.
323. Sun X., Zhou C., Chen L. et al. Epidemiological characteristics of ankylosing spondylitis in Guangxi Province of China from 2014 to 2021 // *Arch Med Sci.* 2023. . Vol. 19(4). P. 1049-1058. doi: 10.5114/aoms/159343.
324. Sun C., Zhang J., Chen L. et al. IL-17 contributed to the neuropathic pain following peripheral nerve injury by promoting astrocyte proliferation and secretion of proinflammatory cytokines // *Molecular medicine reports.* 2017. Vol. 15(1). P. 89-96.
325. Szok D., Tajti J., Nyári A., Vécsei L., Trojano L. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain // *Behavioural Neurology.* 2019. Vol. 2019. P. 1–13. doi: 10.1155/2019/8685954.
326. Tajerian M., Leu D., Zou Y. et al. Brain neuroplastic changes accompany anxiety and memory deficits in a model of complex regional pain syndrome // *Anesthesiology.* 2014. Vol. 121. P. 852–865. doi: 10.1097/ALN.0000000000000403.
327. Takasu K., Sakai A., Hanawa H., Shimada T., Suzuki H. Overexpression of GDNF in the uninjured DRG exerts analgesic effects on neuropathic pain following

segmental spinal nerve ligation in mice // *J Pain*. 2011. Vol. 12(11). P. 1130-1139. doi: 10.1016/j.jpain.2011.04.003.

328. Tam L.S., Gu J., Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2010. Vol. 6. P. 399–405. doi: 10.1038/nrrheum.2010.79.

329. Tapiaserrano R. et al. Testicular function in active ankylosing-spondylitis-therapeutic response to human chorionic-gonadotropin // *J. Rheuma*. 1991. Vol. 18. P. 841–848.

330. Tarullo A., Tarullo A., Lacatena E., et al. Topical fisionerv is effective in treatment of peripheral neuropathic pain // *Acta BioMedica*. 2019. Vol. 90(1). P. 51–55. doi: 10.23750/ABM.V90I1.6305.

331. Tenenbaum L., Humbert-Claude M. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene Delivery in Parkinson's Disease: A Delicate Balance between Neuroprotection, Trophic Effects, and Unwanted Compensatory Mechanisms // *Front. Neuroanat*. 2017. Vol. 11. P. 29. doi: 10.3389/fnana.2017.00029.

332. Tesfaye S., Boulton A.J., Dickenson A.H. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 2456–2465.

333. Thakur S., Dworkin R.H., Haroun O.M., Lockwood D.N., Rice A.S. Acute and chronic pain associated with leprosy // *Pain*. 2015. Vol. 156. P. 998–1002.

334. Tok M.N.V. et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling // *Front. Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1550. doi: 10.3389/fimmu.2018.01550.

335. Torre-Alonso J.C. et al. Identification and management of comorbidity in psoriatic arthritis: evidence- and expert-based recommendations from a multidisciplinary panel from Spain // *Rheumatol. Int*. 2017. Vol. 37. P. 1239–1248. doi: 10.1007/s00296-017-3702-9.

336. Uchanska-Ziegler B., Ziegler A., Schmieder P. Structural and dynamic features of HLA-B27 subtypes // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2013. Vol. 25. P. 411–418. doi: 10.1097/BOR.0b013e32836203ab.

