

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШАПОВАЛ ІРИНА ІВАНІВНА
УДК: 616.711-002-007.274:616.74-009.7

**ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИЧНА ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА У ХВОРИХ НА
АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З
ФІБРОМІАЛГІЄЮ**

222 – Медицина
(22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії

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

Науковий керівник – **Станіславчук Микола Адамович**, доктор медичних
наук, професор

Вінниця – 2021

АНОТАЦІЯ

Шаповал І.І. Діагностична та лікувальна тактика у хворих на анкілозивний спондиліт за умов коморбідності з фіброміалгією. – 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 МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертаційна робота є рішенням актуального завдання сучасної ревматології і присвячена з'ясуванню діагностичної та лікувальної тактики у хворих на анкілозивний спондиліт (АС) за умов коморбідності з фіброміалгією (ФМ) на основі встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання, нових критеріїв центральної сенситизації та оцінки ефективності фармакотерапії із включенням дулоксетину.

На основі багатоетапного наукового дослідження (загально-клінічного, лабораторного, застосування спеціалізованих валідних індексів та шкал, інструментального, імуноферментного, статистичного) у хворих на АС встановлена частота супутньої ФМ, оцінена узгодженість діагностичних критеріїв ФМ, встановлені особливості перебігу АС, асоційованого з ФМ, виявлені зв'язки з добовою варіабельністю плазмового рівня мозкового нейротрофічного фактору (BDNF), запропоновані критерії визначення прогресування полісимптомного дистресу та предиктори резистентності до лікування.

У дослідженні взяли участь 143 хворих на АС (81,8 % чоловіків) віком $42,1 \pm 11,3$ років ($M \pm \sigma$). Діагноз АС встановлювали згідно з модифікованим Нью-Йоркськими критеріями (1984), відповідно до Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)», клінічної

настанови МОЗ України «Аксіальний спондилоартрит (Анкілозивний спондилоартрит)» (2017 р.). Дослідження виконувалось з дотриманням основних положень Гельсінської декларації (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 14 від 26.12.2016, протокол № 4 від 13.05.2021). Група контролю включала 35 осіб віком $42,3 \pm 9,18$ (80,0 % чоловіків) без об'єктивних ознак АС та ФМ.

Проведено крос-культурну адаптацію та валідацію опитувальника ASAS HI/ EF для мультифакторіальної клінічної оцінки здоров'я у хворих на АС та опитувальника FiRST для скринінгу ФМ. Валідність україномовної версії ASAS HI/ EF підтверджена наявністю сильних кореляційних зв'язків індексами BASDAI ($r = 0,85, p < 0,001$) та BASFI ($r = 0,54, p < 0,01$), а валідність україномовної версії FiRST підтверджена наявністю сильних кореляційних зв'язків з критеріями mACR 2010, особливо з шкалою полісимптомного дистресу ($r = 0,72, p < 0,001$).

Встановлено, що у всіх пацієнтів з АС виявляються ознаки полісимптомного дистресу різного ступеня тяжкості, з них близько третини хворих страждають на супутню ФМ. Так, у хворих на АС за критеріями ACR 1990, mACR 2010, ACR 2016 та AAPT частота вперше виявленої ФМ становила 21,0; 34,3; 28,7 та 35,7%, а за україномовною версією FiRST - 34,7%, відповідно. Найбільш сильна узгодженість відмічалась між критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,87, p < 0,001$). Україномовна версія FiRST найбільшу узгодженість показала з критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,785$ та $0,713, p < 0,001$). У той же час, критерії AAPT 2019 та ACR 1990 виявили меншу діагностичну значущість у хворих на АС. Чутливим інструментом для оцінки ФМ у хворих на АС є опитувальник FIQR, який за точкою відсікання $> 40,6$ балів із чутливістю 83,7 % та специфічністю 89,3 % засвідчує позитивність за критеріями mACR

2010. Частота ФМ була вищою серед жінок з АС та осіб віком ≥ 45 років. ФМ за АСR2016 виявлялась у 50,0% жінок та 23,9 % чоловіків ($p = 0,015$), а також у 20,7 % пацієнтів віком < 45 років та 39,3 % пацієнтів віком ≥ 45 років ($p = 0,024$).

У хворих на АС з супутньою ФМ реєструвались вищі показники активності захворювання за BASDAI (на 30,2 %, $p < 0,001$), більші функціональні розлади за BASFI, BASMI та HAQ (на 53,2; 33,2 та 34,7%, $p < 0,01$), гірші показники якості життя за ASQoL (на 65,2 %, $p < 0,001$). Супутня ФМ асоціювалась з погіршенням стану здоров'я зі збільшенням ASAS HI ≥ 10 (ВШ = 6,95, 95 % ДІ 1,96; 24,65), вищими показниками втоми, розладів сну та депресивних розладів (в 1,43; 1,6; 1,85 рази, $p < 0,001$). У хворих на АС між шкалою полісимптомного дистресу (PSD) та індексами BASDAI, BASFI та ASAS HI виявлялись прямі кореляційні зв'язки ($r=0,52$; 0,57 та 0,42, $p < 0,01$). Не виявлено відмінностей між хворими на АС без ФМ та з ФМ за рентгенологічною стадією сакроілеїту та наявністю HLA B27.

У хворих на АС виявлено циркадні зміни рівня BDNF в плазмі крові зі зниженням показника у вечірній час: з $962,5 \pm 357,2$ (8:00) до $834,7 \pm 510,0$ (20:00) пг/мл ($p < 0,01$). У хворих на АС рівні BDNF о 8:00 та 20:00 були вищими (в 1,23 та 1,85 рази, $p < 0,001$), а індекс BDNF «8:00 / 20:00» нижчим ($1,66 \pm 1,20$ проти $1,96 \pm 0,58$, $p < 0,05$), ніж в групі контролю. У хворих на АС, як і в групі контролю, циркадні коливання рівня BDNF реєструвались лише у чоловіків і були більш виразними у осіб віком < 45 років. За наявності ФМ у хворих на АС змінювався вектор циркадних коливань з підвищенням вечірнього рівня BDNF та зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00». Зниження індексу BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ асоціювалось з тяжким полісимптомним дистресом (ВШ = 20,9; 95% ДІ: 8,66-50,39, $p < 0,001$) і свідчило про супутню ФМ з чутливістю 86,2% та специфічністю 79,6 %.

Стандартна терапія забезпечувала зниження активності захворювання, покращення функціонального стану та якості життя у хворих на АС без ФМ і не викликала значного регресу клінічних симптомів у пацієнтів з супутньою

ФМ. Через 12 тижнів стандартного лікування серед хворих на АС без ФМ було виявлено 36,8 % респондерів ASAS 20 та 10,5 % респондерів ASAS 40, а серед хворих на АС з супутньою ФМ – лише 14,8 % респондерів ASAS 20. У хворих на АС з супутньою ФМ шанси резистентності до лікування істотно зростали (ВШ = 3,35; 95 % ДІ 1,02 – 11,03). Застосування дулоксетину підвищувало ефективність лікування хворих на АС з ФМ і збільшувало шанси досягнення ASAS 20 (ВШ = 10,7; 95 % ДІ 2,85 – 40,9, $p < 0,01$).

Додатковим предиктором резистентності до лікування у хворих на АС є порушення циркадних ритмів плазмового рівня BDNF. У нереспондерів індекс BDNF «8:00 / 20:00» є нижчим в 1,41 рази ($p < 0,05$), ніж у респондерів ASAS 20. За низького індексу BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ у хворих на АС зростають шанси недосягнення ASAS 20 через 12 тижнів стандартного лікування (ВШ = 2,95; 95 % ДІ 1,01 – 8,60, $p < 0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлена частота ФМ в українській когорті хворих на АС на підставі комплексної оцінки за критеріями ACR (1990, 2010, 2016) та AAPT 2019. Засвідчено, що у 100% хворих на АС виявляються ознаки полісимптомного дистресу різного ступеню тяжкості, який у 34,3 % випадків пов'язаний з супутньою ФМ.

Доведено, що у хворих на АС коморбідність з ФМ асоціюється з підвищенням активності захворювання (за BASDAI), поглибленням функціональних розладів (за BASFI, BASMI та HAQ), погіршенням стану здоров'я та якості життя (за ASAS HI та ASQoL), посиленням больового синдрому, збільшенням тяжкості втоми, розладів сну та депресивних розладів. Між шкалою полісимптомного дистресу (PSD) та показниками активності АС (індексами BASDAI, BASFI, ASAS HI) встановлені найбільш тісні кореляційні зв'язки ($r = 0,52; 0,57; 0,42, p < 0,01$).

Вперше у хворих на АС встановлено особливості циркадних ритмів плазмового рівня BDNF залежно від віку, статі, показників перебігу та активності захворювання, коморбідності з ФМ. Засвідчено, що у хворих на АС підвищення важкості полісимптомного дистресу асоціюється зі зміною

вектора циркадних коливань рівня BDNF у плазмі крові. У пацієнтів з АС без ФМ спостерігалось зниження рівня BDNF о 20:00 (в 1,52 рази, $p < 0,001$), порівняно із рівнем BDNF о 8:00 (як і в групі контролю). Натомість, у пацієнтів з ФМ виявлялось підвищення рівня BDNF о 20:00 (в 1,20 рази, $p < 0,05$) порівняно з ранковим показником. У хворих на АС з ФМ рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий були вищими (в 1,2; 2,2 та 1,6 рази), а індекс «8:00 / 20:00» нижчим (в 2,5 рази), ніж у пацієнтів без ФМ.

Вперше засвідчено, що порушення добової варіабельності плазмового рівня BDNF у хворих на АС найбільш сильно корелюють з маркерами центральної сенситизації і помірно – з показниками активності захворювання. Розлади циркадних ритмів рівня BDNF асоціюються зі збільшенням шансів розвитку ФМ (ВШ = 20,9; 95% ДІ: 8,66-50,39). Предикторами резистентності до стандартної фармакотерапії у хворих на АС є коморбідність з ФМ та низький індекс BDNF «8:00 / 20:00».

Практичне значення одержаних результатів. Проведена крос-культуральна адаптація та валідація специфічного для АС опитувальника ASAS HI / EF та специфічного для ФМ опитувальника FiRST. Валідизовані україномовні версії даних опитувальників дозволяють адекватно оцінити стан здоров'я та провести скринінг щодо наявності ФМ у хворих на АС.

У хворих на АС оцінено узгодженість різних діагностичних критеріїв ФМ, зокрема критеріїв АCR (1990, m2010, 2016) та ААРТ 2019. Засвідчено найбільш сильну відповідність між критеріями mACR 2010 та АCR 2016, і меншу діагностичну значимість критеріїв АCR 1990 та ААРТ 2019 щодо верифікації ФМ у хворих на АС. У хворих на АС на підставі встановлення добової варіабельності плазмового рівня BDNF запропоновано новий додатковий критерій центральної сенситизації – низьке відношення рівнів BDNF «8:00 / 20:00». Обгрунтовано доцільність включення дулоксетину до схеми лікування хворих на АС із супутньою ФМ. Застосування дулоксетину підвищувало ефективність стандартної фармакотерапії і багаторазово

підвищувало шанси досягнення ASAS20 упродовж 12 тижнів (ВШ = 10,7; 95 % ДІ 2,85 - 40,9) у хворих на АС з ФМ.

Ключові слова: анкілозивний спондиліт, фіброміалгія, мозковий нейротрофічний фактор, циркадні ритми, лікування.

ANNOTATION

Shapoval I.I. Diagnostic and treatment tactics in patients with ankylosing spondylitis under conditions of comorbidity with fibromyalgia. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree by specialty 222 – «Medicine». National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2021.

The dissertation is a solution to the current problem of modern rheumatology and is devoted to clarifying diagnostic and treatment tactics in patients with ankylosing spondylitis (AS) in comorbidity with fibromyalgia (FM) based on the establishment of clinical features of the disease, new criteria for central sensitization and evaluation of the effectiveness of pharmacotherapy with the inclusion of duloxetine.

Based on multi-stage research (general clinical, laboratory, use of specialized validation indices and scales, instrumental, enzyme-linked immunosorbent, statistical) in patients with AS established frequency of concomitant FM, assessed the consistency of diagnostic criteria for FM, established features of AS associated with AF. links with diurnal variability in plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proposed criteria for determining the progression of polysymptomatic distress and predictors of resistance to treatment.

The study involved 143 patients with AS (81.8% of men) aged 42.1 ± 11.3 years ($M \pm \sigma$). The diagnosis of AS was established in accordance with the modified New York criteria (1984), in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 12.10.2006 № 676 "Clinical protocol for medical care for patients with ankylosing spondylitis" (Ankylosing spondylitis) "(2017). The study was carried out in compliance with the main provisions of the Declaration of

Helsinki (1964-2000), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), the Order of the Ministry of Health of Ukraine №281 of 01.11.2000. The research protocols were approved by the Bioethics Committee of Vinnytsia National Medical University. E. Pirogov (Minutes № 14 of 26.12.2016, Minutes № 4 of 13.05.2021). The control group included 35 people aged 42.3 ± 9.18 (80.0% men) without objective signs of AS and FM.

Cross-cultural adaptation and validation of the ASAS HI / EF questionnaire for multifactorial clinical health assessment in patients with AS and the FiRST questionnaire for FM screening were performed. The validity of the Ukrainian-language version of ASAS HI / EF was confirmed by the presence of strong correlations with the BASDAI ($r = 0.85$, $p < 0.001$) and BASFI ($r = 0.54$, $p < 0.01$) indices, and the validity of the Ukrainian-language version of FiRST was confirmed by strong correlations with mACR 2010 criteria, especially with the polysymptomatic distress scale ($r = 0.72$, $p < 0.001$).

It was found that all patients with AS show signs of polysymptomatic distress of varying severity, of which about a third of patients suffer from concomitant FM. Thus, in patients with AS according to the criteria of ACR 1990, mACR 2010, ACR 2016 and AAPT, the frequency of newly detected FM was 21.0; 34.3; 28.7 and 35.7%, and according to the Ukrainian version of FiRST - 34.7%, respectively. The strongest consistency was observed between the mACR 2010 and ACR 2016 criteria (Cohen's $\kappa = 0.87$, $p < 0.001$). The Ukrainian version of FiRST showed the greatest consistency with the mACR 2010 and ACR 2016 criteria (Cohen's $\kappa = 0.785$ and 0.713 , $p < 0.001$). At the same time, the AAPT 2019 and ACR 1990 criteria showed less diagnostic significance in patients with AS. A sensitive tool for the assessment of FM in patients with AS is the FIQR questionnaire, which on the cut-off point > 40.6 points with a sensitivity of 83.7% and a specificity of 89.3% shows positivity according to mACR 2010. The prevalence of FM was higher among women with AS and persons aged ≥ 45 years. FM according to ACR2016 was detected in 50.0% of women and 23.9% of men (p

= 0.015), as well as in 20.7% of patients <45 years of age and 39.3% of patients \geq 45 years of age ($p = 0.024$).

In patients with AS with concomitant FM, higher rates of disease activity were registered for BASDAI (by 30.2%, $p < 0.001$), greater functional disorders for BASFI, BASMI and HAQ (by 53.2, 33.2 and 34.7%, $p < 0.01$), worse quality of life for ASQoL (by 65.2%, $p < 0.001$). Concomitant FM was associated with deteriorating health with an increase in ASAS HI ≥ 10 (HS = 6.95, 95% CI 1.96; 24.65), higher rates of fatigue, sleep disorders and depressive disorders (1.43; 1, 6; 1.85 times, $p < 0.001$). Direct correlations were found in patients with AS between the polysymptomatic distress scale (PSD) and the BASDAI, BASFI and ASAS HI indices ($r = 0.52$; 0.57 and 0.42, $p < 0.01$). No differences were found between patients with AS without FM and with FM on the radiological stage of sacroiliitis and the presence of HLA B27.

In patients with AS, circadian changes in BDNF levels in blood plasma with a decrease in the evening: from 962.5 ± 357.2 (8:00) to 834.7 ± 510.0 (20:00) pg / ml ($p < 0.01$). In patients with AS, BDNF levels at 8:00 and 20:00 were higher (1.23 and 1.85 times, $p < 0.001$), and BDNF index "8:00 / 20:00" was lower (1.66 ± 1.20 vs. 1.96 ± 0.58 , $p < 0.05$), no same in the control group. In the patient with AS, as in the control group, the circulation of BDNF levels was registered only in men, and they were more pronounced in persons aged <45 years. In the presence of FM in the AU, the vector of circadian oscillations changed with increasing evening BDNF level and decreasing BDNF index "8:00 / 20:00". Decreased BDNF index "8:00 / 20:00" < 0.95 was associated with severe polysymptomatic distress (OR = 20.9; 95% CI: 8.66-50.39, $p < 0.001$) and indicated concomitant FM with sensitivity of 86.2% and specificity of 79.6%.

Standard therapy reduced disease activity, improved functional and quality of life of patients with AF without FM and did not cause significant regression of clinical symptoms due to concomitant FM. After 12 weeks of standard treatment, 36.8% of ASAS 20 and 10.5% of ASAS 40 responders were diagnosed in patients without AS, and only 14.8% of ASAS 20 patients were diagnosed in AS with 20

concomitants. FM chances of resistance to treatment are significantly older (OR = 3.35; 95% CI 1.02 - 11.03). The use of duloxetine increased the effectiveness of treatment for AS with FM and increased the chances of achieving ASAS 20 (OR = 10.7; 95% CI 2.85 - 40.9, $p < 0.01$).

An additional predictor of resistance to treatment in plasma for AS is a violation of circadian rhythms of BDNF levels. Non-responders have a BDNF index of "8:00 / 20:00" is 1.41 times lower ($p < 0.05$) than ASAS 20 respondents. With a low BDNF index of "8:00 / 20:00" < 0 , 95 patients with AS increase the chances of not achieving ASAS 20 after 12 weeks of standard treatment (OR = 2.95; 95% CI 1.01 - 8.60, $p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the prevalence of FM in the Ukrainian cohort of patients with AS was established on the basis of a comprehensive assessment according to ACR (1990, 2010, 2016) and AAPT 2019. It is proved that 100% of patients with AS show signs of polysymptomatic distress 34,3 % of cases are associated with concomitant FM.

It has been proved that in patients with AS comorbidity with FM is associated with increased disease activity (according to BASDAI), deepening of functional disorders (according to BASFI, BASMI and HAQ), deterioration of health and quality of life (according to ASAS HI and ASQoL), increased pain syndrome, increased severity of fatigue, sleep disorders and depressive disorders. The closest correlations ($r = 0.52; 0.57; 0.42$, $p < 0.01$) were found between the polysymptomatic distress scale (PSD) and the indicators of AS activity (BASDAI, BASFI, ASAS HI).

For the first time in patients with AS, the peculiarities of circadian rhythms of plasma BDNF level depending on age, sex, indicators of the course and activity of the disease, comorbidity with FM were established. It has been shown that in patients with AS the increase in the severity of polysymptomatic distress is associated with a change in the vector of circadian oscillations of BDNF levels in blood plasma. In patients with AS without FM, there was a decrease in BDNF levels at 20:00 (1.52 times, $p < 0.001$), compared with BDNF levels at 8:00 (as in

the control group). In contrast, patients with FM showed an increase in BDNF levels at 20:00 (1.20 times, $p < 0.05$) compared with the morning rate. In patients with AS with FM levels of BDNF at 8:00, 20:00 and the average daily were higher (1.2, 2.2 and 1.6 times), and the index "8:00 / 20:00" lower (in 2.5 times) than in patients without FM.

It was first demonstrated that the violation of the daily variability of plasma BDNF levels in patients with AS is most strongly correlated with markers of central sensitization and moderately - with indicators of disease activity. Circadian rhythm disorders BDNF levels are associated with an increased chance of developing FM (OR = 20.9; 95% CI: 8.66-50.39). Predictors of resistance to standard pharmacotherapy in patients with AS are comorbidity with FM and low BDNF index "8:00 / 20:00".

The practical significance of the obtained results. Cross-culture adaptation and validation of the AS-specific ASAS HI / EF questionnaire and the FM-specific FiRST questionnaire were performed. Validated Ukrainian-language versions of the questionnaires allow to adequately assess the state of health and conduct screening for the presence of FM in patients with AS.

In patients with AS, the consistency of different diagnostic criteria for FM, including ACR (ACR 1990, mARC 2010, ACR 2016) and AAPT 2019, was assessed. on the verification of FM in patients with AS. In patients with AS, based on the establishment of diurnal variability of plasma BDNF levels, a new additional criterion of central sensitization is proposed - a low ratio of BDNF levels "8:00/20:00". The expediency of including duloxetine in the treatment regimen of patients with AS with concomitant FM is substantiated. The use of duloxetine increased the effectiveness of standard pharmacotherapy and increased the chances of achieving ASAS20 within 12 weeks (OR = 10.7; 95% CI 2.85 - 40.9) in patients with AS with FM.

Key words: ankylosing spondylitis, fibromyalgia, brain-derived neurotrophic factor, circadian rhythms, treatment.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Станіславчук, М.А. Адаптація та валідизація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит / М.А. Станіславчук, **І.І. Шаповал**, К.О. Заїчко // Український ревматологічний журнал. – 2016. - №3 (65). – С. 55-58.
2. Станіславчук, М.А. Депресія, тривога та алекситимія у хворих на фіброміалгію: можливості фармакологічної корекції/ М.А. Станіславчук, **І.І. Шаповал** // Український ревматологічний журнал. – 2018. - №2 (72). – С. 58-64
3. **Шаповал, І.І.** Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника FIRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондилоартрит / **І.І. Шаповал**, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2019. - №2 (76). – С. 32-35.
4. **Шаповал, І.І.** Вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на анкілозивний спондиліт за умов коморбідності з фіброміалгією / **І.І. Шаповал**, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2021. - №1 (83). – С. 27-33.
5. **Шаповал, І.І.** Показники активності захворювання, стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт, асоційований з фіброміалгією /**І.І. Шаповал** // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. - №1 (25). – С. 165-170.
6. **Shapoval I.** Circadian rhythms of plasma brain-derived neurotrophic factor in ankylosing spondylitis patients: the fibromyalgia relationship / **I. Shapoval**, O. Maievskiy, O. Kovalchuck, O. Tsyryuk, R. Pellicano, M. Stanislavchuk// Minerva Biotechnol Biomol Res. – 2021. - №2 (33). – С. 102-108. DOI: 10.23736/S2724-542X.21.02776-0

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. **Шаповал, І.І.** Порушення когнітивних функцій у хворих на анкілозивний спондилоартрит у поєднанні з фіброміалгією / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук // Матеріали Четвертого міжнародного конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна». 9-10 липня 2015 р., Одеса, 2015. Ліки України. - 2015. - №2 (23). - С. 20.
8. Станіславчук, М.А. Вплив фіброміалгії на показники захворювання у хворих на анкілозивний спондилоартрит / М.А. Станіславчук, **І.І. Шаповал** // Матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини», 9-10 листопада 2015 р., Вінниця, 2015. – С.235
9. Станіславчук, М.А. Оцінка активності захворювання у пацієнтів з анкілозивним спондилітом та при поєднанні його з фіброміалгією / М.А. Станіславчук, **І.І. Шаповал** // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодні», 24 лютого 2016 р., Вінниця, 2016. – С.87
10. Куржос, А.С. Визначення нейропатичного компоненту болю у хворих на анкілозивний спондиліт / А.С. Куржос, **І.І. Шаповал** // Матеріали XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2016», 7-8 квітня 2016 р., Вінниця, 2016. - С. 249
11. **Шаповал, І.І.** Поширеність фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт / І.І. Шаповал // Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції «Uzhhorod Medical Students Conference», 20-23 квітня 2016 р., Ужгород, 2016. - С. 167
12. Станіславчук, М. А. Оцінка втоми у хворих на анкілозивний спондилоартрит та за умов коморбідності з фіброміалгією/ М.А. Станіславчук, **І.І. Шаповал** // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» 27-28 квітня 2016 р., Вінниця, 2016. - С. 73-74.

13. Станіславчук, М. А. Досвід використання опитувальників LANSS та DN4 для визначення нейропатичного компоненту болю у хворих на анкілозивний спондиліт / М.А. Станіславчук, **І.І. Шаповал** // Матеріали 2-го Східно-Європейського Конгресу з Болю, 1-3 червня 2016 р., Одеса, 2016. Український Журнал Болю (спеціальний випуск). - 2016. - №1 (5). - С. 46.
14. Stanislavchuk, M. The impact of neuropathic pain on clinical features and quality of life of patients with ankylosing spondylitis [abstract number: 60] / Stanislavchuk M., **Shapoval I.** // 1 EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain, September 21-23, 2016, Dubrovnik, Croatia. – 2016. – P. 66.
15. Станіславчук, М. А. Використання ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит у клінічній практиці / М.А. Станіславчук, **І.І. Шаповал**, Л.С. Перебетюк, Г.О. Мовчан, Л.Б. Веденко, Н.В. Школіна, Ю.О. Шелест // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» 25-26 квітня 2017 р., Вінниця, 2017. - С. 80-81.
16. **Shapoval, I.** The effect of fibromyalgia on disease activity in patients with ankylosing spondylitis / I. Shapoval, M. Stanislavchuk, K. Zaichko, L. Perebetsiuk// Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2017), 14–17 June, 2017, Madrid, Spain. Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. - 76 (Suppl 2). – P. 654. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3967
17. **Шаповал, І.І.** Частота виявлення фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR1990 та mACR2010 / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук, Л.С. Перебетюк // Матеріали VII Національного конгресу ревматологів України, 18-20 жовтня 2017 р., Київ, 2017. Український ревматологічний журнал. – 2017. - №3 (69). – С. 81
18. Станіславчук, М. А. Частота виявлення депресії у хворих на анкілозивний спондилоартрит та за умов коморбідності з фіброміалгією / М.А. Станіславчук, І.І. Андрушко, Л.С. Перебетюк, **І.І. Шаповал**, С.Г. Криворучко, Л.Б. Веденко, Н.В. Школіна, М.Ю. Антонюк // Матеріали

науково-практичної конференції до 100-річчя ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, 23 листопада 2017 р., Вінниця, 2017. - С. 100-101.

19. **Shapoval, I.** ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS (ASAS HI/EF) in patients with ankylosing spondylitis and concomitant fibromyalgia / I. Shapoval, M. Stanislavchuk, K. Zaichko // XVII Mediterranean Congress of Rheumatology, 12-14 April, 2018, Genoa, Italy. Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. - Vol. 36 (No. 1). - P. 66-67.

20. **Shapoval, I.** Functioning categories by ASAS Health Index in patients with active ankylosing spondylitis and concomitant fibromyalgia / I. Shapoval, M. Stanislavchuk, L. Perebetyuk, G. Movchan // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2018), 13–16 June, 2018, Amsterdam, Netherlands. Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. - 77 (Suppl 2). – P. 640-641. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4011

21. **Шаповал, І.І.** Поширеність фіброміалгії у хворих ревматологічного профілю на основі швидкого скрінінгового тесту FIRST та критеріїв ACR (1990, m2010) / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук, Б.Б. Скальський, Н.О. Аршутова // Збірник тез III Міжнародної науково-практичної конференції: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка), 4-5 жовтня 2018 р., Івано-Франківськ-Яремче, 2018 - С. 86.

22. **Шаповал, І.І.** Частота виявлення фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR1990 та mACR2010 / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук, Л.С. Перебетюк // Тези науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України, 28-29 листопада 2018 р., Київ, 2018. Український ревматологічний журнал. – 2018. - №3 (73). – С. 81

23. **Shapoval, I.** The impact of fibromyalgia on sleep disturbance and quality of life in patients with ankylosing spondylitis / I. Shapoval, M. Stanislavchuk, L. Perebetyuk // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2019), 12–15

June, 2019, Madrid, Spain. *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. - 78 (Suppl 2). – P. 1255. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1761

24. **Shapoval, I.** Experience using different criteria of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: 1990 American College of Rheumatology classification criteria vs. new/I. Shapoval, M. Stanislavhuk, H. Movchan // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2020 E-Congress), *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. - 79 (Suppl 1). – P. 477-478. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2615

25. **Shapoval, I.** Increased BDNF levels as a predictor of central sensitization in patients with ankylosing spondylitis/ I. Shapoval, K. Zaichko, M. Stanislavhuk, // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2021). *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. - 80 (Suppl 1). – P. 436. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3908

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ТА ФІБРОМІАЛГІЯ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1 Клініко-епідеміологічні аспекти анкілозового спондиліту та його коморбідності: акцент на фіброміалгію	
1.2 Патогенетичні механізми анкілозового спондиліту	
1.3 Хронобіологічні аспекти анкілозового спондиліту та фіброміалгії, роль мозкового нейротрофічного фактору в циркадній регуляції	
1.4 Сучасні підходи до лікування анкілозового спондиліту та фіброміалгії	
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	60
2.1 Критерії включення / невключення у дослідження. Клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження	
2.2 Методи статистичної обробки отриманих результатів	
2.3 Клінічна характеристика хворих на анкілозивний спондиліт	
2.4 Схеми фармакотерапії та методи оцінки ефективності лікування хворих на анкілозивний спондиліт	
РОЗДІЛ 3 Адаптація та валідизація україномовної версії опитувальників ASAS Health Index and Environmental Factors та Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST)	80
3.1 Адаптація та валідизація україномовної версії опитувальника ASAS Health Index and Environmental	

	Factors (ASAS HI/EF)	
	3.2 Адаптація та валідація україномовної версії опитувальника Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST)	
РОЗДІЛ 4	ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АНКІЛОЗИВНОГО СПОНДИЛІТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ	97
	4.1 Частота фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR та AAPT, вікові та статеві особливості	
	4.2 Особливості перебігу анкілозивного спондиліту за коморбідності з фіброміалгією	
	4.3 Зв'язок між показниками активності та перебігу анкілозивного спондиліту і маркерами фіброміалгії	
РОЗДІЛ 5	ДОБОВА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ПЛАЗМОВОГО РІВНЯ МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ	128
	5.1 Добова варіабельність плазмового рівня BDNF у хворих на анкілозивний спондиліт за коморбідності з фіброміалгією: зв'язок з клініко-демографічними показниками	
	5.2 Показники активності захворювання, центральної сенситизації, якості життя та функціонального стану хворих на анкілозивний спондиліт залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00»	
РОЗДІЛ 6	ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ДУЛОКСЕТИНУ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ	153
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	170
	ВИСНОВКИ	189
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	192

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

ДОДАТОК 1

ДОДАТОК 2

ДОДАТОК 3

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АС	- анкілозивний спондиліт
ВАШ	- візуально-аналогова шкала
ВШ	- відношення шансів
ДІ	- довірчий інтервал
ІМТ	- індекс маси тіла
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
снБ	- С-реактивний білок
ФМ	- фіброміалгія
ЧРШ	- числова рейтингова шкала
ЧТ	- чутливі точки
ACR	- Американський коледж ревматологів
ААРТ	- критерії фіброміалгії 1990 року
mACR 2010	- модифіковані критерії фіброміалгії 2010 року
ACR 2016	- ревізовані критерії фіброміалгії 2016 року
ААРТ	- ААРТ критерії фіброміалгії 2019 року
ASAS	- Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASAS HI/EF	- ASAS Health Index and Environmental Factors (опитувальник для оцінки здоров'я хворих на анкілозивний спондиліт)
ASDAS	- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (шкала оцінки активності анкілозивного спондиліту)
ASQoL	- Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (опитувальник оцінки якості життя хворих на анкілозивний спондиліт)
BASDAI	- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (індекс активності анкілозивного спондиліту)
BASFI	- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (функціональний індекс анкілозивного спондиліту)
BASMI	- Ankylosing Spondylitis Metrology Index (метрологічний

	індекс анкілозивного спондиліту)
BAS-G	- Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score
BDNF	- Brain-Derived Neurotrophic Factor (мозковий нейротрофічний фактор)
EULAR	- Європейська протиревматична ліга
FIRST	- Fibromyalgia Rapid Screening Tool (опитувальник для швидкого скринінгу фіброміалгії)
FIQR	- Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (опитувальник для виявлення фіброміалгії)
HAQ	- Health Assessment Questionnaire (опитувальник оцінки здоров'я)
HDRS	- Hamilton Depression Rating Scale (шкала депресії Гамільтона)
HLA B27	- лейкоцитарний антиген людини B27
MAF	- Multidimensional Assessment of Fatigue (багатовимірні оцінка втоми)
MMSE	- Mini Mental State Examination (шкала оцінки когнітивних функцій)
PSQI	- Pittsburg Sleep Quality Index (Пітсбурзький індекс якості сну)
SSS	- Symptom Severity Score (шкала важкості симптомів)
PSD	- Polysymptomatic Distress Scale (полісимптомна шкала дистресу)
WPI	- Widespread Pain Index (індекс поширеності болю)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Анкілозивний спондиліт (АС) належить до найпоширеніших системних запальних захворювань з переважним ураженням суглобів, зв'язок хребта та периферичних суглобів, яке внаслідок анкілозування апофізальних суглобів, формування синдесмофітів і кальцифікації спінальних зв'язок призводить до ранньої інвалідизації та скорочення тривалості життя [4; 59, 231]. Поширеність АС у різних країнах становить 0,1-1,4% [90]. В Україні спостерігається тенденція до зростання поширеності АС, зокрема у 2014 році цей показник становив 27,0, а у 2017 р. – 29,0 на 100 тис дорослого населення [4]. Проблема лікування АС розглядається як одна з найбільш значущих не тільки з медичних, але й з соціально-економічних позицій [4,].

Незважаючи на значну поширеність АС і доступні методи діагностики залишаються певні труднощі у питаннях диференційної діагностики та ефективної терапії цього захворювання. В першу чергу це пов'язано з тим, що провідним клінічним симптомом АС виступає інтенсивний біль в спині, який здебільшого проявляється ноцицептивним компонентом. Однак, у значної частини хворих на АС больовий синдром може доповнюватись супутньою фіброміалгією (ФМ). ФМ є частим коморбідним станом для багатьох ревматичних захворювань [38, 39, 61, 269]. Так, за умов АС поширеність ФМ може сягати 12,6 - 28,5% [38, 39, 61]. Наявність ФМ у пацієнтів з АС суттєво модифікує клінічну маніфестацію основного захворювання, змінює характер больового синдрому, що ускладнює як діагностику, так і лікування АС [103, 217]. З іншого боку, наявність ноцицептивного болю, спричиненого аутоімунним запаленням при АС, робить непростю діагностику супутньої ФМ.

Механізм больового синдрому при ФМ пов'язаний з явищем центральної сенситизації [237], провідну роль у формуванні якого відіграють нейротрофічні фактори. Зокрема, мозковий нейротрофічний фактор (BDNF)

має високу спорідненість з рецепторами TrkA, TrkB і TrkC, які залучені до реалізацій нейропатичного болю [77, 79]. Існують дані, що у пацієнтів з ФМ зростає рівень BDNF в сироватці крові [115; 202; 182]. В окремих роботах засвідчено добову варіабельність рівня BDNF в крові [272] та циркадність його експресії в тканинах мозку [241]. На даний час роль BDNF як предиктору болю та фактору впливу на перебіг захворювання у хворих на АС, асоційований з ФМ, залишається не з'ясованою.

Отже, встановлення клініко-патогенетичних особливостей АС за коморбідності з ФМ є актуальним завданням сучасної ревматології, вирішення якого дозволить оптимізувати діагностично-лікувальні підходи та підвищити якість життя цієї категорії пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань», № держреєстрації – 0115U001282. Автор є співвиконавцем теми.

Мета дослідження: з'ясувати діагностичну та лікувальну тактику у хворих на анкілозивний спондиліт за коморбідності з фіброміалгією на основі встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання, нових критеріїв центральної сенситизації та оцінки ефективності фармакотерапії із включенням дулоксетину.

Завдання дослідження:

1. Провести крос-культурну адаптацію та валідацію опитувальника ASAS HI / EF, специфічного для хворих на анкілозивний спондиліт (АС), та опитувальника FiRST, специфічного для скринінгу фіброміалгії (ФМ).

2. Дослідити частоту супутньої ФМ у хворих на АС за діагностичними критеріями ACR (1990, 2010, 2016), критеріями AAPT,

україномовною версією опитувальника FiRST, оцінити вікові та статеві особливості.

3. Встановити клінічні особливості хворих на АС залежно від супутньої ФМ за показниками тривалості та активності захворювання, функціонального стану та якості життя, порушеннями психоемоційної сфери.

4. Дослідити добову варіабельність плазмового рівня мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) у хворих на АС, оцінити зв'язок з віком, статтю, активністю захворювання, вираженістю симптомів ФМ.

5. Вивчити ефективність стандартної та модифікованої схеми лікування (із включенням дулоксетину) у хворих на АС за коморбідності з ФМ, встановити предиктори резистентності до лікування.

Об'єкт дослідження: клініко-патогенетичні особливості поєднання АС з ФМ.

Предмет дослідження: поширеність симптомів ФМ у хворих на АС, добова варіабельність рівня BDNF в плазмі крові, зв'язок з показниками перебігу та активності АС, симптомами ФМ, ефективність лікування хворих на АС за коморбідності з ФМ.

Методи дослідження: клінічні (BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS-ESR, ASQoL, FIQR, HAQ), лабораторні (ШОЕ, загальний аналіз крові та сечі, визначення маркерів запалення), імуноферментні (визначення рівня BDNF в плазмі крові), інструментальні (рентгенографія крижо-клубових суглобів, шийного та поперекового відділу хребта, ЕКГ), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлена частота ФМ в українській когорті хворих на АС на підставі комплексної оцінки за критеріями ACR (1990, m2010, 2016) та AAPT 2019. Засвідчено, що у 100% хворих на АС виявляються ознаки полісимптомного дистресу різного ступеню тяжкості, який у 34,3 % випадків пов'язаний з супутньою ФМ.

Доведено, що у хворих на АС коморбідність з ФМ асоціюється з підвищенням активності захворювання (за BASDAI), поглибленням функціональних розладів (за BASFI, BASMI та HAQ), погіршенням стану здоров'я та якості життя (за ASAS HI та ASQoL), посиленням больового синдрому, збільшенням тяжкості втоми, розладів сну та депресивних розладів. Між шкалою полісимптомного дистресу (PSD) та показниками активності АС (індексами BASDAI, BASFI, ASAS HI) встановлені найбільш тісні кореляційні зв'язки ($r= 0,52; 0,57; 0,42, p < 0,01$).

Вперше у хворих на АС встановлено особливості циркадних ритмів плазмового рівня BDNF залежно від віку, статі, показників перебігу та активності захворювання, коморбідності з ФМ. Засвідчено, що у хворих на АС підвищення тяжкості полісимптомного дистресу асоціюється зі зміною вектора циркадних коливань рівня BDNF у плазмі крові. У пацієнтів з АС без ФМ спостерігалось зниження рівня BDNF о 20:00 (в 1,52 рази, $p < 0,001$), порівняно із рівнем BDNF о 8:00 (як і в групі контролю). Натомість, у пацієнтів з ФМ виявлялось підвищення рівня BDNF о 20:00 (в 1,20 рази, $p < 0,05$) порівняно з ранковим показником. У хворих на АС з ФМ рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий були вищими (в 1,2; 2,2 та 1,6 рази), а індекс «8:00 / 20:00» нижчим (в 2,5 рази), ніж у пацієнтів без ФМ.

Вперше засвідчено, що порушення добової варіабельності плазмового рівня BDNF у хворих на АС найбільш сильно корелюють з маркерами центральної сенситизації і помірно – з показниками активності захворювання. Розлади циркадних ритмів рівня BDNF асоціюються зі збільшенням шансів розвитку ФМ (ВШ = 20,9; 95% ДІ: 8,66-50,39). Предикторами резистентності до стандартної фармакотерапії у хворих на АС є коморбідність з ФМ та низький індекс BDNF «8:00 / 20:00».

Практичне значення одержаних результатів

Проведена крос-культурна адаптація та валідація специфічного для АС опитувальника ASAS HI / EF та специфічного для ФМ опитувальника

FiRST. Валідизовані україномовні версії даних опитувальників дозволяють адекватно оцінити стан здоров'я та провести скринінг щодо наявності ФМ у хворих на АС.

У хворих на АС оцінено узгодженість різних діагностичних критеріїв ФМ, зокрема критеріїв АCR (1990, 2010, 2016) та ААРТ 2019. Засвідчено найбільш сильну відповідність між критеріями mACR 2010 та АCR 2016, і меншу діагностичну значимість критеріїв АCR 1990 та ААРТ 2019 щодо верифікації ФМ у хворих на АС.

У хворих на АС на підставі встановлення добової варіабельності плазмового рівня BDNF запропоновано новий додатковий критерій центральної сенситизації – зниження індексу BDNF «8:00 / 20:00».

Обґрунтовано доцільність включення дулоксетину до схеми лікування хворих на АС з супутньою ФМ. Застосування дулоксетину підвищувало ефективність стандартної фармакотерапії і багаторазово підвищувало шанси досягнення ASAS20 упродовж 12 тижнів (ВШ = 10,7; 95 % ДІ 2,85 - 40,9) у хворих на АС з ФМ .