337. Ueda H. Systems pathology of neuropathic pain and fibromyalgia // *Biol Pharm Bull*. 2019. Vol. 42. P. 1773-1782.
338. Urits I., Peck J., Orhurhu M.S. et al. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review // *Curr Pain Headache Rep*. 2019. Vol. 23. P. 66. doi: 10.1007/s11916-019-0803-z.
339. van Amerongen G., Siebenga P.S., Gurrell R. et al. Analgesic potential of PF-06372865, an $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ subtype-selective GABA A partial agonist, in humans // *British Journal of Anaesthesia*. 2019. Vol. 123(2). P. e194–e203. doi: 10.1016/J.BJA.2018.12.006.
340. van de Donk T., van Velzen M., Dahan A., Niesters M. Cornea nerve fiber state determines analgesic responses to tapentadol in fibromyalgia patients without active endogenous pain modulation // *Eur J Pain*. 2019. Vol. 23. P. 1586–1595. doi: 10.1002/ejp.1435.
341. van der Heijde D et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet (Lond., Engl.)*. 2018. Vol. 392. P. 2378–2387. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2.
342. van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Annals of the rheumatic diseases*. 2017. Vol. 76(6). P. 978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
343. van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study // *Br J Rheumatol*. 1983. Vol. 22(4-2). P. 18–19.
344. van Velzen M., Dahan A., Niesters M. Neuropathic Pain: Challenges and Opportunities // *Front Pain Res (Lausanne)*. 2020. Vol. 1. P. 1. doi: 10.3389/fpain.2020.00001.
345. Vase L., Robinson M.E., Verne G.N., Price D.D. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation // *Pain*. 2003. Vol. 105. P. 17–25.
346. Vase L., Skyt I., Hall K.T. Placebo, nocebo, and neuropathic pain // *Pain*. 2016. Vol. 157. P. S98–S105.

347. Vaso A. et al. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain // *Pain*. 2014. Vol. 155. P. 1384–1391.
348. Vitturi B., Suriano E., Pereira de Sousa A., Torigoe, D. Cognitive Impairment in Patients with Ankylosing Spondylitis // *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2020. Vol. 47(2). P. 219-225. doi: 10.1017/cjn.20.
349. Wadeley A., Clarke E., Leverment S., Sengupta R. Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood // *Clinical rheumatology*. 2018. Vol. 37(4). P. 1045–1052. doi: 10.1007/s10067-018-3984-7.
350. Walker M.J., Xu X.M. History of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Its Use for Spinal Cord Injury Repair // *Brain Sci*. 2018. Vol. 8(6). P. 109.
351. Walsh J., Hunter T., Schroeder K., Sandoval D., Bolce R. Trends in diagnostic prevalence and treatment patterns of male and female ankylosing spondylitis patients in the United States, 2006–2016 // *BMC rheumatology*. Vol. 3(1). P. 1-6.
352. Wang Li, Tobe J., Au E., Tran C., Jomy J., Oparin Y., Couban R.J., Paul J. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors as adjuncts for postoperative pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *British Journal of Anaesthesia*. 2022. Vol. 128(1). P. 118-134.
353. Ward M.M. et al. American college of rheumatology/spondylitis association of america/spondyloarthritis research and treatment network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis // *Arthritis Rheuma*. 2016. Vol. 68. P. 282–298. doi: 10.1002/art.39298.
354. Watad A., Cuthbert R.J., Amital H., McGonagle D. Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2018. Vol. 20(7). P. 41.
355. Watson J.C., Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes // *Mayo Clin Proc*. 2016. Vol. 91. P. 372–385.
356. Webers C., Vanhoof L., Leue C., Boonen A., Köhler S. Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-

sectional study // *Arthritis Res Ther.* 2019. Vol. 21(1). P. 215. doi: 10.1186/s13075-019-1995-7.

357. Wei J.C.-C., Baeten D., Sieper J., Deodhar A., Bhosekar V., Martin R., Porter B. Efficacy and safety of secukinumab in Asian patients with active ankylosing spondylitis: 52-week pooled results from two phase 3 studies // *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2017. Vol. 20(5). P. 589–596. doi: 10.1111/1756-185X.13094.

358. Wei J.C. et al. Interaction between HLA-B60 and HLA-B27 as a better predictor of ankylosing spondylitis in a Taiwanese population // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10. P. e0137189. doi: 10.1371/journal.pone.0137189.

359. Wendling D. et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis // *Jt. Bone Spine.* 2018. Vol. 85. P. 275–284. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.01.006.

360. Wenker K.J., Quint J.M. Ankylosing Spondylitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Электронный ресурс] URL:ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470173. Дата звернення: 27.07.2023.

361. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. 1995. [Электронный ресурс] URL://who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf. Дата звернення: 30.07.2023.

362. Whone A., Luz M., Boca M. et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease // *Brain.* 2019. Vol. 142. P. 512–525. doi: 10.1093/brain/awz023.