Результати дослідження впроваджені в науково-педагогічну роботу кафедр внутрішньої медицини №1, внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету. Результати дослідження використовуються в клінічній роботі ревматологічного відділення НДІ реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ревматологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня» Івано-Франківської обласної Ради», ревматологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Хмельницька обласна лікарня

Хмельницької обласної Ради», відділення некоронарних хвороб серця та ревматології Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», ревматологічного відділення з ліжками терапевтичного профілю Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, розробці методології дослідження, пошуку та аналізі даних літератури, проведенні клінічних досліджень, створенні бази даних та їх статистичній обробці, оформленні дисертації. Планування напрямків досліджень, формулювання висновків та практичних рекомендацій здійснено за участю наукового керівника, д.мед.н., професора Станіславчука М.А. Біохімічні дослідження виконано в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України №049/15 від 02.03.2015 р.). Автор висловлює глибоку вдячність колегам за допомогу в проведенні досліджень. Ідеї та розробки співавторів публікацій не запозичувались.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи доповідались на Четвертому міжнародному конгресі «Профілактика. Антиейджинг. Україна» (Одеса, 2015), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (Вінниця, 2015), всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення» (Вінниця, 2016), всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2016), XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2016» (Вінниця, 2016), XIV міжнародній науково-практичній конференції «Uzhhorod Medical Students Conference» (Ужгород, 2016 року), 2-му Східно-

Європейському конгресі з болю (Одеса, 2016), 1st EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain (Dubrovnik, Croatia, 2016), VII Національному конгресі ревматологів України (Київ, 2017), EULAR-2017 (Madrid, Spain, 2017); 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego, USA, 2017), науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування» (Київ, 2018), EULAR-2018 (Amsterdam, The Netherlands, 2018), науково-практичній мультидисциплінарній конференції «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії», до 70-річчя від дня народження професора О.О. Пентюка (Вінниця-2019), засіданнях кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (2015-2021 р.р.), EULAR-2019, EULAR-2020, EULAR-2021.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 25 наукових праць, в тому числі 6 статей в фахових виданнях, 19 тез – в збірках, матеріалах з'їздів та конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 241 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 281 найменувань (246 латиницею). Робота ілюстрована 12 рисунками та 53 таблицями.

РОЗДІЛ 1

АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ТА ФІБРОМІАЛГІЯ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Анкілозивний спондиліт (АС) - це хронічне ревматичне захворювання, яке проявляється цілим спектром запальних змін, належить до групи серонегативних спондилоартропатій і вражає як осьовий скелет (крижово-клубові зчленування і хребет), так і периферичні суглоби, супроводжується низкою таких клінічних ознак, як артрит, ентезит, увеїт, дактиліт, та асоціюється з наявністю генетичного маркера HLA B27 [280, 59, 231, 46,].

Поширеність АС у різних популяціях коливається від 0,1 до 1,4% [90]. В Україні у 2017 р. поширеність АС становила 30,0 на 100 тис. населення і спостерігалась неухильна тенденція до її зростання [4]. Соціальна значущість АС характеризується раннім розвитком захворювання у молодих людей репродуктивного віку, швидким прогресуванням захворювання з наступним розвитком інвалідності [4]. Діагностика АС зазвичай відтермінується на 8-10 років, що погіршує прогноз, зумовлює несвоєчасне надання адекватної медичної допомоги та підвищує вартість лікування [220; 267]. АС досить часто асоціюється з іншими патологічними станами, які можуть модифікувати клінічні симптоми, ускладнювати перебіг та знижувати ефективність лікування. Вважається, що близько 50% пацієнтів з АС мають хоча б одну коморбідність, а близько 9% пацієнтів страждають на 3 та більше супутніх захворювання [189; 220; 169]. Значну проблему при АС становить коморбідність з ФМ, яка характеризується досить високою поширеністю, складністю діагностики та лікування [128; 164]. ФМ розглядається як один із вагомих чинників, які відтермінують діагностику АС [190]. В Україні поширеність ФМ у хворих на АС не досліджувалась, але існують дані щодо вітчизняної когорти хворих на ревматоїдний артрит: супутня ФМ за

критеріями ACR1990 була виявлена у 24 % жінок з ревматоїдним артритом [10].

У даному розділі дисертаційної роботи наведено аналіз та узагальнення наукової інформації з питань епідеміології АС та ФМ, розглянуті механізми формування хронічного больового синдрому за даної коморбідності, висвітлено значення мозкового нейротрофічного фактору як чинника регуляції морфофункціонального стану центральної нервової системи (ЦНС), психічних функцій та добових ритмів. Окреслені дискутабельні та невивчені питання, вирішення яких дозволить підвищити ефективність діагностики ФМ у хворих на АС та оптимізувати лікувальні підходи за даних умов.

1.1 Клініко-епідеміологічні аспекти анкілозивного спондиліту та його коморбідності: акцент на фіброміалгію

За результатами масштабного мета-аналізу 36 епідеміологічних досліджень, середня поширеність АС на 10 000 населення в Європі становила 23,8, в Азії – 16,7, в Північній Америці – 31,9, Латинській Америці – 10,2 та Африці – 7,3, відповідно [90]. Загальна кількість випадків АС в Європі коливалась у межах 1,30 - 1,56 млн та в Азії – 4,63 - 4,98 млн, відповідно [90]. За даними Wang R., Ward M. M. (2018), загальна поширеність АС є дещо нижчою і коливається від 9 до 30 на 10 000 населення [252, 253]. В США поширеність АС за 10 років (з 2006 по 2016 р.р.) зросла з 0,04 до 0,09% [250].

За даними офіційної статистики МОЗ України поширеність АС у 2014 році становила 25,5 на 100 тис. населення, а у 2017 р. – 30,0 на 100 тис. населення [4]. У 2017 році в Україні серед дорослого населення поширеність та захворюваність на АС склали 29,7 та 2,2 на 100 тис. населення. На диспансерному нагляді з приводу АС у 2014, 2015, 2016 та 2017 роках перебувало 23,8; 24,2; 25,7 та 26,3 дорослих осіб на 100 тис. населення, відповідно [4]. Отже, в Україні проблема діагностики та лікування АС

вважається однією з найбільш значущих не тільки з медичних, але й з соціально-економічних позицій [4].

Вікові та статеві особливості АС. АС зазвичай маніфестує в кінці підліткового віку і на початку дорослого життя, рідко розпочинається після 40 років [144]. Пізній початок захворювання частіше реєструється у пацієнтів з негативним імуногенетичним маркером HLAB27, і встановлення діагнозу є більш відтермінованим, ніж у пацієнтів з позитивним HLA B27 [106]. Захворюваність на АС серед жінок є дещо нижчою, і суттєво відрізняється у різних етнічних групах [90]. Гендерне відношення (чоловіки: жінки) у різних популяціях може коливатись від 1,2:1 (Італія) до 7,0:1 (Туреччина) і, в середньому, становить 3,4:1 [87; 192, 90]. В цілому, у хворих на АС відношення чоловіки: жінки в Європі складає 3,8:1, в Азії – 2,3:1, відповідно [90]. Відмічається зростання поширеності АС серед жінок, зокрема в США у 2006 році частка жінок серед пацієнтів з АС становила 40%, а у 2016 році – 47 %, відповідно [250].

Крім того, у хворих на АС виявляються значні гендерні відмінності за симптоматикою та клінічним перебігом захворювання, що ускладнює діагностичний пошук. За даними мета-аналізу de Winter J.J. et al. (2016), до якого увійшло 2236 пацієнта з АС та 1242 пацієнта з нерентгенографічним аксіальним спондилоартритом (axSpA), в когорті хворих на АС виявлено 70,4 % (95 % ДІ 64,4-76,0) чоловіків, що було достовірно вищим, ніж в когорті axSpA (46,8 %; 95% ДІ 41,7-51,9) [89]. Зазвичай, у жінок більш суттєво відтермінується діагностика захворювання (на 8,8 років проти 6,5 років у чоловіків із гендерною різницею 0,6 (95% ДІ 0,31 - 0,89) років) [134], відмічаються менш виражені рентгенологічні зміни, але гірші функціональні розлади (за BASFI та HAQ), вищу активність за BASDAI, більшу втому [152; 135; 242; 58], частіше виявляються такі позасуглобові прояви як ентезити, псоріаз, синдром подразненого кишківника і рідше виникає гострий увеїт [60; 271; 147], виявляються відмінності за цитокіновим профілем крові (нижчі рівні ФНП-альфа та ІЛ-17А, ніж у чоловіків) [113], відрізняється

ефективність лікування (гірша відповідь на анти-ФНПа) [166]. Більш детально інформація щодо статевих особливостей АС проаналізована та узагальнена в роботах [134; 215; 216].

АС та коморбідність. У хворих на АС виявляється досить широкий спектр коморбідних станів, які можуть впливати на перебіг захворювання та ефективність лікування [189; 275; 169]. До найбільш поширених модифікованих чинників, які обтяжують перебіг захворювання, погіршують якість життя та підвищують резистентність до лікування у хворих на АС, відносять серцево-судинну коморбідність [3, 15; 189; 275], ожиріння [234 177], тютюнопаління [130; 276], депресивні розлади [277], розлади сну [248]. У 2-10% хворих на АС виявляються захворювання серцево-судинної системи, які часто маніфестують порушеннями провідності та аортальною недостатністю, і асоціюються з тривалим перебігом, наявністю HLA-B27 та залученням периферичних суглобів [3]. В українській когорті хворих на АС майже у третини осіб виявляється артеріальна гіпертензія, а у 72 % хворих - ендотеліальна дисфункція, яка асоціюється з більш високою активністю системного запального синдрому і вимагає фармакологічної ендотеліопротекції [15, 16]. У хворих на АС з супутньою артеріальною гіпертензією реєструються більш високі показники активності захворювання (СРБ, ШОЕ, BASDAI) та більш значні функціональні розлади (BASFI) [15, 16]. Також, АС часто поєднується з анемічним синдромом, частота якого в українській когорті пацієнтів становить близько 29% [34]. Анемічний синдром асоціюється з вищою активністю захворювання (за BASDAI та ASDAS), зниженням якості життя (за SF-36) та погіршенням функціонального стану здоров'я (за HAQ) [35].

Нещодавно було засвідчено, що найбільш вагомими предикторами зниження якості життя у хворих на АС (крім активності захворювання та функціонального стану) слід вважати 6 чинників: депресію, розлади сну, зниження загальної активності, тютюнопаління та ФМ [169]. З іншого боку, ФМ вважають одним із чинників, що відтерміновує діагностику АС,

особливо у жінок [190]. За даними Ogdie A. et al. (2019), серед пацієнтів АС помилково діагностувалась ФМ у 20,7 % жінок та 6,6% чоловіків, психосоматичні розлади - у 40,8 % жінок та 23,0% чоловіків [190].

Епідеміологічні та клінічні аспекти коморбідності ФМ з АС.

Однією із форм больового синдрому та психологічних розладів при АС може бути фіброміалгія (ФМ), яка є досить частим коморбідним станом за різних ревматичних захворювань [117, 217; 139; 99; 97; 274; 129]. За результатами багатоцентрового дослідження, яке включало 835 осіб з ревматичними захворюваннями (в тому числі 119 пацієнтів з АС), частота супутньої ФМ становила 6,6,% - при ревматоїдному артриті, 13,4 % - при системному червоному вовчаку, 12,6 % - при АС, 10,1 % - при остеоартрозі, 5,7% - при хворобі Бехчета, 12 % - при синдромі Шенгрена, 25% - при васкуліті, 1,4 % - при подагрі та 6,9 % при ревматичній поліміалгії [117]. За іншими даними, поширеність коморбідної ФМ у хворих на ревматоїдний артрит становила 18-24%, ахSpA – 14-16 % та псоріатичний артрит - 18%, відповідно [274]. За результатами мета-аналізу результатів 40 досліджень було показано, що поширеність ФМ при АС коливається від 4,11 до 25,2% (13% у змішаній когорті), при ревматоїдному артриті – від 4,9 до 52,4% (21% у змішаній когорті), при псоріатичному артриті - від 9,6 до 27,2% (18% у змішаній когорті) [97]. Частота ФМ когортах ревматологічних хворих може суттєво різнитись залежно від активності процесу. Так, в дослідженні Kılıçarslan A. (2018), ФМ реєструвалась у 8,1 % пацієнтів з ревматоїдним артритом у стадії ремісії, у 53,9 % пацієнтів з активним ревматоїдним артритом та у 19,5 % осіб без ревматичної патології [139].

Інформація щодо поширеності ФМ у різних популяціях хворих на АС, її зв'язку з перебігом захворювання залежно від віку, статі, етнічної приналежності та інших чинників залишається досить суперечливою. За даними Azevedo V., Бразилія (2010) серед 71 пацієнта з АС у 11 (15 %) осіб було виявлено ФМ, частота якої була вищою серед жінок (3,8:1) і асоціювалась з гіршими показниками активності захворювання та якості

життя [44]. У дослідженні Aloush V., Ізраїль (2007), що включало 36 хворих на АС (18 жінок та 18 чоловіків), у 50% жінок була виявлена ФМ (ACR 1990), яка асоціювалась з більш високими індексами активності захворювання (BASDAI and BASFI) і не корелювала з важкістю фізичного стану або ШОЕ [38]. В іспанській когорті 462 хворих на АС у 4,11% осіб була виявлена ФМ за критеріями ACR 1990; поширеність ФМ була вищою серед жінок і становила 10,83 %; у хворих на АС з ФМ виявлялась більш висока активність захворювання і більш важкі функціональні розлади (BASDAI/BASRI $\geq 1,5$ або BASFI/BASRI $\geq 1,08$) [37]. За даними Dermidal S., Туреччина (2013) серед 71 пацієнта з АС у 13 (16,9 %) осіб, в тому числі 8 жінок та 5 чоловіків, була виявлена ФМ за критеріями ACR 1990 [91]. У хворих на АС з ФМ виявлялись вищі показники BASDAI, ASQoL, ВАШ болю, більша кількість болісних суглобів, ніж у хворих без ФМ, натомість статистично значущих відмінностей за BASFI, BASMI, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) та шкалою депресії Бека не встановлено [91]. Наявність ФМ у хворих на АС підвищувала шанси збільшення BASDAI вдвічі (ВШ 2,22, 95% ДІ 1,86 - 2,58) [97].

В дослідженні Bello N., Франція (2016) у 196 хворих на АС (30,1 % жінок) частота ФМ за шкалою FiRST становила 21,4% [52]. У пацієнтів з ФМ виявлялось вища частота ентезитів, вищі показники BASDAI, BASFI, ВАШ, вища частота депресивних розладів, застосування антидепресантів чи інших психотропних засобів (анксіолітиків, міорелаксантів), ніж у пацієнтів без ФМ [52].

За даними Macfarlane G. et al. (2017), серед 1504 пацієнтів (68 % чоловіків) з АС, що були зареєстровані у національному реєстрі BSRBR-AS (British Society for Rheumatology Biologics Register in Ankylosing Spondylitis), було виявлено 311 (20,7 %) випадків ФМ (за критеріями ACR 2011 року) [167]. У пацієнтів з критеріями ФМ відмічалась вища активність захворювання, гірші показники функціонального стану, шкали важкості симптомів (global severity scores) та якості життя, виявлялись помірні та

важкі психологічні розлади, клінічно значуща втома, засвідчена вища ймовірність застосування біологічної терапії [167].

За результатами масштабного мета-аналізу наукових джерел, що охопив 5214 пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, поширеність ФМ в загальній когорті становила 16,4 % (95 % ДІ 12,3-20,5 %), в тому числі у пацієнтів з АС - 13,8 % (9,1-18,6 %), з МРТ-позитивним нерентгенографічним axSpA - 20,3 % (6,5-34,1 %) та з «клінічним» захворюванням – 11,1 % (6,0-16,2 %), відповідно [128]. За результатами кластерного аналізу 1338 пацієнтів з АС (65% чоловіків, 79% HLA-B27 позитивних осіб), було засвідчено, висока поширеність критеріїв ФМ (понад 50%) відмічалась не лише серед хворих на АС з високою активністю захворювання, а й серед пацієнтів з помірною активністю АС, низькою кількістю позасуглобових маніфестацій та коморбідних станів, але з високим рівнем психологічних розладів - тривожності, депресії, розладів сну, втоми [168]. Серед хворих на АС з низьким рівнем показників активності захворювання, низькою кількістю позасуглобових маніфестацій, відсутністю або низьким рівнем психологічних розладів поширеність ФМ становила 4 %, а серед пацієнтів зі схожими клінічними параметрами, але з наявністю розладів сну - 16 % [168].

Таким чином, частота супутньої ФМ у пацієнтів з АС коливається у досить широкому діапазоні, що може пояснюватись не лише популяційними особливостями, а й відмінностями щодо застосованих діагностичних критеріїв. Коморбідна ФМ становить спільну клінічну проблему багатьох ревматичних захворювань, оскільки асоційовані з нею посилення болю, фізичні обмеження та втома, зазвичай, розцінюються як наслідок високої активності основного захворювання [117; 276; 164]. Це, в свою чергу, спричиняє призначення необґрунтовано високих доз кортикостероїдів та біологічних препаратів, при цьому не вирішує проблему больового синдрому та іншої клінічної симптоматики, зумовленої ФМ.

1.2 Патогенетичні механізми анкілозивного спондиліту

Як і більшість аутоімунних захворювань, розвиток АС пов'язують з низкою генетичних чинників, серед яких найбільш вагомим вважається носійство алелі HLA-B27 головного комплексу гістосумісності класу 1 (MHC I). Цей факт був встановлений ще у 1973 році Brewerton D.A. et al. [62]. Алель HLA-B27 і досі вважається головною генетичною детермінантою розвитку АС у різних популяціях, що детально описано у чисельних аналітичних оглядових дослідженнях [208; 206; 278; 228]. Вважається, що близько 95 % хворих на АС є HLA-B27 позитивними, при цьому АС виникає лише у 1-2 % осіб з HLA-B27-позитивної популяції, однак частота АС зростає до 15-20 % серед HLA-B27-позитивних родичів першого ступеню спорідненості [278]. Для HLA-B27 характерний високий ступінь поліморфізму, зокрема сьогодні відомо 105 різних варіантів даного гену та встановлені відмінності щодо асоціації з ризиком АС у різних популяціях [144]. Так, високий ризик АС в кавказькій популяції асоціюється з підтипом HLA-B27*05, в китайській – з HLA-B27*04, а у середземноморській – з HLA-B27*02, підтипи HLA-B27*06 та HLA-B27*09 не виявляють зв'язку з даною патологією [144]. Накопичується все більше інформації щодо інших генетичних детермінант АС, а саме антигену HLA-B60 [246], поліморфізму генів амінопептидаз ендоплазматичного ретикулума ERAP-1, ERAP-2 [251; 211; 153], генів цитокінових сигнальних шляхів (ІЛ-17А та ІЛ-23) [154; 174], факторів вродженого імунітету – тол-подібних рецепторів (TLR2, TLR9) [191]. За поєднання окремих генетичних детермінант, зокрема HLA-B27 та HLA-B60, схильність до розвитку АС істотно збільшується [255].

Патогенез АС остаточно не з'ясовано і, за сучасними уявленнями, найбільш визнаними є теорії артритогенних пептидів, молекулярної мімікрії, розладів фолдингу, утворення гомодимерів HLA-B27 на клітинних мембранах, диспозиція та гіперекспресія β 2-мікроглобуліну, порушення функцій амінопептидаз 1 та 2 (ERAP1/ERAP2) ендоплазматичного

ретикулума [71; 72; 73; 278, 228]. Слід зауважити, що всі зазначені теорії в певній мірі пов'язані з структурно-функціональним станом HLA-B27.

Відомо, що HLA-B27 складаються з альфа-ланцюгів, які закодовані у В-локусі ділянки МНС в хромосомі 6, та бета-ланцюгів (β 2-мікроглобуліну), які не кодуються у складі генів МНС [228]. Первинною функцією HLA-B27 є презентація чисельних ендогенних пептидів цитотоксичним Т-лімфоцитам. Вважається, що взаємодія HLA-B27 з артритогенними пептидами та CD8+Т-лімфоцитами є головним тригером ініціації автореактивності та імунозапального процесу [72; 73, 278]. Протеогліканові молекули (особливо агрекани) хрящів та сполучної тканини є головною мішенню для дії активованих Т-лімфоцитів та ініціації аутоімунної запальної реакції при АС [144]. Артритогенні пептиди надходять в ендоплазматичний ретикулум, де можуть піддаватись розщепленню амінопептидазами ERAPI та ERAPII. Порушення роботи ERAPI та ERAPII призводить до утворення аномальних пептидів, що утворюють комплекси з HLA-B27, які викликають активацію натуральних кілерів (NK) та цитотоксичних Th17-лімфоцитів, з наступним розвитком стресу ендоплазматичного ретикулума та аутофагії.

Згідно теорії молекулярної мімікрії, окремі мікробні пептиди та продукти деградації власних клітин в комплексі з іншими видами HLA здатні викликати активацію HLA-B27-специфічних CD8+Т-лімфоцитів і ініціювати аутоімунний запальний процес при АС. Джерелами таких мікробних артритогенних пептидів найчастіше виступають *K. Pneumoniae* та *Chlamydia trachomatis* [273; 201]. Порушення фолдингу окремих пептидів у складі HLA-B27 викликає структурно-функціональні зміни цих рецепторів, що супроводжується гіперекспресією важких ланцюгів HLA-B27, стресом ендоплазматичного ретикулуму, розладами фолдингу та деградації інших білкових молекул, цитокиновою дисрегуляцією та аутоімунною запальною реакцією [81]. Відповідно до «теорії гомодимерів» [71; 278; 228], важкі ланцюги HLA-B27 на поверхні клітин можуть утворювати гомодимери, які виступають прозапальними лігандами для факторів гуморальної та клітинної

аутоімунної відповіді. Гомодимери HLA-B27 здатні взаємодіяти з окремими рецепторами (killer cell immunoglobulin-like receptors - KIRs) натуральних кілерів та цитотоксичних Т-лімфоцитів, що призводить до стимуляції експресії ІЛ-17 та інших прозапальних цитокінів.

Провідну роль у розвитку аутоімунного запального процесу за АС відіграють ІЛ-23 та ІЛ-17, які виступають потужними синергістами інших прозапальних цитокінів - ІЛ-1 β , ФНП-альфа, ІФН γ , ІЛ-22, стимулюють остеопроліферативні процеси та утворення ентезитів [278]. В експериментальних та клінічних умовах виявлений зв'язок між збільшенням продукції ІЛ-1, sІЛ-2R, ФНП-альфа, ІЛ-6, ІЛ-23, ІЛ-17 та розвитком АС [45, 211, 243]. У пацієнтів з АС виявлялись більш високі рівні ІЛ-23, ІЛ-17 в сироватці крові та синовіальній рідині, які в найбільшій мірі асоціювались з активністю захворювання, імунозапальними змінами в тканинах, формуванням ентезитів [211, 243]. Розвиток запальних та остеодеструктивних змін в суглобах при АС супречений з активацією факторів вродженого імунітету. Так, у хворих на АС відмічалось підвищення експресії тол-подібних рецепторів 2 та 4 типу в нейтрофілах та моноцитах, підвищення в сироватці крові рівня ФНП-альфа, судинноендотеліального фактору та аутоантитіл до синовії [5].

Аутоімунний запальний процес призводить до ураження суглобів хребта та сакроілеальних суглобів, активації фіброзування в навколосуглобових тканинах, з наступною кальцифікацією та осифікацією, розвитком фіброзних та кісткових анкілозів суглобів хребта [57]. При АС крім безпосереднього ураження осьового скелету та сакроілеальних суглобів аутоімунному запальному процесу можуть піддаватись інші мішені – кишківник [265], увеальний тракт [145], шкіра [176], що зумовлює формування мультисимптомної картини захворювання із наявністю позасуглобових проявів – хронічних запальних захворювань кишківника, увеїту, псоріазу [96, 254]. Одним із ранніх проявів АС вважають остеопенічний синдром, який підвищує ризик патологічних переломів тіл

хребців, частіше виникає у чоловіків, ніж у жінок, асоціюється з високою активністю більш важким перебігом захворювання [1]. Остеопенічний синдром виявлявся у 85 % пацієнтів з тривалістю захворювання від 1 до 5 років і лише у 15% з тривалістю захворювання до 1 року, у той час, як збільшення тривалості захворювання до 10 років і більше асоціювалось з тенденцією до підвищення щільності компактної речовини кісткової тканини та розвитку вторинних осифікуючих змін [1].

Механізми больового синдрому за АС. Незважаючи на багатогранну клінічну картину АС, залучення багатьох органів і систем до патологічного процесу, основною клінічною маніфестацією захворювання, яка лежить в основі втрати функціональної здатності пацієнтів та зниження якості життя, залишається больовий синдром. Для АС характерний значний поліморфізм болю: активний запальний процес у сакроілеальних суглобах та хребті спричиняє хронічний «запальний» біль у нижньому відділі спини; дегенеративні та структурні зміни у хребті та анкілози викликають біомеханічний стрес та хронічний «механічний» біль; остеопоротичні переломи хребців зумовлюють гострий «кістковий» біль, який в подальшому може персистувати декілька місяців; коморбідна ФМ асоціюється з генералізованим дифузним болем і може імітувати «ентезитний» біль [164]. У хворих на АС часто виникає м'язово-тонічний больовий синдром, який є наслідком запалення та дистрофічно-деструктивних змін суглобів, зв'язок та міжхребцевих дисків [8]. У хворих на АС в умовах механічного стресу та запалення виникають передумови до безпосереднього ураження нервової системи (радікулопатії, спінальні стенози, ушкодження Cauda equina та ін.) [164], які зумовлюють нейропатичний біль (з алодинією, парестезіями, гіперестезією) [235].

Традиційно вважалось, що ноцицептивний компонент болю є основним при АС, як і при інших суглобових захворюваннях (ревматоїдному артриті, остеоратрозі) [2, 218]. Однак, більш детальне вивчення механізмів болю при АС засвідчило формування особливого нейрозапального патерну, який

зумовлює тісну інтеграцію ноцицептивного, периферичного та центрального нейропатичного компонентів. Як відомо, джерелом ноцицептивного болю виступають нехрящові структури суглобів - синовіальна оболонка, кістки, навколосуглобові тканини, м'язи. В умовах запалення макрофаги, опасисті клітини нейтрофіли, Th17-лімфоцити та інші клітини продукують чисельні медіатори, які спричиняють сенситизацію ноцицепторів та розвиток запального болю [56; 198; 218]. Серед них провідну роль відіграють прозапальні цитокіни (ФНП α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17А, ІЛ-5), біогенні аміни (серотонін, гістамін), ліпідні медіатори (простагландин Е2), фактор росту нервів (NGF), які взаємодіють з відповідними рецепторами ноцицепторних сенсорних нейронів (TNFR1, ІЛ-1R, ІЛ-5R, ІЛ-17AR, EP1-4, TrkA) і через різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи спричиняють активацію та підвищення експресії іонних каналів (Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9, TRPV1, TRPA1) ноцицепторів, які безпосередньо реалізують трансдукцію больового сигналу у ЦНС [198].

Прозапальні цитокіни (ФНП α , ІЛ-1 β) можуть безпосередньо продукуватись мікроглією та астроглією ЦНС і здатні прямо викликати сенситизацію ноцицептивних нейронів, регулювати глутаматергічну трансмісію та синаптичну пластичність, реалізувати центральний нейропатичний біль [162; 207]. ІЛ-17А стимулює проліферацію астроцитів та підвищує секрецію прозапальних цитокінів в задніх корінцях спинного мозку, що викликає больовий синдром [240].

Тісна комунікація між різними компонентами больового синдрому за АС може реалізуватись через систему нейротрофінів, серед яких провідну роль відіграє мозковий нейротрофічний фактор (brain-derived neurotrophic factor або BDNF). BDNF синтезується у нейронах гіпокампу, нейронах кори головного мозку, астроцитах та інших клітинах ЦНС і залучений до регуляції когнітивних функції (пам'яті, навчання), сну, метаболічних та енергозабезпечуючих процесів [104; 165; 268; 178]. Раніше було показано, що BDNF, регулює гострий та запальний біль, але не впливає на нейропатичний

біль [277]. Однак, в подальшому роль BDNF у формуванні центрального та периферичного нейропатичного болю була доведена. BDNF експресується в корінцях дорсальних гангліїв (DRG) і викликає активацію TrkB-рецепторів нейронів другого порядку та первинних аферентних закінчень [155, 77]. BDNF впливає на розвиток нейропатичного болю та алодінії через регуляцію активності GluN2B-NMDA-рецепторів спінальних гангліїв [92]. Крім того, BDNF залучений до механізмів центральної сенситизації [204], регуляції пресинаптичного ГАМК-ергічного інгібування нейронів корінців дорсальних гангліїв [74], регуляції відповіді глутаматергічних синапсів на нейромедіатори [69], стимуляції локального протеосинтезу та синаптичної пластичності [151]. Нещодавно було показано, що BDNF, який вивільняється з сенсорних нейронів, виявляє проноцицептивний ефект і залучений у механізми трансформації гострого болю у хронічній біль [232]. Доведена причетність BDNF до регуляції метаболізму глюкози та енергетичного обміну в нейронах [172], ліпідного обміну та запальних реакціях, реактивності тромбоцитів [101,102]. Встановлений зв'язок між експресією BDNF та серотонінергічною сигнальною системою, що залучена до регуляції болю та когнітивних функцій [244; 142; 125]. Зниження продукції серотоніну викликає підвищення експресії BDNF в гіпокампі та корі головного мозку [142], у той час як введення антагоністів серотонінових рецепторів (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}) викликає пригнічення експресії цього нейротрофіну [125].

Клініко-патогенетичне значення BDNF у хворих на АС з різним складовими больового синдрому не з'ясовано. Однак, в окремих роботах засвідчено, що рівень циркулюючого в крові BDNF може змінюватись за умов ФМ – як первинної, так і коморбідної з іншими ревматологічними захворюваннями. Так, у пацієнтів з ФМ були виявлені більш високі сироваткові рівні BDNF, ніж у здорових осіб ($19,6 \pm 3,1$ проти $16,8 \pm 2,7$ нг/мл, $p < 0,0001$) [149]. Підвищення рівня BDNF в сироватці крові у хворих на ревматоїдний артрит асоціювалось з посиленнями ознак центральної сенситизації та ФМ [11]. Не виключено, що порушення продукції BDNF у

пацієнтів з ФМ зумовлені розладами серотонінового сигналіngu. Зокрема, у хворих на ФМ виявлено зниження рівня серотоніну в сироватці крові та встановлені асоціації зі збільшенням виразності клінічних симптомів (больового синдрому, депресивних розладів), шкали FIQR.

Накопичується все більше доказів, що у хворих на АС хронічний біль пов'язаний зі структурними змінами в ЦНС. Зокрема, у хворих на АС з нейропатичним компонентом болю спостерігалось витончення кори в первинних сомато-сенсорних ділянках, острівцевих ділянках, передній поясній корі, додатковій моторній ділянці, натомість збільшувався обсяг сірої речовини в таламусі та базальних ядрах [266]. Збільшення оцінки болю за шкалою painDETECT у хворих на АС корелювало із зменшенням сірої речовини в первинній соматосенсорній корі та зі збільшенням сірої речовини в моторній корі, передній поясній корі, префронтальній корі, таламусі та смугастому тілі [266]. За даними магнітно-резонансного дослідження (ЗТ МРТ) у хворих на АС виявляються структурно-функціональні зміни в окремих ділянках кори головного мозку, відповідальних за роботу дефолт-системи (default mode network), сенсорної/соматомоторної системи (sensory/somatomotor network), системи керування задачами (task control network) та деяких інших нейронних мереж (dorsal attention network, salience network), що залучені до формування відчуття болю та втоми [161]. У хворих на АС з тяжкою втомою за результатами оцінки МРТ виявлявся більший об'єм лівого таламусу, ніж у здорових осіб та пацієнтів без ознак втоми [157]. Механізми, що лежать в основі розвитку вказаних структурних змін в ЦНС у хворих на АС, не встановлені. Гіпотетично, одним із чинників можуть бути розлади продукції BDNF та інших нейротрофінів в умовах автоімунного запалення. Потенційна значимість розладів продукції BDNF підтверджується нещодавно встановленим зв'язком між поліморфізмом гена *BDNF* та хронічним больовим синдромом [279], когнітивними розладами [114], підвищенням схильності до формування гриж люмбарних дисків та розвитком хронічного болю у спині [279].

Таким чином, АС характеризується співіснуванням та взаємодією різних механізмів реалізації болю - ноцицептивного, нейропатичного та центрального, що вимагає диференційованого підходу до оцінки кожного з компонентів та вибору оптимальної лікувальної тактики.

1.3 Хронобіологічні аспекти анкілозивного спондиліту та фіброміалгії, роль мозкового нейротрофічного фактору в циркадній регуляції

В останні роки найбільшу зацікавленість викликає вивчення циркадних механізмів у розвитку та лікуванні низки ревматологічних захворювань, у тому числі і АС. Слід зауважити, що інформація про циркадність клінічних симптомів у пацієнтів з АС була вперше засвідчена ще у 1949 році [Hart FD, 1949 - цит. 236]. Hart F. (1949) відмітив, що більшість пацієнтів прокидається вранці із вираженою скутістю та болем у спині, які поступово зменшуються, і найкраще самопочуття відмічається з обіду і до моменту відходу до сну. Окремі пацієнти можуть прокидатись від болю у спині та скутості декілька разів за ніч із найгіршим самопочуттям вранці [Hart FD, 1949 - цит. 236].

Ранкова скутість понад 30 хвилин та пробудження переважно в другу половину ночі через сильний біль у спині були визнані характерними циркадними симптомами АС і включені до діагностичних критеріїв цього захворювання [213; 208, 236]. За результатами Fosca C. (1988), у хворих на АС реєструється два пікових підвищення скутості та больового синдрому – між 6-ою та 9-ою годинами вранці та ввечері [107].

Крім характерного больового синдрому у хворих на АС виявляється низка психологічних розладів, які здебільшого вважають наслідками порушень циркадної регуляції. Зокрема, у більшості пацієнтів з АС є розлади сну, що асоціюються з ноцицептивним больовим синдромом та скутістю [156]. Вважається, що порушення сну у хворих на АС є більш тяжким, ніж за інших запальних артропатій [120]. За результатами масштабного мета-аналізу порушення сну відмічаються у 35-90% хворих на

АС [156]. За даними Wadeley A. та ін. (2018), у загальній когорті з 598 пацієнтів з АС та 61 пацієнта з рентген-негативним аксіальним спондилоартритом 29 % осіб можна було класифікувати як «добре сплячих (good sleepers)» та 19 % як «погано сплячих (poor sleepers)» [248]. У «погано сплячих (poor sleepers)» була вища активність захворювання, вищі показники втоми, більша тривалість нічного болю в спині, ніж у добре сплячих (good sleepers)» [248]. Розлади сну асоціювались з поганим настроєм, жіночою статтю, більш виразною втомою, больовим синдромом та скутістю [248]. За даними полісомнографії, розлади сну виявляються у 90 % пацієнтів з АС, у той час як за результатами PSQI – лише 54,8 % пацієнтів з АС були класифіковані як «погано сплячі» [36]. При цьому, якісні та кількісні параметри сну у хворих на АС істотно відрізнялись від таких у здорових осіб, і розлади сну незавжди виявлялись за допомогою PSQI [36]. У хворих на АС погана якість сну за PSQI прямо корелювала зі збільшенням болю, погіршенням якості життя, підвищенням депресивних розладів та погіршенням мобільності [47]. Аналогічні закономірності були засвідчені в роботі Nie A. (2018): з 281 пацієнта розлади сну виявлялись у 67,6 % осіб і за результатами множинного регресійного аналізу найбільш сильний вплив на показники PSQI мали BAS-G, втома, тривожність, нічний біль у спині, позаспинальні маніфестації та тривалість захворювання [188]. За іншими даними, у пацієнтів з АС не виявлено значущого зв'язку між якістю сну за PSQI та індексом BASDAI [127].

У когорті з 2772 пацієнтів з АС (середній вік $28,9 \pm 8,8$ років, 79,1 % чоловіків) частота тривожності, депресивних розладів та порушень сну в середньому становила 31,6%, 59,3% та 31,0% [126]. Серед 681 пацієнтів з АС у 67,3 % осіб виявлялись ознаки тяжкої втоми, які асоціювались з підвищенням активності захворювання, високим рівнем білків гострої фази, зниженням якості життя за QoL [49].

Незважаючи на добре відому варіабельність клінічних симптомів, особливості циркадного патерну та його регуляції у хворих на АС остаточно

не з'ясовані [236]. Основними гормональними медіаторами циркадних ритмів є кортизол – так званий «гормон пробудження», рівень якого зростає рано вранці, і мелатонін - «гормон сну», рівень якого зростає вночі [111; 83]. Також до регуляції циркадних ритмів залучені адренкортикотропний гормон (АКТГ), який регулює секрецію кортизолу, пролактин, статеві гормони, ацетилхолін [111; 83].

Засвідчено, що циркадні ритми продукції кортизолу та мелатоніну істотно відрізняються при різних ревматологічних захворюваннях [83, 236, 84]. Наприклад, у хворих на РА реєструється зниження ранкової секреції кортизолу, та підвищення нічної продукції мелатоніну [84;], що асоціюється з підвищенням активності запального процесу [84].

У пацієнтів з АС були відмічені добові коливання показників гострої фази – ШОЕ, фібриногену, кількості лейкоцитів та рівня кортизолу, проте зміни були менш виразними порівняно з такими у пацієнтів з лихоманкою [193]. Результати подальших досліджень гіпоталамічно-гіпофізарно-наднирникової регуляції циркадних ритмів у хворих на АС виявились дискутабельними. Так, в окремих роботах не відзначалось суттєвих відмінностей за рівнем АКТГ, статевих гормонів, секрецією кортизолу між хворими на АС та здоровими особами [122]. За іншими даними, у пацієнтів з АС реєструється зниження секреції кортизолу у відповідь на АКТГ, що свідчить про наявність субклінічного глюкокортикоїдного дефіциту [136].

Lange U. et al. (1999) показали, що у хворих на АС є циркадні коливання маркерів ремоделювання кісткової тканини - остеокальцину (із піком о 4-й годині ранку), кісткової ізоформи лужної фосфатази (із піком о 6-й годині ранку) та кортизолу (із піком з 6-ої до 8-ої години ранку), однак суттєвих відмінностей за вказаними показниками між пацієнтами та групою контролю не встановлено [148].

Розлади циркадної регуляції у хворих на АС можуть бути зумовлені наявністю супутньої патології, у тому числі і ФМ. Зокрема, Neikrug A. B. (2017) було показано, що у пацієнтів з ФМ спостерігається зниження добових

ритмів активності та змінюється їх характер, що асоціюється з клінічними проявами захворювання [186]. Існують докази, що за ФМ порушується продукція гормонів-регуляторів циркадних ритмів. Так, у пацієнтів з ФМ реєструються зниження рівня мелатоніну в сироватці крові вночі [6; 257]. За іншими даними, рівень мелатоніну у пацієнтів з ФМ вночі (23:00 - 06:50) є вищим, ніж у здорових осіб [141]. В окремих роботах не виявлено відмінностей циркадних ритмів мелатоніну у жінок з ФМ від практично здорових жінок [195]. Пізніше було показано, що у пацієнтів з ФМ зниження нічної секреції мелатоніну не корелює з важкістю клінічних симптомів [195]. Caumo W. et al. (2019) було показано, що у пацієнтів з ФМ реєструється підвищення секреції мелатоніну у денний період (з 06:00 до 18:00), яке корелює зі збільшенням кількості ЧТ, зниженням порогу больової чутливості, погіршенням якості сну та депресивними розладами [70].

Встановлено, що у пацієнтів з ФМ порушуються циркадні ритми секреції кортизолу зі збільшенням його сироваткового рівня у вечірній час [82]. В дослідженні Fatima G. (2013), яке включало 40 жінок з ФМ (середній вік $36,4 \pm 9,9$ років) та 40 практично здорових жінок ($33,8 \pm 11,1$ років), не виявлено суттєвих відмінностей за ранковим, денним та вечірнім рівнями кортизолу в сироватці крові, натомість нічний рівень кортизолу був статистично значуще вищим у жінок з ФМ [105]. За результатами аналітичних оглядових досліджень [171; 150], у пацієнтів з ФМ розлади циркадних ритмів секреції мелатоніну (зі зниженням його продукції вночі) асоціюються із розладами продукції інших нейромедіаторів (зокрема, серотоніну), прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНПа) та кортизолу, що зумовлює формування порочного кола «ФМ \rightarrow порушення циркадної регуляції секреції гормонів та цитокінів \rightarrow погіршення симптомів ФМ». Прийом екзогенного мелатоніну покращує стан хворих на ФМ, оскільки сприяє нормалізації циркадної регуляції, що супроводжується зменшенням більшості клінічних симптомів - болю, ознак центральної сенситизації, скутості, психологічних розладів (депресії, тривоги) [80, 121, 85, 150].

Слід відзначити, що добова варіабельність характерна для більшості протеїнів плазми крові, які залучені до регуляції болю та запалення: з 71 досліджених цитокінів/ хемокінів/ ростових факторів плазми крові здорових донорів у 64 представників були виявлені відмінності між ранковим та вечірнім рівнями, в тому числі у вечірній час реєструвалось підвищення рівня 34 білків, які залучені до каскадної активації гемокоагуляції та фібринолізу, стресорної відповіді (наприклад, IL-2, IFN- γ , плазміноген, протромбін, фактори IX, X, XIII) і зниження рівня 30 білків, які залучені до регуляції ендопептидазної активності, запальної відповіді та метаболічних процесів (наприклад, комплемент C3, церулоплазмін, альфа-1-антитрипсин, інсуліноподібний фактор росту 1) [123]. Нещодавно було засвідчено, що у жінок з ревматоїдним артритом за наявності ФМ більш суттєво зростають ранковий та вечірній рівні інтерлейкіну-1 β , ніж за відсутності ФМ [12].

З огляду на високу поширеність ФМ серед хворих на АС, дослідження чинників, які водночас залучені до процесів центральної сенситизації та циркадної регуляції набуває все більшої актуальності. Одним із таких чинників може бути BDNF.

Роль BDNF як чинника циркадної регуляції. Накопичується все більше доказів щодо безпосередньої участі BDNF в механізмах регуляції циркадних ритмів. В експериментальних умовах було встановлено, що BDNF залучений до циркадної регуляції світлочутливості супрахіазматичного пейсмейкери циркадних ритмів в гіпоталамусі [244]. Порушення експресії BDNF або блокування його дії викликало порушення реакції циркадного пейсмейкера у відповідь на світло [241]. У щурів з розладами циркадних ритмів виявлено зниження рівня BDNF в гіпокампі за умов тривалої світлової фази [241]. Депривація сну викликала розлади циркадних ритмів експресії proBDNF у гіпокампі тварин [240]. Вважається, що BDNF відповідає за стробування світлового сигналу у ретиногіпоталамічних синапсах через вплив на глутаматну трансдукцію, тому при порушенні продукції BDNF під впливом ірисину порушувалось світлосприйняття у ЦНС [281].