363. Whone A.L., Boca M., Luz M. et al. Extended treatment with glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease // *J. Parkinsons Dis.* 2019. Vol. 9. P. 301–313. doi: 10.3233/JPD-191576.

364. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. In *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2016, Vol. 46, No. 3. PP. 319-329.

365. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain // *Pain.* 2011. Vol. 152. P. S2–S15.

366. Wu J.J., Penfold R.B., Primates P. et al. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31(7). P. 1168–1175. doi: 10.1111/jdv.14175.

367. Wu Q., Inman R.D., Davis K.D. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study // *Arthritis and rheumatism*. 2013. Vol. 65(6). 1494–1503. doi: 10.1002/art.37920.

368. Wu Q., Inman R.D., Davis K.D. Tumor necrosis factor inhibitor therapy in ankylosing spondylitis: differential effects on pain and fatigue and brain correlates // *Pain* 2015. Vol. 156. P. 297-304.

369. Wu A., March L., Zheng X., Huang J., Wang X., Zhao J., Blyth F.M., Smith E., Buchbinder R., Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017 // *Annals of translational medicine*. 2020. Vol. 8(6). P. 299. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.175>.

370. Wucherpfennig K.W. Presentation of a self-peptide in two distinct conformations by a disease-associated HLA-B27 subtype // *J. Exp. Med*. 2004. Vol. 199. P. 151–154. doi: 10.1084/jem.20032050.

371. Xu D.H., Cullen B.D., Tang M., Fang Y. The effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2020. Vol. 21(5). P. 390–402. doi: 10.2174/1389201020666191202111534.

372. Yang G., Zhuang L., Sun T. et al. Serum Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (sGDNF) Is a Novel Biomarker in Predicting Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B // *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 9. P. 1048104. doi: 10.1155/2022/1048104.

373. Yang S., Chang M.C. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on pain management: a systematic narrative review // *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 11. P. 114. doi: 10.3389/FNEUR.2020.00114.

374. Yang Y. et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia // *J Med Genet*. 2004. Vol. 41. P. 171–174.

375. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment // *Pain*. 2015. Vol. 156. P. S24–S31.
376. Yesil H., Sungur U., Akdeniz S., Gurer G., Yalcin B., Dunder U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study // *Int J Rheum Dis*. 2018. Vol. 21. P. 431-439.
377. Yi E., Ahuja A., Rajput T., George A.T., Park Y. Clinical, Economic, and Humanistic Burden Associated With Delayed Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review // *Rheumatology and therapy*. 2020. Vol. 1. P. 23.
378. Yin J.B., Wu H.H., Dong Y.L. et al. Neurochemical properties of BDNF-containing neurons projecting to rostral ventromedial medulla in the ventrolateral periaqueductal gray // *Frontiers in neural circuits*. 2014. Vol. 8. P. 137.
379. Yu Z., Li H., Wang M., Luo W., Xue Y. GDNF regulates lipid metabolism and glioma growth through RET/ERK/HIF 1/SREBP 1 // *Int J Oncol*. 2022. Vol. 61(3). P. 109. doi: 10.3892/ijo.2022.5399.
380. Zarepour L., Gharaylou Z., Hadjighassem M. et al. Preliminary study of analgesic effect of bumetanide on neuropathic pain in patients with spinal cord injury // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020. Vol. 81. P. 477–484. doi: 10.1016/J.JOCN.2020.10.010.
381. Zhang B., Gu X., Han X., Gao Q., Liu J., Guo T., Gao D. Crosstalk between DNA methylation and histone acetylation triggers GDNF high transcription in glioblastoma cells // *Clin Epigenetics*. 2020. Vol. 12(1). P. 47. doi: 10.1186/s13148-020-00835-3.
382. Zhang B., Zhao W., Tu J. et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98. P. e18118.
383. Zhang L. et al. The association of HLA-B27 and *Klebsiella pneumoniae* in ankylosing spondylitis: a systematic review // *Micro. Pathog*. 2018. Vol. 117. P. 49–54. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.020.
384. Zhao S., Thong D., Miller N. et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Res Ther*. 2018. Vol. 20(1). P. 140. doi: 10.1186/s13075-018-1644-6.

385. Zhao S.S., Duffield S.J., Goodson N.J. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019. Vol. 33. P. 101423.
386. Zhao S.S., Robertson S., Reich T., Harrison N.L., Moots R.J., Goodson N.J. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis // *Rheumatology.* 2020. Vol. 59(4). P. iv47-iv57.
387. Zhao S., Jones G.T., Macfarlane G.J., Hughes D.M., Dean L.E., Moots R.J., Goodson N.J. Associations between smoking and extra-axial manifestations and disease severity in axial spondyloarthritis: results from the BSR Biologics Register for Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS). *Rheumatology.* 2019. Vol. 58(5). P. 811-819.
388. Zhao, S. Thong D., Miller N., Duffield S.J., Hughes D.M., Chadwick L., Goodson N.J. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis research & therapy.* 2018. Vol. 20(1). P. 140.
389. Zhou L., Li T., Wu X., Lu H., Lin L., Ye L., Yin J., Zhao J., Wang X., Bian J., Xu H. Assessment of Neuropathic Pain in Ankylosing Spondylitis: Prevalence and Characteristics // *Pain Ther.* 2021. Vol. 10(2). P. 1467-1479. doi: 10.1007/s40122-021-00310-8.
390. Zhu W., He X., Cheng K., Zhang L., Chen D., Wang X., Qiu G., Cao X., Weng X. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments // *Bone Res.* 2019. Vol. 7. P. 22. doi: 10.1038/s41413-019-0057-8.
391. Zhu Y., Jia H., Li J. et al. Associations between variants in BDNF/BDNFOS gene and lumbar disc herniation risk among Han Chinese people // *Scientific reports.* 2018. Vol. 8(1). P. 1-8.
392. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006. Vol. 65. P. 442-452.
393. Zong H.X., Xu S.Q., Tong H., Wang X.R., Pan M.J., Teng Y.Z. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment on radiographic progression in patient with ankylosing

spondylitis: a systematic review and meta-analysis // *Mod Rheumatol*. 2019. Vol. 29(3). P. 503–509. doi: 10.1080/14397595.2018.1525017.

394. Zou Q., Jiang Y., Mu F., Shi Y., Fang Y. Correlation of axial spondyloarthritis with anxiety and depression // *Med Sci Monit*. 2016. Vol. 22. P. 3202-3208. doi: 10.12659/MSM.897232.

395. Zung W.W. A self-rating depression scale // *Archives of General Psychiatry*. 1965. Vol. 12(1). P. 63–70.

ДОДАТКИ

Додаток А

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Стаття у зарубіжному виданні,

яке індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus

1. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis patients depending on neuropathic pain // *Reumatologia*. 2023. Vol. 61(2). P. 104–108.

Статті у фахових виданнях України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук відповідно до переліку, затвердженого наказами МОН України:

1. Кедик І.О., Шалковський Є.І., Шаповал І.І., Станіславчук М.А. Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (step) – інструмент оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спондиліт // *Український неврологічний журнал*. 2022. № 3–4. С. 39-48.

2. Кедик І.О. Нейропатичний біль при анкілозивному спондиліті та особливості психопатологічного реагування // *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. № 6. С. 89-94.

3. Кедик І.О. Станіславчук М.А. Рівні гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним компонентом больового синдрому // *Український ревматологічний журнал*. 2023. №2. С. 47-52.

4. Кедик І.О., Станіславчук М.А. Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому // *Вісник Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова*. 2023. Том 27. № 3. С. 406-412.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Кедик І. О., Станіславчук М. А. Оцінка стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового

синдрому / Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину». Вінниця, 12-13 листопада 2021 р. С. 240.

2. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Neuropathic pain component and its relationship with quality of life in patients with ankylosing spondylitis Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2022) // Annals of the Rheumatic Diseases. Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022. 81 (Suppl 1). P. 1544 - 1545.

3. Кедик І.О., Станіславчук М.А. Нейропатичний біль та психоемоційні розлади у хворих на анкілозивний спондиліт: Матеріали науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022) // Український ревматологічний журнал. 2022. № 3(89). С. 5-6.

4. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Neuropathic pain as a predictor of functional disorders in patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2023) // Annals of the Rheumatic Diseases. Milan, Italy, 31 May - 3 June, 2023. 82 (Suppl 1). P. 1725.

5. Kedyk I.O., Stanislavchuk M.A. Cognitive dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: association with neuropathic pain. The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) // Journal of Clinical Rheumatology. Río de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023. 29 (Suppl 1). P. 100-101.

Праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

1. Кедик І.О., Школіна Н.В., Шаповал І.І., Орлова І.В., Станіславчук М.А. Адаптація та валідація україномовної версії шкали стресостійкості Коннора–Девідсона-10 (CD-RISC-10): апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2020. № 80(2). С. 66-72.

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція: «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» (Вінниця, 17 жовтня 2019 р.) – усна доповідь.
2. Науково-практична конференції «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування». (Київ, 17-19 березня 2021 р.) – усна доповідь.
3. XI Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (м. Вінниця, 12-13 листопада 2021 р.) – усна доповідь.
4. European Congress of Rheumatology (EULAR-2022) (Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022) – публікація тез.
5. Науково-практична конференція «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022) – усна доповідь і публікація тез.
6. European Congress of Rheumatology (EULAR-2023) (Milan, Italy, 31 May – 3 June, 2023) – публікація тез.
7. The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) (Río de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023) – стендова доповідь і публікація тез.

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
Член-кореспондент НАМН України
д.мед.н., проф. Микола РОЖКО



2022 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника StEP у хворих на анкілозивний спондиліт.
- 2. Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович
- 3. Джерела інформації:**

1. М. А. Станіславчук Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (step) – інструмент оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спондиліт / І. О. Кедик, Є. І. Шалковський, І. І. Шаповал. // Український неврологічний журнал – (2022) № 3 – 4.- С. 39-48.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету у 2022 році.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо наявності нейропатичного компонента больового синдрому у пацієнтів із анкілозивним спондилітом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідизації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки стану здоров'я та визначення лікувальної тактики у пацієнтів реumatологічними захворюваннями та коморбідними станами.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри
внутрішньої медицини №1,
клінічної імунології та алергології
імені Є.М. Нейка
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Наталія ЧЕРНЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., проф. Олександр ВЛАСЕНКО

“ 26 ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника StEP у хворих на анкілозивний спондиліт.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

І. М. А. Станіславчук Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (step) – інструмент оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спондиліт / І. О. Кедик, Є. І. Шалковський, І. І. Шаповал. // Український неврологічний журнал – (2022) № 3 – 4.- С. 39-48.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2022 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо наявності нейропатичного компонента больового синдрому у пацієнтів із анкілозивним спондилітом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідизації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки стану здоров'я та визначення лікувальної тактики у пацієнтів реumatологічними захворюваннями та коморбідними станами.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор ЗВО

Сергій ШЕВЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., проф. Олег ВІАСЕНКО

“29”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника STEP у хворих на анкілозивний спондиліт.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

1. М. А. Станіславчук Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії Standardized Evaluation of Pain (step) – інструмент оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спондиліт / І. О. Кедик, Є. І. Шалковський, І. І. Шаповал. // Український неврологічний журнал – (2022) № 3 – 4.- С. 39-48.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2022 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо наявності нейропатичного компонента больового синдрому у пацієнтів із анкілозивним спондилітом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки стану здоров'я та визначення лікувальної тактики у пацієнтів ревматологічними захворюваннями та коморбідними станами.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор ЗВО

Микола СТАНІСЛАВЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. ректора

Івано-Франківського національного
медичного університету

Заслужений діяч науки та техніки України,
д.мед.н., проф. ІГО Микола ОСТРОВСЬКИЙ



2023 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: додавання до схеми лікування пацієнтів з анкілозивним спондилітом і наявністю нейропатичного компонента больового синдрому венлафаксину у дозі 75 – 225 мг / добу з метою зменшення інтенсивності болю, проявів депресії і тривоги та покращення ефективності лікування.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

1. Кедик, І. О., Станіславчук, М. А. (2023). Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому. Вісник Вінницького національного медичного університету. №3 (27), 406-412.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо покращення ефективності лікування, зменшення інтенсивності болю, проявів депресії та тривоги у хворих на анкілозивний спондиліт з наявністю нейропатичного компоненту больового синдрому шляхом додавання венлафаксину у добовій дозі 75 – 225 мг.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри
внутрішньої медицини №1,
клінічної імунології та алергології
імені Є.М. Нейка
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Наталія ЧЕРНЮК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Вінницька обласна клінічна лікарня
імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради»
Паненко В.В.