Існують докази взаємозв'язку між продукцією BDNF та мелатоніну і кортизолу – ключових гормонів, що регулюють добові ритми. Зокрема, при старінні у тварин спостерігалось зниження експресії BDNF у гіпокампі та префронтальній корі, що коригувалось введенням мелатоніну [194]. Стрес викликав пригнічення експресії BDNF у гіпокампі та корі головного мозку, а введення антидепресантів сприяло відновленню продукції цього нейротрофіну [98]. У тварин з хронічним м'яким стресом спостерігались зміни добових ритмів експресії BDNF у гіпокампі. Введення антидепресанту агомелатину викликало нормалізацію циркадних ритмів та локомоторної активності у тварин, що асоціювалось з підвищенням експресії BDNF та рецепторів до мелатоніну у гіпокампі [241].

За результатами багатьох досліджень, узагальнення яких наведено в роботі Zhu С. (2017), знеболюючий ефект мелатоніну пов'язаний зі здатністю коригувати продукцію BDNF в ЦНС [279]. У пацієнтів з депресією після підвищення секреції мелатоніну о 03:00, в наступному (о 07:00) реєструвалось зниження рівня нейротрофінів: BDNF, нейротрофіну-3 (NT-3), фактору росту нервів (NGF). Порушення секреції кортизолу також впливає на продукцію BDNF, що зокрема вивчалось у пацієнтів з депресивними розладами. Так, у пацієнтів з депресією реєструється зниження рівня BDNF у сироватці крові та підвищення рівня кортизолу, і виявлені розлади зменшуються під впливом антидепресантів та антистресових практик [185, 116]. За іншими даними, у пацієнтів з депресією найнижчі рівні BDNF у сироватці крові реєструвались за умов гіпокортизолемії [86], але у осіб з еукокортизолемією між рівнями BDNF та кортизолу в сироватці крові був негативний кореляційний зв'язок [86]. Після гострого стресу у пацієнтів спостерігалось підвищення рівня BDNF в плазмі крові на тлі відновлення рівня кортизолу [160]. Припускається, що зниження рівня BDNF у ранкові години зумовлено циркадними ритмами секреції кортизолу, який інгібує експресію нейротрофінів [272].

Встановлені статеві особливості циркадних ритмів продукції BDNF у здорових осіб. Так, Piccinni A. et al. (2008) при обстеженні 28 здорових осіб обох статей були виявлені циркадні коливання рівня BDNF в плазмі крові у чоловіків (із піком о 08:00 та найнижчим рівнем о 22:00), яких не спостерігалось в плазмі крові жінок (з урахуванням фази менструального циклу); концентрація BDNF в плазмі крові чоловіків була статистично значуще нижчою, ніж у жінок [197]. В дослідженні Choi S.W. et al. (2011), яке включало 18 здорових чоловіків та 18 здорових жінок, було виявлені аналогічні закономірності: добова варіабельність рівня BDNF в плазмі крові відмічалась лише у чоловіків; не виявлено добових коливань рівня BDNF в сироватці крові у осіб обох статей; при узгодженні плазмового рівня BDNF за віком та індексом маси тіла у осіб обох статей не було виявлено відмінностей за трьома часовими точками (9:00, 13:00 та 17:00) [79]. За іншими даними, при обстеженні 39 здорових осіб було встановлено, що циркадні коливання рівня BDNF у плазмі крові виявлялись у 75 % жінок та у 52 % чоловіків [67]. Акрофаза BDNF не асоціювалась із добовими ритмами у жінок, натомість відповідала добовим ритмам чоловіків [67].

Begliomini S. et al. (2008) при обстеженні 34 здорових чоловіків молодого віку було засвідчено, що рівень BDNF в плазмі крові істотно вище вранці (із тенденцією до поступового зниження вдень), ніж вночі: $827 \pm 178,3$ пг/мл (о 08:00) проти $214,4 \pm 44,3$ пг/мл (о 24:00), $p < 0,001$ [51]. У чоловіків між плазмовими рівнями BDNF та кортизолу виявлявся сильний прямий зв'язок (коефіцієнт кореляції Spearman $> 0,84$) [Begliomini S. et al., 2008]. Раніше Begliomini S. et al. (2007) було показано, що у жінок плазмовий рівень BDNF залежить від гормонального статусу: в лютеїнову фазу цей показник значно вищий, ніж у фолікулінову фазу [50]. Рівень BDNF позитивно корелює з рівнем естрадіолу та прогестерону і негативно корелює з менопаузальним віком [50]. Рівень BDNF у плазмі крові є значно нижчим у жінок з аменореєю та постменопаузальних жінок порівняно з таким у фертильних жінок, і відновлюється за умов замісної гормонотерапії [50].

Виявлені закономірності щодо зв'язку між плазмовим рівнем BDNF та гормоноальним статусом жінок різного репродуктивного віку були також засвідчені у інших дослідженнях [199; 94]. Добові коливання рівня BDNF відмічались у фолікуліновій фазі і пригнічувались у лютеїнову фазу [199]. У жінок з функціональною гіпоталамічною аменореєю спостерігалось зниження рівня BDNF в плазмі крові та зменшення добових коливань рівня BDNF [94]. Matsuki Ch. et al. (2014) засвідчено, що у практично здорових жінок виявляється прямий кореляційний зв'язок між рівнями BDNF та естрадіолу в слині, більш високі рівні BDNF в слині виявлялись у фолікулінову фазу порівняно з лютеїною фазою [173].

На нашу думку, питання щодо циркадних ритмів продукції BDNF, їх зв'язку з перебігом захворювання та коморбідною ФМ у хворих на АС є актуальним і потребує детального вивчення.

1.4 Сучасні підходи до лікування анкілозивного спондиліту та фіброміалгії

Сучасні підходи до лікування хворих на АС ґрунтуються на рекомендаціях EULAR/ASAS і полягають у застосуванні протизапальної терапії. У 2016 році ASAS/EULAR були оновлені рекомендації по веденню хворих на АС [245], в яких сформульовано 13 основних положень: 1) лікування повинно бути індивідуалізовано, відповідно до переважаючих ознак і симптомів захворювання (осьові, периферичні, позасуглобові прояви) і характеристик пацієнта, включаючи супутні захворювання і психосоціальні чинники; 2) моніторинг захворювання повинен включати відзначені пацієнтами зміни, клінічні дані, лабораторні тести і результати візуалізації (рентгенологічні, МРТ); частота моніторингу повинна визначатись індивідуалізовано (в залежності від симптомів, важкості захворювання і лікування); 3) у лікуванні слід керуватися заздалегідь визначеною метою; 4) пацієнти повинні бути обізнаними щодо АС, їм мають бути надані

рекомендації щодо способу життя (на регулярній основі займатись фізичними вправами, припинити палити); 5) пацієнтам, які страждають від болю і скутості, слід використовувати НПЗЗ в якості препаратів першої лінії підвищуючи дозу до максимально можливої і приймаючи до уваги ризики і вигоди такого лікування; для пацієнтів, які добре реагують на НПЗЗ, безперервне використання є більш прийнятним порівняно з симптоматичним; б) анальгетики, такі як парацетамол і опіоїдоподібні препарати, можуть використовуватись за наявності залишкового болю після того, як раніше рекомендовані методи лікування були неефективні, протипоказані, і / або погано переносились; 7) глюкокортикоїдні ін'єкції можуть бути розглянуті в якості локальної терапії за умов запалення опорно-рухового апарату; пацієнтам з осьовим ураженням не рекомендовано тривале лікування системними глюкокортикоїдами; 8) у хворих з виключно осьовим ураженням не повинні використовуватись хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМПП); сульфасалазин може розглядатися як препарат вибору у пацієнтів з периферичним артритом; 9) ХМПП можуть використовуватись у хворих з постійно високим рівнем активності захворювання, незважаючи на стандартну терапію (прийом щонайменше 2-х НПЗЗ понад 4 тижні); у поточній практиці потрібно починати з інгібіторів ФНПа; 10) якщо терапія інгібітором ФНПа невдала, потрібно замінити на інший інгібітор ФНПа або інгібітор ІЛ-17; 11) якщо пацієнт знаходиться в стані стійкої ремісії, терапію можна звзвити до ХМПП; 12) тотальне ендопротезування кульшового суглобу слід розглядати у пацієнтів з рефрактерним до лікування болем або інвалідністю та рентгенологічними ознаками структурних порушень, незалежно від віку; спінальна коригувальна остеотомія в спеціалізованих центрах може розглядатися у пацієнтів з тяжкими каліцтвами; 13) якщо відбуваються істотні зміни в процесі захворювання, з причин відмінних від запалення, наприклад, такі як перелом хребта, має бути проведена оцінка захворювання.

НПЗЗ та АС. Виходячи з останніх рекомендацій ASAS/EULAR [245], в лікуванні АС важливе місце і досі займають НПЗЗ, дія яких спрямована на контроль запалення та ноцицептивного компоненту больового синдрому. У досить широкого спектру існуючих НПЗЗ суттєвих відмінностей щодо терапевтичної ефективності у хворих на АС не спостерігається, хоча виявляються окремі відмінності за профілем безпеки. За даними одного з перших вагомих популяційних досліджень щодо застосування НПЗЗ хворими на АС (1080 осіб), було засвідчено, що повний контроль болю відмічали 19,1 % осіб, зменшення болю на одну чверть - 26,8% осіб, а зменшення болю на половину - 34,4 % осіб [280]. При цьому, понад 20 % пацієнтів засвідчили недостатній контроль болю при прийомі НПЗЗ, 40 % пацієнтів змінювали НПЗЗ внаслідок недостатньої ефективності, біля чверті всіх пацієнтів відмічали побічні ефекти (абдомінальний біль, головний біль, запаморочення, нудоту), частина пацієнтів (10,5 % при прийомі целекоксибу, 31,4 % при прийомі індометацину) змінювала НПЗЗ через побічні ефекти [280]. Згідно Кохранівського огляду (2015), традиційні НПЗЗ - неселективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) та інгібітори ЦОГ-2 забезпечували значиме зменшення больового синдрому, покращення показників перебігу захворювання та функціональних параметрів, зменшували рентгенологічну прогресію порівняно з плацебо [143]. Проценко Г.О., Коваленко С.О. (2013) відмічена висока знеболююча та протизапальна ефективність 6-місячного прийому флурбіпрофену в українській когорті хворих на АС [14]. Не спостерігалось суттєвих відмінностей щодо рентгенологічної прогресії АС при безперервному прийомі НПЗЗ (диклофенаку) та прийомі «за вимогою» [230]. За даними нещодавно опублікованого мета-аналізу 9 клінічних плацебо-контрольованих досліджень щодо ефективності та безпеки НПЗЗ (еторікоксиб 90 мг/добу, целекоксиб 400 мг/добу, мелоксикам 15 мг/добу, диклофенак 150 мг/добу, напроксен 1000 мг/добу, β -D-мануронової кислоти (M2000) 1000 мг/добу) у хворих на АС засвідчено наступне: всі засоби забезпечують значне зменшення болю; найбільшу ефективність виявляє

еторікоксид; не виявлено суттєвих відмінностей щодо побічних ефектів при прийомі НПЗЗ (порівняно з плацебо), за виключенням більш високого ризику гастроінтестинальних ускладнень при прийомі напроксену та диклофенаку [103].

ХМПРП та АС. Раніше було показано, що відомі ХМПРП - метотрексат та сульфасалазин викликають зменшення активності захворювання та покращують стан хворих на АС. Однак, в подальшому накопичилось більше доказів, що вказані ХМПРП є недостатньо ефективними для контролю болю та запалення за АС [90; 75]. В Кохранівському огляді (2014) засвідчено, що прийом сульфасалазину не забезпечував достовірного зменшення больового синдрому, активності захворювання, не сповільнював рентгенологічну прогресію, не сприяв покращенню фізичних функцій та рухливості суглобів, хоча викликав зниження ШОЕ та зменшення скутості у хворих на АС [75]. За результатами мета-аналізу результатів 24-тижневих та 12-місячного плацебо-контрольованих клінічних досліджень (Кохранівський огляд, 2013), метотрексат не виявляв ефективності за основними кінцевими точками у хворих на АС [90]. За останніми рекомендаціями ACR (2019), ХМПРП можуть бути призначені хворим на АС з ураженням периферичних суглобів за відсутності можливості терапії біологічними препаратами [253].

Біологічні препарати та АС. На сучасному етапі для контролю аутоімунного запального процесу у хворих на АС, які не відповідають на НПЗЗ, застосовують біологічні препарати, однак питання щодо ефективності та безпеки окремих представників залишаються дискусійними. За АС найбільшу ефективність виявляють інгібітори ФНПа, у той час як інші антицитокінові засоби забезпечують менший ефект. За результатами багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ATLAS (315 пацієнтів з АС) застосування адаліумабу (40 мг кожні два тижні) забезпечило досягнення критеріїв ASAS20 через 12 тижнів у 58,2% хворих порівняно з 20,6% в групі плацебо

[245]. У рандомізованому подвійному сліпому 16-тижневому дослідженні етанерцепт (у дозі 50 мг 1 раз на тиждень) виявився більш ефективним, ніж сульфасалазин (3 г/добу) вже на 2-му тижні лікування у пацієнтів з осовою та периферичною формами захворювання. За даними пілотного дослідження, інгібітор Т-клітинного шляху абатасепт виявився неефективними у хворих на АС [235].

В останні роки накопичилось більше досвіду застосування майже всіх відомих біологічних засобів у хворих на АС. Перспективним напрямком терапії АС вважається впровадження засобів таргетної дії, що селективно впливають на ІЛ-23 та ІЛ-17 - секукінумабу, устекінумабу [231]. За даними рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень MEASURE 1 and MEASURE 2 (590 пацієнтів з АС), введення секукінумабу (150 мг або 75 мг у 1-й, 2-й, 3-й тижні і далі - кожні 4 тижні) забезпечувало з починаючи з 4 тижня достовірне поліпшення стану пацієнтів за критеріями ASAS, рівнем СРБ, BASDAI, SF-36, і досягнутий терапевтичний ефект зберігався упродовж наступних 2-х років [231]. Мета-аналіз 14 клінічних досліджень (2672 пацієнтів з активним АС) ефективності біологічних препаратів (адалімубабу, етанерцепту, інфліксімабу, голімубабу, тоцилізумабу, секукінумабу) засвідчив наявність достатнього терапевтичного ефекту у всіх представників порівняно з плацебо [Chen C, 2016]. При цьому інфліксімаб (5 мг/кг) найкраще забезпечував досягнення критеріїв ASAS20 і суттєво переважав тоцилізумаб, на другому місці за ефективністю виявився секукінумаб [6]. Інгібітори ФНПа (адалімубаб, етанерцепт, інфліксімаб, голімубаб) підтвердили свою ефективність та менший ризик побічних ефектів при застосуванні в знижених (неповних) дозах у хворих на АС з низькою активністю захворювання, і забезпечували ремісію щонайменш упродовж 1 року [6]. Висока ефективність та достатньо добрий профіль безпеки інгібіторів ІЛ-17 - секукінумабу та іксекизумабу у хворих на АС були засвідчені в нещодавно опублікованому мета-аналізі [268].

Ефективність лікування пацієнтів з АС може істотно погіршуватись за наявності коморбідних станів, зокрема психологічних розладів та ФМ. За даними Vello N. (2016) була засвідчена неефективність інгібіторів ФНПа у 69,2 % пацієнтів з АС, в тому числі у 54,6% хворих без ФМ та 75 % осіб з ФМ [52]. Подібні результати були отримані в іншому проспективному мультицентровому дослідженні – у хворих на АС з супутньою ФМ (FIRST-позитивних) ефективність інгібіторів ФНПа була нижчою, ніж за відсутності ФМ за критерієм BASDAI 50 через 12 тижнів (45,3 % проти 54,1 %) [181]. Терапія інгібіторами ФНПа забезпечувала регрес запального процесу і зниження показників активності захворювання у хворих з АС, але не впливала на рівень втоми у 80% осіб [49]. Macfarlane G.J. et al. (2020) було показано, що у хворих на АС вперше застосована терапія блокаторами ФНПа забезпечувала клінічну відповідь лише у 33-52% осіб, при цьому вагомими модифікованими предикторами резистентності до анти-ФНПа виявились показники психічного здоров'я пацієнтів [169].

Корекція больового синдрому, асоційованого з ФМ. Наявність ФМ у хворих на АС обумовлює необхідність включення до комплексу лікування препаратів, що зменшують центральну сенситизацію та модифікують нейропатичну складову хронічного болю. Оскільки ФМ асоціюється зі значним дисбалансом в системі нейромедіаторів (в першу чергу, з формуванням дефіциту серотоніну та норадреналіну), то фармакотерапія цього захворювання передбачає застосування засобів, здатних коригувати вказаний патологічний патерн [232]. Одним із таких засобів є дулоксетин – інгібітор зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну, який підвищує серотонінергічну та норадренергічну трансмісію у ЦНС, сповільнює передачу больових імпульсів, виявляє прямий знеболюючий ефект, зменшує гіпералгію та алодинію [167, 50, 51, 100]. Відповідно до переглянутих рекомендацій EULAR (2016), фармакотерапія ФМ у випадку важкого болю передбачає призначення - дулоксетину (або іншого інгібітору зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну - мілнаципрану), прегабаліну

(антиконвульсанту) або трамадолу (чи комбінації трамадолу з парацетамолом), а у випадку важких розладів сну – низьких доз амітриптиліну (трициклічного антидепресанту), циклобензаприну або прегабаліну (на ніч) [167]. Не рекомендується призначення НПЗЗ, інгібіторів моноаміноксидази, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та опіоїдів у зв'язку з низькою ефективністю та високим ризиком побічних ефектів [167].

В Кохранівському огляді 2018 року що охоплював 18 досліджень та 7903 пацієнтів з ФМ, було зазначено, що інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну - дулоксетин та мілнаципран - викликали порівняно з плацебо значне клінічне покращення за загальною оцінкою пацієнта (52% проти 29 %), переважали плацебо за зниженням інтенсивності болю (здебільшого на 30%), зменшували скутість та функціональні розлади. Водночас, не було виявлено клінічно значущого впливу дулоксетину та мілнаципрану порівняно з плацебо на показники втоми, депресії, когнітивних розладів, розладів сну та тривоги, не спостерігалось відмінностей і щодо серйозних побічних ефектів. Існують клінічні докази знеболюючого ефекту дулоксетину у пацієнтів з хронічним болем в спині [233; 140; 100]. За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, до якого увійшов 401 учасник з хронічним нейропатичним болем в нижньому відділі спини, з інтенсивністю болю > 4 балів за 11 бальною шкалою Brief Pain Inventory, дулоксетин в дозі 60 мг 1 раз на добу упродовж 12 тижнів викликав зменшення больового синдрому, покращував загальну оцінку стану пацієнтів, однак частіше викликав окремі побічні ефекти (у 15,2% проти 5,4% в групі плацебо) [233]. Kopno S. et al. (2016) показали у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (485 учасників), що 14-тижневе застосування дулоксетину порівняно з плацебо зменшувало больовий синдром та покращувало стан хворих з хронічними болем у нижньому відділі спини [140]. В групі дулоксетину частіше реєструвались легкі та помірно виражені побічні ефекти - сонливість, нудота, запаморочення, «сухий рот»,

закрепи [140]. Enomoto H. et al. (2017) засвідчено, що у пацієнтів з болем у нижньому відділі спини (400 осіб приймали дулоксетин, 451 - плацебо) анальгетичний ефект дулоксетину через 4 та 7 тижнів прийому у 91,1% випадків був прямим і лише у 8,9 % випадків був пов'язаний з антидепресантним ефектом [100].

Досвід застосування дулоксетину у хворих на АС в в тому числі залежно від коморбідних станів залишається обмеженим. Azevedo V. F. et al. (2011) було описано 2 клінічних випадки прийому дулоксетину (60 мг/день) хворими на АС з рефрактерним до НПЗЗ хронічним болем у спині [39]. Засвідчено, що прийом даного препарату упродовж 6 тижнів на тлі прийому НПЗЗ забезпечив значне зменшення больового синдрому у двох хворих на АС [39]. Li Y. et al. (2013) оцінили вплив дулоксетину у 55 хворих на АС з депресивними та тривожними розладами, і поряд зі зменшенням ознак депресії, відмітили зменшення болю в спині та зниження індексу BASDAI [1573]. Вивчення впливу дулоксетину на ефективність лікування хворих на АС залежно вираженості больового синдрому та супутньої ФМ залишається доцільним.

Резюме. АС є поширеним захворюванням в українській популяції осіб працездатного віку. Діагностика АС залишається складною і зазвичай відтермінується на 8-10 років. Одним із чинників, що ускладнюють діагностику та лікування АС є коморбідні стани, зокрема ФМ. За поєднання АС та ФМ клінічна картина обох захворювань може суттєво модифікуватись, внаслідок формування специфічної матриці хронічного болю. Окремі патогенетичні аспекти хронічного болю за коморбідності АС та ФМ можуть бути пов'язані з порушеннями циркадної регуляції продукції нейротрофінів, але це питання раніше не вивчалось. Встановлення поширеності ФМ в українській субпопуляції хворих на АС, визначення клініко-патогенетичних особливостей цих коморбідних станів (в тому числі щодо можливої ролі циркадності коливань плазмового рівня BDNF) дозволить персоніфікувати

підходи до діагностичної та лікувальної тактики і удосконалити відповідні нормативні документи в Україні.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [23].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1 Критерії включення / невключення у дослідження. Клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження

Обстежено 143 хворих на АС (81,8 % чоловіків), які спостерігались в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (з 2019 року - Високоспеціалізований клінічний центр ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради») з 2015 по 2019 роки. Дослідження виконувалось 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 № 14 від 26.12.2016, протокол № 4 від 13.05.2021). Усі пацієнти були проінформовані щодо мети та завдань дослідження і особистим підписом засвідчили згоду на участь.

Діагноз АС встановлювали згідно з модифікованим Нью-Йоркськими критеріями [159], відповідно до Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)» та клінічної настанови МОЗ України «Аксіальний спондилоартрит (Анкілозивний спондилоартрит)» (2017 р.) [6]. [<https://dec.gov.ua/mtd/aksialnyj-spondyloartryt-ankilozyvnyj-spondyloartryt/>].

Критеріями включення були: вік пацієнтів від 18 до 65 років, встановлений діагноз АС згідно з модифікованим Нью-Йоркськими

критеріям, підписана інформована згода на участь у дослідженні та здатність пацієнта до адекватної комунікації в процесі дослідження.

Критерії невключення: захворювання внутрішніх органів в стані декомпенсації (декомпенсована серцево-судинна, дихальна патологія, хронічна ниркова та печінкова недостатність) або гострі стани, наявність яких здатні суттєво вплинути на результати дослідження; наявність захворювань, які супроводжуються ураженням м'язової та нервової систем (гострі та перенесені порушення мозкового кровообігу, міастенія, міотонія, хвороба Паркінсона, неврити, епілепсія, геміплегії, парепарези, геміпарези, розсіяний склероз); психіатричні розлади, алкогольна та наркотична залежності; онкологічні захворювання; вагітність та період лактації; зміни лабораторних показників - лейкопенія (нижче $3 \cdot 10^9/\text{л}$), анемія (гемоглобін нижче 80 г/л), рівень АЛТ, АСТ в 3 рази вище верхньої межі норми; відмова пацієнта брати участь у будь-якому етапі наукового дослідження.

Клініко-лабораторні методи дослідження. Для оцінки стану включених у дослідження пацієнтів було розроблено *Карту хворого на анкілозивний спондиліт*, що включає основні клініко-демографічні показники та результати лабораторних та інструментальних досліджень, та *додаток до Карту хворого на анкілозивний спондиліт*, що включає хворобо-специфічні інструменти – опитувальники та шкали для оцінки захворювання. Також у додаток до *Карту хворого* були включені специфічні опитувальники, що дозволяють виявити наявність коморбідної фіброміалгії (ФМ) та оцінити виразність її симптомів.

Клінічне обстеження хворого на АС включало обов'язкові дослідження: збір анамнестичних даних - оцінка тривалості симптомів захворювання, сімейний анамнез захворювання; фізикальний огляд; лабораторне дослідження крові (з обов'язковою оцінкою ШОЕ по Вестрегрен, С-реактивного білку) та сечі; оцінка результатів рентгенографії та комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії крижово-клубових

суглобів та хребта; рентгенографія органів грудної клітки (в прямій проекції).

Методи оцінки клінічних параметрів, пов'язаних з АС. Активність АС оцінювали за індексами **BASDAI** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [109], **ASDAS** (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [170]. Для оцінки функціональних порушень використовували індекс **BASFI** (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [68] та метрологічний індекс **BASMI** (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [124, 131].

Таблиця 2.1

Спеціалізовані індекси для оцінки стану хворих на АС

Індекс	Стисла характеристика	Бібліогр.
BASDAI	Інструмент із 6 запитань для оцінки клінічних симптомів АС (втомлювальність, біль у спині, суглобовий біль-скутість, ділянки локального болю – ентезити, тривалість та важкість ранкової скутості) за 10 см ВАШ або числовою рейтинговою шкалою (ЧРШ). Фінальне значення - від 0 (найкраще) до 10 (найгірше). BASDAI ≥ 4 свідчить про високу активність АС; < 4 – про низьку активність АС.	[109]
ASDAS	Інструмент для оцінки активності АС, який включає клінічні симптоми та лабораторні показники (СРБ або ШОЕ) і розраховується за спеціальними формулами. ASDAS $> 3,5$ свідчить про дуже високу активність АС; між 2,1 та 3,5 – високу, між 2,1 та 1,3 – середню, $< 1,3$ – низьку активність або неактивний АС. Зниження ASDAS на $\geq 1,1$ бали свідчить про клінічне покращення, в тому числі на ≥ 2 бали – про значне клінічне покращення.	[170]
BASFI	Інструмент із 10 запитань для оцінки фізичних функцій та здатності пацієнта до повсякденної побутової активності за ВАШ або ЧРШ. Фінальне значення - від 0 (найкраще) до 10 (найгірше). BASFI ≥ 4 свідчить про значні функціональні порушення у хворих на АС.	[68]
BASMI	Комплексний інструмент для оцінки рухомості хребта та функції кульшових суглобів на підставі 5 вимірювань, зазначених у балах. Фінальний показник становить 0-10 (максимальний бал – найгірший).	[124, 131]

Загальний стан здоров'я та функцій хворих на АС оцінювали за індексом **HAQ** (Health Assessment Questionnaire). Індекс HAQ визначається

як середнє арифметичне з 8 категорій, фінальний показник становить 0-3 (максимальний бал є найгіршим) [63].

Для оцінки якості життя застосовували специфічний для хворих на АС опитувальник **ASQoL** (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire), який складається з 18 пунктів [93]. Фінальне значення ASQoL коливається від 0 до 18 (максимальний бал є найгіршим).

Для оцінки стану здоров'я хворих на АС застосовували опитувальник **ASAS HI/EF** (**ASAS Health Index and Environmental Factors**) [137, 138]. В дослідженні використана україномовна версія опитувальника ASAS HI/EF, крос-культуральна адаптація та валідація якої була здійснена за безпосередньої участі дисертанта [25]. З цією ж метою застосовували індекс **BAS-G** (the Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score) з оцінкою пацієнтом симптомів за 1 тиждень (BAS-G 7 діб), за останнє півріччя (BAS-G 6 місяців) та середній показник (BAS-G Score) [133].

Методи оцінки клінічних параметрів, пов'язаних з ФМ. Скринінг хворих на АС на наявність ФМ проводили за допомогою опитувальника **FiRST** (**Fibromyalgia Rapid Screening Tool**) [196], валідація та крос-культуральна адаптація якого була виконана за участі автора дисертаційного дослідження [26]. Показник шкали FiRST ≥ 5 вказує на ймовірну ФМ у хворих на АС.

Діагноз ФМ встановлювали за критеріями mACR 2010 (modified 2010 ACR diagnostic criteria) [259] з уточненнями від 2016 року (2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria) [260]. Додатково оцінювали кількість специфічних чутливих точок за критеріями ACR 1990 [263]. **Чутливі точки** (ЧТ) визначали у характерних для ФМ ділянках, шляхом натискання на них пальцем з силою 4 кг/см² (до ефекту «побіління нігтьового ложа»). ЧТ вважали позитивними, якщо пацієнт відчув біль.

В табл. 2.2 наведені основні принципи діагностики ФМ згідно еволюції критеріїв ACR. Згідно критеріїв 2016 року були більш чітко окреслені локальні ділянки, за якими рахується індекс поширеності болю (*Widespread*

pain index = WPI), та введений додатковий критерій – визначення кількості регіонів, до складу яких входять вказані локальні ділянки [260]. Всього було визначено 5 регіонів генералізованого болю при ФМ – верхній лівий, верхній правий, нижній лівий, нижній правий та аксіальний регіон. Критерій вважається позитивним, якщо біль виявляється щонайменш у 4 з 5 регіонів. Також проводиться оцінка шкали важкості симптомів (*Symptom Severity Score = SSS*), яка включає оцінку тяжкості 3-х симптомів (а саме втоми, ранкової скутості та когнітивних розладів) за останні 7 днів та наявність 3-х соматичних симптомів за останні 6 місяців. За сумою показників *WPI* та *SSS* визначається **шкала полісимптомного дистресу** (*Polysymptomatic distress scale = PSD scale*), яку також називають шкалою тяжкості ФМ (*Fibromyalgia severity scale*), значення якої коливаються від 0 до 31 [260, 237, 262]. У критеріях mACR 2010 цей показник називали шкалою фіброміалгічності (*Fibromyalgiansess Scale*) [259, 258].

За критеріями mACR 2010 [259] та 2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria про наявність ФМ свідчать показники « $WPI \geq 7 + SSS \geq 5$ » або « $WPI \geq 3$ (*4) - $6 + SSS \geq 9$ » (* - в критеріях ACR 2016 року), отже порогове значення PSD становить 12 [260; 237, 262]. Діагноз ФМ вважаються верифікованим, якщо показник $PSD \geq 13$, про чітку відсутність ФМ свідчить показник $PSD < 12$ [260; 237, 262]. Ранжування PSD за важкістю проводять наступним чином: 0-3 – немає ознак, 4-7 – легкі, 8-11 помірні, 12-19 – важкі та 20-31 – дуже важкі зміни [237].

Таблиця 2.2

Діагностичні критерії фіброміалгії

Критерії ФМ	Принцип оцінювання
ACR 1990 [263]	- генералізований симетричний біль в чотирьох квадрантах тіла (права, ліва, верхня, нижня половини тулуба), аксіальний біль (у шийному відділі хребта, або передня частина грудної клітки, або грудний відділ хребта, або поперек) ≥ 3 місяців. - біль при пальпації не менше 11 з 18 специфічних чутливих точок (ЧТ ≥ 11)
mACR 2010	Визначення двох складових шкали ФМ за результатами

[259]	<p>анкетування пацієнта.</p> <p>Індекс поширеності болю (<i>Widespread pain index=WPI</i>) – 0-19 балів (наявність болю в 19 ділянках специфічної локалізації упродовж останніх 7 днів)</p> <p>Шкала важкості симптомів (<i>Symptom Severity Score =SSS</i>) - 0-12 (оцінка 3-х симптомів за останні 7 днів - втоми; ранкова скутість; когнітивні порушення); наявність 3-х соматичних симптомів за останні 6 місяців (біль чи спазми внизу живота; депресія; головний біль)</p> <p>Діагностично значимими для ФМ вважаються наступні показники: «$WPI \geq 7/19 + SSS \geq 5/12$» або «$WPI \geq 3-6/19 + SSS \geq 9/12$», які складають шкалу фіброміалгії (<i>Fibromyalgia Scale = 0-31</i>). Діагноз ФМ є верифікованим якщо показник шкали фіброміалгії ≥ 13.</p>
ACR 2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria [260]	<p>Критерій 1. $WPI \geq 7$ та $SSS \geq 5$, або WPI 4-6 та $SSS \geq 9$</p> <p>Критерій 2. Генералізований біль в 4/5 зазначених регіонах</p> <p>Критерій 3. Наявність симптомів ≥ 3 місяців</p> <p>Шкала полісимптомного дистресу (0-31) = <i>Polysymptomatic distress scale (PSD)</i> = $WPI + SSS$.</p> <p>Про відсутність ФМ свідчить $PSD < 12$.</p>
AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia [41]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Біль, що виявляється у 6 або більше больових зонах із 9 можливих 2. Наявність помірних або важких розладів сну або втоми 3. Наявність болю + втоми або розладів сну щонайменш 3 місяці

У 2019 р. були розроблені альтернативні критерії ФМ - AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia [41], які передбачають оцінку наступних складових: наявність болю у 6 або більше больових зонах із 9 можливих, наявність помірних або важких розладів сну або втоми, одночасна наявність болю та втоми та/або розладів сну упродовж щонайменше 3-х місяців. Наявність критеріїв 2019 року (AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia) у хворих на АС була оцінена ретроспективно, на основі інформації у спеціалізованих тематичних картах даного дослідження.

Для комплексної оцінки симптомів ФМ застосовували опитувальник **FIQR (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire)** [55]. Опитувальний FIQR складається з 3-х частин (Function; Overall; Symptoms), за якими

оцінюються симптоми ФМ. Фінальний показник шкали FIQR становить 0-100 балів, де максимальний бал є найгіршим.

Для оцінки окремих симптомів ФМ (втоми, розладів сну, депресії, зниження когнітивних функцій) застосовували спеціалізовані опитувальники. Рівень втоми визначали за індексом **MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue)** [53, 54]. Індекс MAF коливається у діапазоні від 0 до 50, де 0 - немає втоми, 50 – виражена втома.

Якість сну оцінювали за індексом **PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index)** [53, 54]. Індекс PSQI включає бальну оцінку 7 складових (0 - немає проблем, 3 - виразні проблеми): тривалість сну; розлади сну; проблеми з засинанням; вплив безсоння на денну активність; ефективність сну; загальна якість сну; потребу в снодійних. Фінальні значення індексу PSQI коливаються від 0 до 21, про зниження якості сну свідчить показник ≥ 5 [53, 54].

Для оцінки **когнітивних порушень** застосовували опитувальник **MMSE (Mini Mental State Examination)** [108]. MMSE включає 30 завдань, які оцінюють у балах здатність орієнтуватись у часі та просторі, запам'ятовувати, читати, писати, розмовляти та інші психічні функції. MMSE може коливатись від 0 до 30 балів, де 28-30 – норма (відсутні когнітивні розлади); 24-27 – когнітивні розлади; 23 та менше - деменція.

Для оцінки **рівня депресії** застосовували шкалу Гамільтона - Hamilton Depression Rating Scale (**HDRS або HAM-D**) [118, 119]. Визначали сумарний бал, результати трактували наступним чином: 0-7 - відсутність депресивного стану, 8-19 - легкий депресивний стан, 20 і вище - депресія.

Антропометричні показники - зріст та масу тіла визначали відомими методами [256]. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою: $IMT = m / h^2$ (кг/м²), де m - вага пацієнта у кг, h – зріст у м. Оцінку ІМТ проводили за критеріями ВООЗ (1995), де $IMT < 18,5$ - недостатня маса тіла; 18,5 - 24,9 - нормальна маса; 25,0-29,93 – надлишкова маса; 30-34,9 - ожиріння I ступеня; 35-39,9 - ожиріння II ступеня; > 40 кг/м² - ожиріння III ступеня [256].

Лабораторні дослідження. Загально-клінічні дослідження крові

(розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ за Вестергрен; визначення С-реактивного протеїну; загального білку, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, рівня глюкози) та загальний аналіз сечі виконані за допомогою уніфікованих стандартизованих методів в клініко-діагностичній лабораторії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) в плазмі крові визначали імуноферментним методом ELISA за набором «Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit» (Elabscience, США, Lot VZA4JQ6UJ3) відповідно до інструкції виробника. Чутливість методу (мінімальна концентрація BDNF) $\leq 18,75$ пг/мл, коефіцієнт варіації $< 10\%$. Концентрації стандартних розчинів для побудови калібрувальної кривої – 0,0; 31,25; 62,5; 125; 250; 500; 1000; 2000 пг/мл. Детекцію проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм).

Для оцінки добової варіабельності рівня BDNF забір крові проводили двічі на добу - о 8-00 та 20-00. Кров набирали з ліктьової вени у стандартних умовах, за допомогою вакутейнерів (BD Vacutainer® spray-coated K₂EDTA Tubes). Плазму отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 g упродовж 20 хвилин при 18-22°C і до проведення дослідження зберігали при -20°C. Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію від 02.03.2015 р. №049/15).

2.2 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики із застосуванням MS Excel для Windows-2010 та універсальних статистичних програм IBM Statistics SPSS 22 та STATISTICA 6,0 (ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Проводили визначення середньої

арифметичної, квадратичного відхилення та середньої помилки середньої арифметичної. Для оцінки різниці між групами за нормального розподілу використовували параметричний t-критерій Ст'юдента, а при розподілі, що відрізнявся від нормального – U критерії Манна-Уїтні. Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Вілкоксона та Шапіро-Уїлка. Зв'язок між показниками визначали за допомогою кореляції Пірсона чи Спірмана, при порівнянні частоти змін користувались точним методом Фішера. Для встановлення діагностичної цінності показника чи моделі застосовували ROC-аналіз, регресійний аналіз, оцінювали шансові відношення (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ). Результати наведено як $M \pm \sigma$, n (%). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

2.3 Клінічна характеристика хворих на АС

У дослідженні взяли участь 143 хворих на АС із середнім віком $42,1 \pm 11,3$ років (табл. 2.3). Серед включених у дослідження хворих було 117 (81,8 %) чоловіків та 26 (18,2 %) жінок, при цьому співвідношення чоловіки / жінки становило 4,5 : 1. Серед обстежених хворих на АС переважали особи молодого та середнього віку, зокрема частка осіб віком від 25 до 59 років становила 87,4%, у тому числі – частка осіб віком 25-44 роки становила 51,0%. У той же час, частки пацієнтів віком до 25 років та понад 60 років виявились незначними (по 6,3 %, відповідно).

Таблиця 2.3

Клініко-демографічна характеристика хворих на АС (n=143)

Показник	Розподільча ознака	Хворі з АС, n=143
Стать	чоловіки, n (%)	117 (81,8 %)
	жінки, n (%)	26 (18,2 %)
Вік, роки	$M \pm \sigma$	$42,1 \pm 11,3$
	< 25 років, n (%)	9 (6,3 %)
	25-44 років, n (%)	73 (51,0 %)

	45-59 років, n (%)	52 (36,4 %)
	≥ 60 років, n (%)	9 (6,3 %)
Тривалість захворювання (від моменту появи скарг), роки	M±σ	9,99±7,64
	< 5 років, n (%)	36 (25,2 %)
	5 - 10 років, n (%)	53 (37,1%)
	> 10 років, n (%)	54 (37,8%)
Тривалість АС (від моменту верифікації діагнозу), роки	M±σ	3,70±3,77
	< 5 років, n (%)	102 (71,3 %)
	5 - 10 років, n (%)	29 (20,3 %)
	> 10 років, n (%)	12 (8,4%)
Термін встановлення діагнозу, роки	M±σ	6,37±6,41
	< 5 років, n (%)	65 (45,5%)
	5 - 10 років, n (%)	55 (38,5%)
	> 10 років, n (%)	23 (16,1 %)
Рентгенологічна стадія сакроілеїту	II, n (%)	10 (7,0 %)
	III, n (%)	78 (54,5 %)
	IV, n (%)	55 (38,5 %)

Аналіз тривалості захворювання у хворих на АС (див. табл. 2.3) засвідчив наступні особливості: загальна тривалість захворювання – від моменту появи у пацієнта характерних скарг (за анамнестичними даними) коливалась від 1 до 44 років (min - max) і в середньому становила 9,99±7,64 роки. Серед обстежених пацієнтів переважали особи з загальною тривалістю захворювання від 1 до 10 років – їх частка становила 62,3 %, у той же час частка осіб з тривалістю захворювання більше 10 років була в 1,64 рази меншою і становила 37,8%. Слід зауважити, що за умов оцінки тривалості захворювання від моменту верифікації діагнозу АС були отримані зовсім інші показники. Так, у обстежених пацієнтів тривалість верифікованого АС була від 1 до 23 років і в середньому становила 3,70±3,77 роки. Частка пацієнтів з тривалістю верифікованого АС ≤ 5 років – виявилась основною і становила 71,3%, а частка пацієнтів з тривалістю АС більше 10 років склала лише 8,4 %. Отже, у когорті

обстежених пацієнтів термін, який витрачався на встановлення діагнозу «анкілозивний спондиліт», коливався від 6 місяців до 43 років і в середньому склав $6,37 \pm 6,41$ роки.

У обстежених пацієнтів частіше виявлялась III та IV рентгенологічна стадія сакроілеїту (54,5 % та 38,5 %), частота II стадії була незначною (7,0 %). Аналіз частоти виявлення рентгенологічної стадії сакроілеїту у хворих на АС залежно від загальної тривалості захворювання (рис. 2.1 А) засвідчив стійку тенденцію до зниження частоти II стадії ($p = 0,056, 0,057$) серед осіб з тривалістю захворювання більше 5 років і підвищення частоти IV стадії. Так, серед 36 хворих з тривалістю захворювання до 5 років було 6 (16,7%) осіб з II стадією, 18 (50 %) осіб з III стадією та 12 осіб з IV стадією сакроілеїту. Серед 53 хворих з тривалістю захворювання 5-10 років було 2 (3,8 %) осіб з II стадією, 32 (60,4 %) осіб з III стадією та 19 (35,8 %) осіб з IV стадією сакроілеїту. Також серед 54 хворих з тривалістю захворювання більше 10 років виявлено 2 (3,7 %) осіб з II стадією, 28 (51,9 %) осіб з III стадією та 24 (44,4 %) осіб з IV стадією. Аналіз частоти виявлення рентгенологічної стадії сакроілеїту залежно від тривалості верифікованого АС (рис. 2.1 Б) не висвітлив статистично значущих міжгрупових відмінностей.