“15” 09 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** додавання до схеми лікування пацієнтів з анкілозивним спондилітом і наявністю нейропатичного компонента больового синдрому венлафаксину у дозі 75 – 225 мг / добу з метою зменшення інтенсивності болю, проявів депресії і тривоги та покращення ефективності лікування.
- 2. Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович
- 3. Джерела інформації:**
 1. Кедик, І. О., Станіславчук, М. А. (2023). Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому. Вісник Вінницького національного медичного університету. №3 (27), 406-412.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-практичну діяльність у високоспеціалізований клінічний центр ревматології, остеопорозу та біологічної терапії ВОКЛ імені М.І. Пирогова у 2023 році.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика у клінічній практиці лікаря-ревматолога дозволяє покращити ефективність лікування, зменшення інтенсивності болю, проявів депресії та тривоги у хворих на анкілозивний спондиліт з наявністю нейропатичного компоненту больового синдрому шляхом додавання венлафаксину у добовій дозі 75 – 225 мг на добу.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка
Високоспеціалізованого клінічного
центру ревматології,
остеопорозу та біологічної терапії

Наталія ШКОЛІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

ЗВО з наукової роботи

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова

д.мед.н., проф. Олег В. ЛАСЕНКО

15



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: додавання до схеми лікування пацієнтів з анкілозивним спондилітом і наявністю нейропатичного компонента больового синдрому венлафаксину у дозі 75 – 225 мг / добу з метою зменшення інтенсивності болю, проявів депресії і тривоги та покращення ефективності лікування.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

1. Кедик, І. О., Станіславчук, М. А. (2023). Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому. Вісник Вінницького національного медичного університету. №3 (27). 406-412.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо покращення ефективності лікування, зменшення інтенсивності болю, проявів депресії та тривоги у хворих на анкілозивний спондиліт з наявністю нейропатичного компоненту больового синдрому шляхом додавання венлафаксину у добовій дозі 75 – 225 мг на добу.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

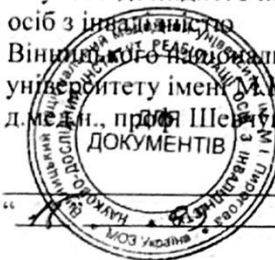
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор ЗВО

Сергій ШЕВЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Науково-дослідного інституту реабілітації
осіб з інвалідністю
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д. мед. н., проф. Шевчук В. І.



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** додавання до схеми лікування пацієнтів з анкілозивним спондилітом і наявністю нейропатичного компонента больового синдрому венлафаксину у дозі 75 – 225 мг / добу з метою зменшення інтенсивності болю, проявів депресії і тривоги та покращення ефективності лікування.
- 2. Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович
- 3. Джерела інформації:**
 1. Кедик, І. О., Станіславчук, М. А. (2023). Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому. Вісник Вінницького національного медичного університету. №3 (27), 406-412.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-практичну діяльність ревматологічного відділення НДІ реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році..
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика у клінічній практиці лікаря-ревматолога дозволяє покращити ефективність лікування, зменшення інтенсивності болю, проявів депресії та тривоги у хворих на анкілозивний спондиліт з наявністю нейропатичного компоненту больового синдрому шляхом додавання венлафаксину у добовій дозі 75 – 225 мг на добу.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка ревматологічним відділенням,
к.мед.н., доцент

Олена ГАЛЮТІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. Олег ВЛАСЕНКО



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** додавання до схеми лікування пацієнтів з анкілозивним спондилітом і наявністю нейропатичного компонента больового синдрому венлафаксину у дозі 75 – 225 мг / добу з метою зменшення інтенсивності болю, проявів депресії і тривоги та покращення ефективності лікування.
- 2. Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович
- 3. Джерела інформації:**
 1. Кедик, І. О., Станіславчук, М. А. (2023). Ефективність венлафаксину у хворих на анкілозивний спондиліт з нейропатичним компонентом больового синдрому. Вісник Вінницького національного медичного університету. №3 (27), 406-412.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо покращення ефективності лікування, зменшення інтенсивності болю, проявів депресії та тривоги у хворих на анкілозивний спондиліт з наявністю нейропатичного компоненту больового синдрому шляхом додавання венлафаксину у добовій дозі 75 – 225 мг на добу.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

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
Комунального некомерційного підприємства
«Вінницька обласна клінічна лікарня
імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради»
Паненко В.В..

“ 04 ” 10 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих на анкілозивний спондиліт для вставлення зв'язку з нейропатичним компонентом больового синдрому.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

1. Кедик, І.О., Станіславчук, М.А. (2023). Рівні гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним компонентом больового синдрому. Український ревматологічний журнал, №2 (92), 47-52.

4. Де і коли впроваджено: в науково-практичну діяльність у високоспеціалізований клінічний центр ревматології, остеопорозу та біологічної терапії ВОКЛІ імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика щодо визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих підвищує ефективність діагностики наявності нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт у клінічній практиці лікаря-ревматолога.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка
Високоспеціалізованого клінічного
центру ревматології,
остеопорозу та біологічної терапії

Наталія ШКОЛІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
д.мед.н., проф. Олександр ВЛАСЕНКО

“ 09 ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих на анкілозивний спондиліт для вставлення зв'язку з нейропатичним компонентом больового синдрому.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

1. Кедик, І.О., Станіславчук, М.А. (2023). Рівні гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним компонентом больового синдрому. Український ревматологічний журнал, №2 (92), 47-52.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо наявності нейропатичного компонента больового синдрому за допомогою визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих на анкілозивний спондиліт з метою підвищення ефективності діагностики та визначення лікувальної тактики у пацієнтів рематологічними захворюваннями та коморбідними станами.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

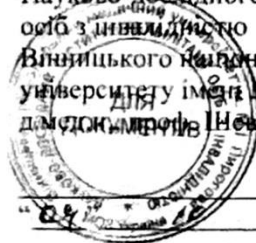
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор ЗВО

Микола СТАНІСЛАВЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Науково-дослідного інституту реабілітації
осіб з інвалідністю
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д. мед. н., доцент Нечук В. І.



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих на анкілозивний спондиліт для вставлення зв'язку з нейропатичним компонентом больового синдрому.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

1. Кедик, І.О., Станіславчук, М.А. (2023). Рівні гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним компонентом больового синдрому. Український ревматологічний журнал, №2 (92), 47-52.

4. Де і коли впроваджено: в науково-практичну діяльність ревматологічного відділення НДІ реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика щодо визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих підвищує ефективність діагностики наявності нейропатичного компонента больового синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт у клінічній практиці лікаря-ревматолога.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка ревматологічним відділенням,
к.мед.н., доцент

Олена ГАЛЮТІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

ЗВО з наукової роботи

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова

д.мед.н., проф. Олег ВЛАСЕНКО

“ 09 ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих на анкілозивний спондиліт для вставлення зв'язку з нейропатичним компонентом больового синдрому.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, асистент Кедик Іван Олександрович

3. Джерела інформації:

1. Кедик, І.О., Станіславчук, М.А. (2023). Рівні гліального нейротрофічного фактора в крові хворих на анкілозивний спондиліт: зв'язок з нейропатичним компонентом больового синдрому. Український ревматологічний журнал, №2 (92), 47-52.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2023 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.О. Кедика в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо наявності нейропатичного компонента больового синдрому за допомогою визначення рівня гліального нейротрофічного фактора (ГДНФ) в крові хворих на анкілозивний спондиліт з метою підвищення ефективності діагностики та визначення лікувальної тактики у пацієнтів ревматологічними захворюваннями та коморбідними станами.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри

внутрішньої медицини №2

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова,

д.мед.н., професор ЗВО

Сергій ШЕВЧУК