стадією та 41 (40,2 %) осіб з IV стадією сакроїлеїту. Серед пацієнтів з тривалістю верифікованого АС 5-10 років та > 10 років загальна частота III та IV стадії сакроїлеїту становила 96,5 % та 100 %, відповідно. Вищенаведені результати свідчать, що у більшості пацієнтів діагноз АС встановлюється відтерміновано і захворювання виявляється на пізніх етапах, із незворотним ураженням крижово-клубових суглобів та хребта.

Визнаним імунно-генетичним маркером високої схильності до розвитку АС є носійство антигену HLA B27 [59, 231]. Аналіз медичної документації засвідчив, що у 113 (79 %) пацієнтів з АС наявний HLA B27 і лише у 30 (21 %) пацієнтів цей маркер був відсутній (табл. 2.4).

Оцінка клінічних індексів засвідчила, що серед обстежених хворих на АС переважали особи із високою та дуже високою активністю захворювання. Так, показник ASDAS-ШОЕ коливався від 1,9 до 5,7 (min – max) і в середньому становив $3,60 \pm 0,81$ бали. При ранжуванні за індексом ASDAS-ШОЕ було виявлено 4,2 % осіб з середньою активністю АС (ASDAS 1,3 – 2,09), 43,4 % осіб - з високою активністю (ASDAS 2,1 – 3,5) та 51,4 % осіб – з дуже високою активністю (ASDAS > 3,5). Показник BASDAI коливався від 2,1 до 10,0 (min – max) і в середньому становив $3,60 \pm 0,81$ бали. Відповідно до індексу BASDAI висока активність (BASDAI ≥ 4 бали) виявлялась у 116 (81,1 %) осіб, в тому числі у 48,2 % осіб індекс BASDAI перевищував 6 балів, що свідчить про дуже високу активність захворювання. Помірна активність АС за BASDAI (2,0 – 3,9) була лише у 18,9 % обстежених пацієнтів. Зауважимо, що пацієнти з дуже низькою активністю АС (ASDAS < 1,3 та BASDAI < 2,0) у дослідження не залучались.

Згідно результатів оцінки функціонального індексу BASFI та метрологічного індексу BASMI у обстежених хворих на АС виявлялись значні порушення фізичних функцій, метрологічні ознаки істотного погіршення рухомості хребта та кульшових суглобів. Так, індекс BASFI $\geq 4,0$ виявлявся у 71,0% пацієнтів, що свідчить про значні функціональні порушення, помірне зниження фізичних функцій (BASFI 2,0 – 3,9) було

виявлено у 16,1 % осіб, і лише у лише у 12,6 % пацієнтів індекс BASFI виявився нижчим 2,0. Значні порушення рухомості хребта та крижово-клубових суглобів із показником BASMI ≥ 4 балів були виявлені у 53,2 % пацієнтів.

Таблиця 2.4

Клініко-лабораторні показники активності та функціонального стану
обстежених хворих на АС (n=143)

Показник	Розподільча ознака	Хворі з АС, n=143
HLA B27	наявні, n (%)	113 (79,0 %)
	відсутні, n (%)	30 (21,0%)
ASDAS-ШОЕ	M $\pm\sigma$	3,60 \pm 0,81
	< 1,3, n (%)	0 (0,0%)
	1,3 – 2,09, n (%)	6 (4,2 %)
	2,1 – 3,5, n (%)	62 (43,4 %)
	> 3,5, n (%)	75 (51,4 %)
BASDAI	M $\pm\sigma$	5,58 \pm 1,73
	< 2,0, n (%)	0 (0,0%)
	2,0 – 3,9, n (%)	27 (18,9 %)
	4,0 – 5,9, n (%)	47 (32,9 %)
	$\geq 6,0$, n (%)	69 (48,2 %)
BASFI	M $\pm\sigma$	5,15 \pm 2,34
	< 2,0, n (%)	18 (12,6 %)
	2,0 – 3,9, n (%)	23 (16,1 %)
	$\geq 4,0$, n (%)	102 (71,3 %)
BASMI	M $\pm\sigma$	3,79 \pm 0,81
	< 4,0, n (%)	67 (46,8 %)
	$\geq 4,0$, n (%)	76 (53,2 %)

Як відомо, для АС характерний гендерний диморфізм із більш високою схильністю до розвитку захворювання у осіб чоловічої статі [90, 231]. Тому додатково був проведений аналіз клініко-демографічних параметрів у

хворих на АС залежно від статі (табл. 2.5). Слід відзначити, що не було виявлено статистично значущих статевих відмінностей у хворих на АС за середнім віком, загальною тривалістю захворювання, тривалістю верифікованого АС та терміном встановлення діагнозу. Серед жінок була більша частка осіб з II рентгенологічною стадією сакроілеїту, ніж серед чоловіків ($p=0,018$), але відмінності за частками осіб з III та IV стадією не були статистично значущими. Виявилось, що у всіх пацієнтів жіночої статі наявний антиген HLA B27, в той же час у 30 (25,6 %) чоловіків вказаний імуногенетичний маркер був відсутній ($p=0,0023$, точний метод Фішера).

Таблиця 2.5

Клініко-демографічні параметри хворих на АС ($n=143$) залежно від статі

Показник	Хворі на АС, $n=143$		p
	Чоловіки, $n=117$	Жінки, $n=26$	
Вік, роки ($M\pm\sigma$)	42,6 \pm 11,4	39,8 \pm 10,8	0,249
Тривалість захворювання, роки ($M\pm\sigma$)	10,4 \pm 7,92	8,29 \pm 6,05	0,209
Тривалість верифікованого АС, роки ($M\pm\sigma$)	3,76 \pm 3,99	3,42 \pm 2,59	0,681
Термін встановлення діагнозу, роки ($M\pm\sigma$)	6,69 \pm 6,67	4,96 \pm 4,98	0,216
Рентгенологічна стадія II, n (%)	5 (4,3 %)	5 (19,2%)	0,018
III, n (%)	65 (55,6 %)	13 (50,0%)	0,666
IV, n (%)	47 (40,2 %)	8 (30,8 %)	0,504
HLA B27 (позитивні) n (%)	87 (74,4 %)	26 (100 %)	0,0023
HLA B27 (негативні) n (%)	30 (25,6 %)	0 (0,0%)**	0,0023
ASDAS-ШОЕ ($M\pm\sigma$)	3,60 \pm 0,79	3,58 \pm 0,94	0,271
BASDAI ($M\pm\sigma$)	5,45 \pm 1,70	6,15 \pm 1,78	0,064
BASFI ($M\pm\sigma$)	5,04 \pm 2,22	5,60 \pm 2,83	0,228
BASMI ($M\pm\sigma$)	3,89 \pm 2,09	3,35 \pm 1,98	0,271

Примітка. * - статистично значущі відмінності між групами чоловіків та жінок, хворих на АС (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

Аналіз клінічних показників активності захворювання (ASDAS-ШОЕ та BASDAI), функціональних та метрологічних параметрів (BASFI та BASMI) також не виявив статистично значущих відмінностей між пацієнтами чоловічої та жіночої статі як за середніми величинами, так і частотою виявлення ознак. Наприклад, помірна активність за BASDAI (2,0 – 3,9) виявлялась 24 (20,5 %) чоловіків та 3 (11,5 %) жінок, висока активність (BASDAI 4,0 – 5,9) - у 39 (33,3 %) чоловіків та 8 (30,8 %) жінок, дуже висока активність (BASDAI \geq 6,0) – у 54 (46,2 %) чоловіків та 15 (57,7 %) жінок, відповідно.

Супутня патологія була виявлена у 92 (64,3 %) хворих на АС, в тому числі у 87 (74,4 %) чоловіків та 16 (61,5%) жінок (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Структура супутньої патології у хворих на АС (n=143)

Показник	Частота ознаки у хворих на АС, n (%)			p
	Загальна група, n=143 (100 %)	Чоловіки, n=117 (100%)	Жінки, n=26 (100%)	
Наявність супутньої патології	92 (64,3 %)	78 (66,7 %)	14 (53,9 %)	0,259
Артеріальна гіпертензія	54 (37,7%)	46 (39,3 %)	8 (30,8%)	0,505
Остеохондроз	34 (23,8 %)	28 (23,9 %)	6 (23,1 %)	1,000
Ожиріння I-II ступеню	13 (9,1%)	10 (8,5 %)	3 (11,5 %)	0,705
Жовчно-кам'яна хвороба	5 (3,5 %)	4 (3,4 %)	1 (3,8 %)	0,999
ГЕРХ	6 (4,2 %)	6 (5,1 %)	0 (0,0 %)	0,592
Ерозивний гастродуоденіт	8 (5,6 %)	7 (6,0 %)	1(3,8 %)	0,999
Хронічний панкреатит	3 (2,1 %)	2 (1,7 %)	1 (3,8 %)	0,455
Увеїт	5 (3,5 %)	4 (3,4 %)	1 (3,8 %)	0,999
Захворювання сечовидільної системи	6 (4,2 %)	5 (4,3 %)	1 (3,8 %)	0,999
Псоріаз	2 (1,4 %)	2 (1,7 %)	0 (0,0 %)	0,999

В структурі супутньої патології перше місце посідала артеріальна гіпертензія (37,7 %), на другому місці був остеохондроз (23,8 %), на третьому місці - абдомінальне ожиріння I-II ступеня (ІМТ 30 - 39,9 кг/м²). За результатами вивчення медичної документації у 22 (15,4 %) хворих виявлялись захворювання шлунково-кишкового тракту, у тому числі у 3,5 % осіб - жовчно-кам'яна хвороба, у 4,2% - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), у 5,6 % - ерозивний гастродуоденіт. Захворювання сечовидільної системи виявлені у 4,2 %, увеїт – у 3,5 %, псоріаз – у 1,4 % пацієнтів. У хворих на АС не виявлено статистично значущих відмінностей за структурою супутньої патології залежно від статі.

Відповідно до завдань дослідження було обстежено 35 осіб віком від 23 до 60 років, в тому числі 28 (80,0 %) чоловіків та 7 (20,0%) жінок, які склали контрольну групу (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Порівняльна характеристика групи хворих на АС та контрольної групи

Показник	Розподільча ознака	Контрольна група, n=35	Хворі на АС, n=143	p
Стать	чоловіки, n (%)	28 (80,0 %)	117 (81,8 %)	0,810
	жінки, n (%)	7 (20,0 %)	26 (18,2 %)	0,810
Вік	середній вік, роки (M±σ)	42,3±9,18	42,1±11,3	0,803
	< 25 років, n (%)	3 (8,6 %)	9 (6,3 %)	0,706
	25-44 років, n (%)	18 (51,4 %)	73 (51,0 %)	0,999
	45-59 років, n (%)	12 (34,3 %)	52 (36,4 %)	0,275
	60 років і більше, n (%)	2 (5,7 %)	9 (6,3 %)	1,000
Супутні стани	ІМТ (M±σ)	26,6±3,44	26,2±3,03	0,593
	Ожиріння, n (%)	3 (8,6 %)	13 (9,1%)	1,000
	Артеріальна гіпертензія, n (%)	11 (31,4 %)	54 (37,7%)	0,559
	Хвороби ШКТ, n (%)	5 (14,3%)	22 (15,4 %)	1,000
	Остеохондроз, n (%)	7 (20,0 %)	33 (23,1 %)	0,822
	Хвороби сечовидільної системи, n (%)	1 (2,9 %)	6 (4,2 %)	1,000

В контрольну групу включались особи за умов відсутності АС та інших ревматологічних захворювань, хронічного больового синдрому упродовж останніх 3-х місяців, будь-яких скарг з боку внутрішніх органів на момент обстеження, патологічних змін при фізикальному обстеженні, будь-яких важких та декомпенсованих станів. З метою виключення органічної патології (згідно критеріїв невключення у дослідження) особам контрольної групи проводили інструментальне (ЕКГ, флюорографія органів грудної клітки) і загально-лабораторне дослідження (загальний аналіз крові та сечі, креатинін, глюкоза крові). Особи групи контролю були проінформовані щодо мети дослідження і надали письму згоду на участь у ньому. Група контролю та група хворих на АС були репрезентативними за віком та статтю, антропометричними параметрами, частотою супутньої патології.

2.4 Схеми фармакотерапії та критерії оцінки ефективності лікування хворих на анкілозивний спондилоартрит

Всі хворі на АС отримували лікування відповідно наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)». Стандартне медикаментозне лікування включало: 1) прийом будь-якого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) у стабільній дозі, яка не змінювалась упродовж останніх 2-х тижнів до включення у дослідження; 2) хворобомодифікуючий засіб (метотрексат або сульфасалазин) не менш ніж 12 тижнів до включення у дослідження та щонайменше 4 останні тижні у стабільній дозі. Сульфасалазин застосовувався перорально у добовій дозі 2 мг (таблетки по 500 мг, 2 таблетки 2 рази на добу) у пацієнтів з периферичним ураженням суглобів. Метотрексат застосовувався перорально у дозі > 10 мг 1 раз на тиждень у комбінації з фолієвою кислотою (у дозі 5 мг 1 раз на тиждень через 48 годин після прийому метотрексату).

У відкрите контрольоване 12-тижневе дослідження було включено 106 хворих на АС (середній вік $44,1 \pm 10,5$ років, 80% чоловіків), в тому числі 49 хворих із супутньою ФМ. Хворі були розподілені на 3 групи: до першої групи увійшло 57 пацієнтів з АС без ФМ, до другої та третьої груп - 27 та 22 хворих на АС із супутньою ФМ. Пацієнти першої та другої групи отримували стандартну схему лікування, пацієнтам третьої групи призначали модифіковану схему лікування із включенням антидепресанту дулоксетину (γ S)-N-Метил- γ -(1-нафтілокси)-2-тіофенпропанаміну (Симода, Балканфарма-Дупниця АД для «Фармліга, ЗАТ», Болгарія/Литовська Республіка), що є інгібітором зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну [<https://compendium.com.ua/uk/akt/68/83287/duloxetine/>]. Препарат призначали перорально у дозі 30 мг на добу протягом 1-го тижня за наступним переходом на 60 мг на добу з 2-го по 12-й тиждень.

Ефективність лікування АС оцінювали згідно рекомендацій Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), визначали кількість респондерів та нереспондерів за ASAS20, ASAS40, ASAS парціальна (часткова) ремісія, ASAS 5/6 [146]. Респондерами ASAS20 вважали пацієнтів, у яких відмічалось покращення $> 20\%$ та > 1 одиниці принаймні в 3-х доменах з 4-х наступних: загальна оцінка захворювання пацієнтом (BAS-G), біль (ВАШ / ЧРШ), функція (середнє значення за BASFI), запалення (середнє значення п.5 та п.6 за BASDAI) та відсутність погіршення $> 20\%$ та > 1 одиниці в домені, що залишився. Респондерами ASAS40 вважали пацієнтів, які мали покращення на $> 40\%$ та > 2 одиниць щонайменше в 3-х доменах з 4-х та відсутність погіршення в домені, що залишився. Про наявність часткової ремісії за критеріями ASAS свідчила оцінка не більше 2 одиниць по кожному з 4 доменів. Критерії покращення ASAS 5/6 враховували, крім обов'язкових 4 доменів, рівень СРБ та рухливість хребта (бокове згинання хребта за BASMI). Про досягнення ASAS 5/6 свідчило покращення $> 20\%$ у, як мінімум, 5 доменах з 6. У хворих на АС з коморбідною ФМ також оцінювали динаміку наступних показників: кількість специфічних ЧТ,

складові полісимптомної шкали дистресу (відповідно до критеріїв ACR 1990 р. та 2016 р.).

Резюме. Обрані критерії включення та невключення у дослідження, клінічні інструменти для оцінки стану хворих на АС, скринінгу та діагностики ФМ, оцінки функціонального стану та показників якості життя, клініко-лабораторні методи дослідження в цілому відповідають завданням роботи і дозволяють встановити особливості перебігу АС та оцінити ефективність різних схем лікування пацієнтів.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [21, 23, 26, 27, 28, 225].

РОЗДІЛ 3

АДАПТАЦІЯ ТА ВАЛІДИЗАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ ВЕРСІЇ
ОПИТУВАЛЬНИКІВ ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL
FACTORS ТА FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL (FiRST)

Верифікація діагнозу АС залишається складною проблемою сучасної ревматології. У переважної більшості пацієнтів захворювання виявляється на пізніх стадіях, з незворотними змінами клубово-кульшових суглобів та осьового скелету, суттєвими функціональними обмеженнями, що асоціюються з виразним больовим синдромом. Слід брати до уваги той факт, що клінічні прояви АС, особливо больовий синдром, можуть істотно модифікуватись за наявності такого супутнього стану як ФМ. Поширеність ФМ у популяції коливається в межах 4,3- 4,7% [61], однак у пацієнтів з ревматологічним захворюваннями цей показник є істотно вищим і, за окремими даними, у хворих на АС може сягати 12,6 - 28,5% [38, 39, 61]. Діагностика ФМ у ревматологічних хворих є особливо складною, адже специфічних лабораторних та інструментальних маркерів досі не існує. Пошук простих та надійних інструментів для клінічного скринінгу ФМ у хворих на АС набуває все більшої актуальності.

Одним із специфічних інструментів для оцінки стану здоров'я у хворих на АС є опитувальник ASAS Health Index and Environmental Factors (ASAS HI/EF), який у 2010 році було запропоновано групою авторів [137, 138]. ASAS HI/EF призначений для мультифакторіальної клінічної оцінки здоров'я хворих на АС, але його ефективність за умов коморбідності з ФМ потребує більш детального вивчення. До простих валідних інструментів швидкого скринінгу ФМ належить опитувальник FiRST (The Fibromyalgia Rapid Screening Tool), розроблений у 2010 році S. Perrot та D. Bouhassira [196], але діагностична цінність даного опитувальника у пацієнтів з АС остаточно не з'ясована. Слід зауважити, що ASAS HI/EF та FiRST перекладені багатьма мовами та успішно використовуються у різних країнах, проте в Україні

досвід використання цих інструментів був відсутній, а україномовних версій не існувало. Завданнями даного розділу роботи було провести крос-культуральну адаптацію опитувальників ASAS Health Index And Environmental Factors та Fibromyalgia Rapid Screening Tool та валідизувати їх україномовні версії (ASAS HI/EF Ukraine /Ukrainian, FiRST Ukraine /Ukrainian) у хворих на АС та ФМ.

3.1 Адаптація та валідизація україномовної версії опитувальника ASAS Health Index and Environmental Factors (ASAS HI/EF)

Оригінальна версія ASAS HI/EF була розроблена англійською мовою у 2010 році [138]. На сайті правовласника – Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) (<https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asas-health-index>) даний опитувальник був представлений ще 23 мовами, за винятком української мови. У 2016 році за письмовим дозволом автора опитувальника U. Kiltz було проведено крос-культуральну адаптацію та валідизацію україномовної версії опитувальника ASAS HI/EF (Ukraine /Ukrainian) [21]. На сьогодні опитувальник ASAS HI доступний 35 мовами, а додаток ASAS EF – 22 мовами.

Процедура крос-культуральної адаптації проведена згідно основних положень «Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures» [48], в подальшому україномовна версія опитувальника ASAS HI/EF була надіслана правовласнику. До робочої групи були залучені фахівці в галузі охорони здоров'я, незалежні перекладачі, перекладачі з рідною мовою англійською та методист-філолог.

Процедура складалась з 5 етапів:

- 1) переклад оригінальної (англомовної) версії ASAS HI/EF на українську мову (2 незалежних перекладача – інформований та «засліплений» щодо мети);
- 2) створення синтезованої україномовної версії опитувальника;
- 3) зворотній переклад україномовної версії на мову оригіналу

(2 перекладача – носії англійської мови, «засліплені» щодо оригінальної версії ASAS HI/EF); 4) фахова експертиза матеріалів дослідження (оригінального опитувальника, перекладів на українську мову, синтезованої версії перекладу, зворотних перекладів разом з відповідними письмовими звітами) за семантичною, ідіоматичною, емпіричною та концептуальною еквівалентністю для створення префінальної версії опитувальника; 5) тестування префінальної версії опитувальника ASAS HI/EF в україномовній групі хворих на АС з урахуванням віку, статі, тривалості захворювання і рівня освіти (після заповнення україномовної версії ASAS HI/EF кожне запитання обговорювалось з пацієнтом з метою перевірки зрозумілості пунктів опитувальника та виявлення проблем щодо його заповнення).

Опитувальник ASAS HI/EF складається з 17 запитань, які оцінюють такі категорії як біль, емоційну сферу, сон, сексуальні функції, мобільність, самообслуговування, участь у суспільному житті та працездатність (ASAS HI/); а також додатку, який містить 9 запитань, що дозволяє визначити вплив зовнішніх факторів на стан здоров'я (ASAS EF). З метою оцінки зрозумілості опитувальника різними верствами населення у дослідження залучались пацієнти різного віку та статі, з різним соціальним статусом та рівнем освіти.

У тестуванні префінальної версії опитувальника взяли участь 44 хворих на АС із середнім віком $40,1 \pm 11,4$ років та середньою тривалістю захворювання $4,57 \pm 3,95$ роки (табл. 3.1). Серед включених у дослідження хворих було 33 (75%) чоловіків та 11 (25%) жінок. Віковий розподіл засвідчив, що переважали особи молодого віку (до 45 років) – їх частка становила 65,9 %, в той час як частка осіб старших 60 років склала 6,8 %. Тривалість захворювання коливалась від 0,5 до 17 років, однак у групі переважали пацієнти з тривалістю АС до 5 років – їх частка становила 56,8 %, в той час як частка пацієнтів з тривалістю АС понад 10 років була незначною (6,81%). У даній групі працюючі особи склали 52,3 %, серед яких 19 осіб (43,2%) працювали повний робочий день, 2 особи (4,5%) - неповний робочий день та 2 (4,5%) особи працювали домогосподарками. Не працювало

21 (47,7 %) осіб, в тому числі у зв'язку із непрацездатністю за станом здоров'я та за віком - 10 (22,7%) осіб, 7 (16%) пацієнтів були студентами, 4 (9%) осіб - безробітними. Таким чином, у сформованій групі були представлені різні верстви населення.

Таблиця 3.1

Клініко-демографічна характеристика хворих на АС (n=44)

Показник	Розподільча ознака	Хворі з АС, n=44
Стать	чоловіки, n (%)	33 (75%)
	жінки, n (%)	11 (25%)
Вік, роки	M±σ	40,1±11,4
	< 25 років, n (%)	4 (9,1%)
	25-44 років, n (%)	25 (56,8%)
	45-59 років, n (%)	12 (27,3%)
	≥ 60 років, n (%)	3 (6,8%)
Тривалість АС, роки	M±σ	4,57±3,95
	< 5 років, n (%)	25 (56,8%)
	5 - 10 років, n (%)	16 (36,3%)
	> 10 років, n (%)	3 (6,81%)
Соціальний статус, n (%)	Працює повний робочий день	19 (43,2 %)
	Працює неповний робочий день	2 (4,5%)
	Домогосподарка	2 (4,5%)
	Непрацездатність за станом здоров'я або віком	10 (22,7%)
	Безробітні	4 (9%)
	Студенти	7 (16%)

Всі пацієнти самостійно заповнювали анкету ASAS HI/EF, неоднозначних, незрозумілих та некоректних запитань в опитувальнику не було відзначено жодною особою. На заповнення опитувальника пацієнти витрачали в середньому 149,1±29,1 с, в тому числі на заповнення 17 пунктів ASAS HI затрачалось 86,1 ±18,6 с, 9 пунктів ASAS EF – 63,0 ± 12,7 с. Більш

детальний аналіз тривалості заповнення опитувальника ASAS HI/EF різними категоріями хворих наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Час, що витрачався на заповнення ASAS HI/EF, хворими на АС (n = 44)

Характеристика	Розподільча ознака	Час заповнення опитувальника, с	
		ASAS HI	ASAS EF
Хворі на АС	Загальна група (n=44)	86,1 ±18,6	63,0 ± 12,7
Стать	Чоловіки (n =33)	85,2 ±18,2	62,8 ±11,8
	Жінки (n = 11)	89,0 ±20,3	63,5 ±15,8
Вік	< 45 років (n = 29)	81,1 ±19,6	61,6 ±13,6
	≥ 45 років (n = 15)	95,8 ±11,7 *	65,9 ±10,7
Соціальний статус	Працюючі (n = 23)	84,1 ±17,6	63,9 ±13,8
	Непрацездатні та непрацюючі (n = 14)	92,3 ±16,7	64,1 ±11,3
	Студенти (n = 7)	80,3 ±24,0	58,0 ±11,9

Примітка. Статистично значущі відмінності * - $p < 0,05$.

Слід відзначити, що не виявлено статистично значущих гендерних відмінностей щодо часу заповнення ASAS HI/EF. Виявилось, що пацієнти старші 45 років витрачали більше часу на заповнення основної частини опитувальника ASAS HI (на 18,1%, $p < 0,05$), ніж пацієнти молодого віку (до 45 років), хоча щодо часу заповнення додатку ASAS EF статистично значущих відмінностей не встановлено. Аналіз часу заповнення опитувальника залежно від соціального статусу пацієнтів засвідчив, що на заповнення основної частини непрацюючі особи витрачали більше часу, ніж студенти та працюючі особи, але відмінності не виявились статистично значущими. Отже, префінальна україномовна версія ASAS HI/EF була зрозумілою всім пацієнтам незалежно від їх соціального статусу.

На наступному етапі ми проаналізували клінічні особливості хворих на АС та співставили з результатами анкетування за ASAS HI/EF (табл. 3.3). Серед опитаних хворих на АС переважали особи із високою та дуже високою

активністю захворювання: BASDAI ≥ 4 бали виявлявся у 34 (77,3%) осіб, в тому числі у 38,7 % осіб BASDAI перевищував 6 балів.

Таблиця 3.3

Показники активності, функціонального статусу та значення ASAS HI/EF у хворих на АС (n=44)

Показник	Розподільча ознака	Хворі з АС, n=44
BASDAI	$M \pm \sigma$	5,43 \pm 1,71
	< 2,0, n (%)	0 (0,0%)
	2,0 – 3,9, n (%)	10 (22,7%)
	4,0 – 5,9, n (%)	17 (38,6%)
	6,0 – 7,0, n (%)	8 (18,2 %)
	> 7,0, n (%)	9 (20,5%)
BASFI	$M \pm \sigma$	3,08 \pm 1,5
	< 2,0, n (%)	12 (27,3 %)
	2,0 – 3,9, n (%)	19 (43,2 %)
	$\geq 4,0$, n (%)	13 (29,5%)
BASMI	$M \pm \sigma$	3,82 \pm 2,0
	< 4,0, n (%)	18 (40,9%)
	$\geq 4,0$, n (%)	26 (59,1 %)
ASAS HI	$M \pm \sigma$	6,00 \pm 2,10
	< 4,0, n (%)	4 (9,1 %)
	4,0 – 6,0, n (%)	24 (54,5 %)
	> 6,0, n (%)	16 (36,4 %)
ASAS EF	$M \pm \sigma$	3,23 \pm 1,08
	< 4,0, n (%)	24 (54,5 %)
	4,0 – 6,0, n (%)	20 (45,5 %)
	> 6,0, n (%)	0 (0,0%)
ASAS (HI+EF)	$M \pm \sigma$	9,32 \pm 3,92

Аналіз індексів BASFI та BASMI засвідчив високу частоту важких порушень функціонального статусу у пацієнтів з АС: було виявлено 32 (72,7 %) осіб з BASFI ≥ 2 балів та 26 (59,1 %) осіб з BASMI ≥ 4 балів.

Встановлено, що у обстежених пацієнтів показник ASAS HI коливався від 2 до 11 балів (min – max) і в середньому становив $6,00 \pm 2,10$ бали, в той час як показник ASAS EF коливався від 1 до 5 балів і в середньому склав $3,23 \pm 1,08$ бали. За цих умов сумарний індекс ASAS HI + EF склав $9,32 \pm 3,92$ бали.

При співставленні показників індексу ASAS HI/EF з показниками активності захворювання за BASDAI були виявлені статистично значущі відмінності. Так, у пацієнтів з низькою активністю захворювання (BASDAI < 4,0) середні значення індексу ASAS HI становили $3,70 \pm 1,25$, у пацієнтів з високою активністю (BASDAI 4,0 - 5,9) – $5,47 \pm 1,01$, а у пацієнтів з дуже високою активністю (BASDAI > 6,0) – $7,88 \pm 1,62$ бали, відповідно (рис. 3.1).

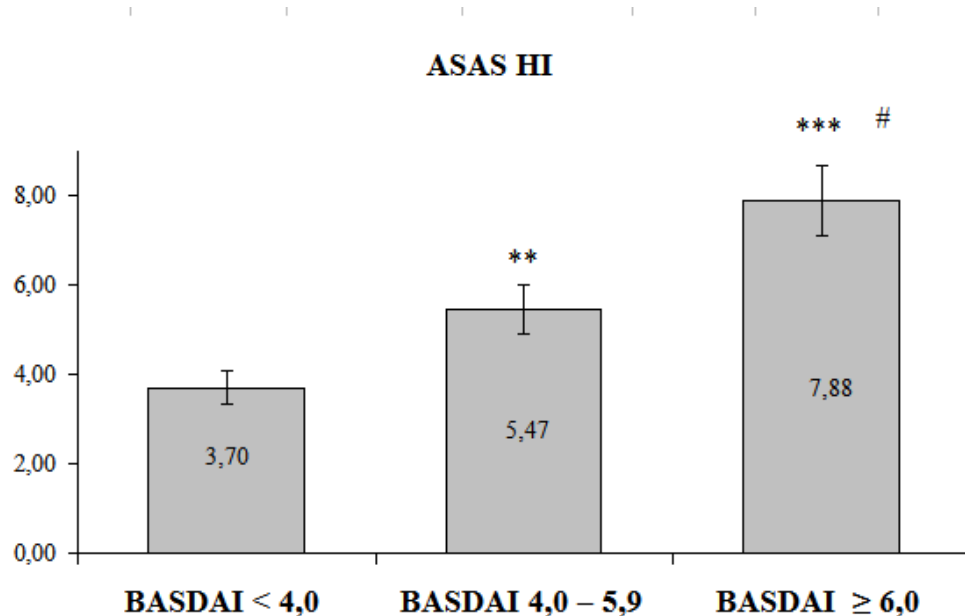


Рис. 3.1 Значення ASAS HI у хворих на АС залежно від активності захворювання за BASDAI ($M \pm \sigma$). ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – відносно «BASDAI < 4,0», # - $p < 0,05$ – відносно «BASDAI 4,0 - 5,9».

Таким чином, у хворих з високою та дуже високою активністю АС показники ASAS HI були статистично значуще вищими на 47,8 % та 112,9 %, ніж у пацієнтів з низькою активністю захворювання. Аналогічні закономірності були виявлені і при аналізі показника ASAS EF залежно від активності АС за BASDAI (рис. 3.2). У пацієнтів з низькою активністю АС показник ASAS EF становив $2,00 \pm 0,94$ бали, а у пацієнтів з високою та дуже високою активністю

захворювання - $3,29 \pm 0,69$ та $3,88 \pm 0,86$, що було статистично значуще вищим на 64,5 % та 94,0 %, відповідно, ніж у попередній групі.

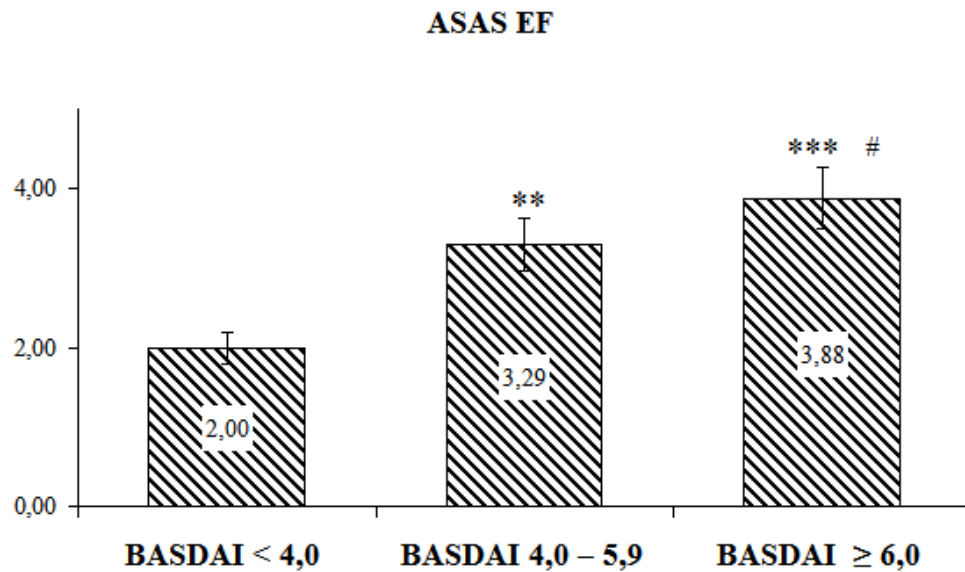


Рис. 3.2 Значення ASAS EF у хворих на АС залежно від активності захворювання за BASDAI ($M \pm \sigma$). ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – відносно «BASDAI < 4,0», # - $p < 0,05$ – відносно «BASDAI 4,0 - 5,9».

Кореляційний аналіз засвідчив наявність статистично значущих прямих зв'язків між індексом ASAS HI/EF та показниками активності захворювання та функціонального стану пацієнтів з АС (табл. 3.4). Встановлено, що між показниками ASAS HI та ASAS EF та віком виявляється достовірний прямий зв'язок середньої сили, але не виявлено статистично значущих асоціацій з тривалістю захворювання та статтю. Статистично значущі сильні зв'язки були засвідчені між показниками ASAS HI, ASAS EF та індексом BASDAI ($r = 0,85$ та $0,75$, $p < 0,001$), зв'язки середньої сили – з індексом BASFI ($r = 0,54$ та $0,45$, $p < 0,01$). Статистично значущий зв'язок реєструвався між індексом BASMI та ASAS HI ($r = 0,39$, $p < 0,01$), хоча зв'язок BASMI з ASAS EF був слабким і не мав статистичної значущості.

Зв'язок ASAS HI/EF з клініко-демографічними показниками у хворих на АС
(n=44)

Характеристики	Коефіцієнти кореляції (r_{Spearman})	
	ASAS HI	ASAS EF
Стать	0,101	0,074
Вік	0,310**	0,268*
Тривалість захворювання	0,045	0,144
BASDAI	0,853***	0,745***
BASMI	0,390**	0,148
BASFI	0,544**	0,452**

Примітка. Статистично значущі коефіцієнти кореляції (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

Таким чином, префінальна україномовна версія опитувальника ASAS HI/EF продемонструвала високий рівень валідності як інструмента для оцінки стану пацієнтів з АС. На наступному етапі була проведена оцінка надійності україномовної версії опитувальника ASAS HI and EF. Хворі на АС через 7 днів після першого опитування (тест) взяли участь у повторному опитуванні (ретест), фінальні результати тесту / ретесту були співставлені та проведений кореляційний аналіз.

Встановлено, що україномовна версія опитувальника ASAS Health Index and Environmental Factors має достатній рівень надійності (табл. 3.5). Оцінка фінальних показників ASAS HI/EF, отриманих при першому опитуванні (тест) та другому опитуванні (ретест через 7 днів), засвідчила відсутність статистично значущих розбіжностей за середніми значеннями тест/ ретест для Health Index (ASAS HI) та Environmental factors (ASAS EF). Зокрема, сумарний показник ASAS HI та ASAS EF для першого визначення склав $9,32 \pm 3,92$, та другого $9,44 \pm 3,73$, відповідно. Кореляційний аналіз підтвердив статистично значущий сильний зв'язок між показниками тест/ ретест для опитувальника ASAS HI та додатку ASAS EF ($r > 0,9$, $p < 0,001$).

Показники надійності ASAS HI/EF у хворих на АС (n=44)

Показники	Перше визначення (тест)	Друге визначення (ретест)	p тест/ретест	Кореляція тест/ретест	
	M±σ	M±σ		r	p
ASAS HI	6,00 ± 2,10	6,07 ± 2,21	> 0,5	0,95	< 0,001
ASAS EF	3,23 ± 1,08	3,15±0,96	> 0,5	0,91	< 0,001
ASAS HI +EF	9,32±3,92	9,44±3,73	> 0,5	0,96	< 0,001

Таким чином, україномовна версія опитувальника ASAS Health Index and Environmental Factors (ASAS HI and EF) виявила достатній рівень надійності та валідності і була обрана для подальшої оцінки стану основної групи хворих на АС, котрі взяли участь у дисертаційному дослідженні.

3.2 Адаптація та валідація україномовної версії опитувальника Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST)

Оригінальна версія Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) була розроблена англійською мовою S. Perrot та D. Bouhassira у 2010 році [196]. На сайті правовласника MAPI Research Trust даний опитувальний був представлений багатьма мовами світу, однак україномовної версії не існувало. Оскільки всі права на FiRST належать MAPI Research Trust (контактна інформація: Mapi Research Trust, Ліон, Франція. E-mail: PROinformation@mapi-trust.org, Internet: www.proqolid.org), нами отримано відповідні дозволи на переклад та валідацію опитувальника в Україні, а також на його використання. У 2016 році було проведено крос-культуральну адаптацію та валідацію україномовної версії опитувальника FiRST (Ukraine /Ukrainian) [26] згідно пропозицій Mapi Research Trust та рекомендацій «Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures» [48], як було описано вище. Після останнього етапу було підготовлено

фінальну україномовну версію FiRST, яка була затверджена MAPI Research Trust, для подальшого використання в українській популяції.

Опитувальник FiRST включає 6 закритих запитань, що вимагають відповідей “так” або “ні” і охоплюють найпоширеніші клінічні ознаки ФМ: поширеність болю (п. 1), втому (п. 2), характеристики болю (п. 3), невольові аномальні відчуття (п. 4), функціональні соматичні симптоми (п. 5), проблеми зі сном та когнітивні порушення (п. 6). Кожна відповідь “Так” оцінюється в 1 бал та відповідь “Ні” в 0 балів, а загальна оцінка обчислюється як сума балів; показник відсічення - ≥ 5 , що дозволяє запідозрити ФМ. Анкети з відсутніми даними або неоднозначні відповіді, для яких оцінка не може бути визначена, не були враховані для розрахунку показників ефективності. Після заповнення опитувальника, кожне запитання було обговорено з пацієнтом, щоб перевірити, чи всі елементи були повністю зрозумілі й оцінити, чи були у пацієнтів проблеми з його заповненням. Розуміння було визначено шляхом особистих інтерв'ю.

У тестуванні префінальної версії опитувальника взяли участь 52 хворих на АС, в тому числі 38 (73,1%) чоловіків та 14 (26,9 %) жінок, середнім віком $40,7 \pm 11,69$ років, середньою тривалістю захворювання $4,18 \pm 3,33$ років (табл. 3.6). Серед обстежених переважали особи віком до 45 років (65,7 %), частка осіб старших 60 років склала 5,8 %. Тривалість захворювання коливалась від 6 місяців до 13 років, при цьому у групі переважали особи з тривалістю АС до 5 років (56,6 %). Серед 52 хворих на АС були працюючими 37 (71,2%) осіб, 2 (3,8%) особи були домогосподарками, не працювали 13 осіб (25,0%), з них 8 осіб (15,4%) – у зв'язку з непрацездатністю за станом здоров'я або віком. Всі пацієнти самостійно заповнювали анкету FiRST, неоднозначних, незрозумілих та некоректних запитань в опитувальнику не відзначали. Середній час заповнення опитувальника FiRST становив $59,4 \pm 6,20$ с. Зауважимо, що статистично значущих відмінностей щодо затраченого часу на заповнення опитувальника залежно від віку, статі та соціального статусу не виявлено.

Таблиця 3.6

Клініко-демографічна характеристика хворих на АС (n=52)

Показник	Розподільча ознака	Хворі з АС, n=52
Стать	чоловіки, n (%)	38 (73,1%)
	жінки, n (%)	11 (26,9%)
Вік, роки	M±σ	40,7±11,69
	< 25 років, n (%)	6 (11,5 %)
	25-44 років, n (%)	23 (44,2 %)
	45-59 років, n (%)	20 (38,5 %)
	≥ 60 років, n (%)	3 (5,8%)
Тривалість АС, роки	M±σ	4,18±3,33
	< 5 років, n (%)	31 (59,6 %)
	5 - 10 років, n (%)	19 (36,6%)
	> 10 років, n (%)	2 (3,8 %)
Соціальний статус	Працює повний робочий день, n (%)	34 (65,4%)
	Працює неповний робочий день, n (%)	3 (5,8 %)
	Домогосподарка, n (%)	2 (3,8%)
	Непрацездатність за станом здоров'я або віком, n (%)	8 (15,4%)
	Безробітні, n (%)	3 (5,8%)
	Студенти, n (%)	2 (3,8%)
Середній час заповнення FiRST, с (M±σ)		59,4±6,20

Серед обстежених переважали пацієнтів з високою та дуже високою активністю АС (табл. 3.7): помірна активність захворювання (BASDAI 2,0 – 4,0) виявлена у 10 (19,2 %) осіб, висока та дуже висока активність (BASDAI 4,0 – 7,0) – у 29 (55,8%) осіб, у 13 (25,0 %) осіб BASDAI був вищим 7,0 балів.

Таблиця 3.7

Показники активності, функціонального статусу, маркери ФМ та значення FiRST у хворих на АС (n=52)

Показник	Розподільча ознака	Хворі з АС, n=52
----------	--------------------	------------------

BASDAI	$M \pm \sigma$	5,64±1,73
	< 2,0, n (%)	0 (0,0%)
	2,0 – 3,9, n (%)	10 (19,2 %)
	4,0 – 5,9, n (%)	18 (34,6 %)
	6,0 – 7,0, n (%)	11 (21,2 %)
	> 7,0, n (%)	13 (25,0 %)
BASFI	$M \pm \sigma$	5,37 ± 2,51
	< 2,0, n (%)	8 (15,4 %)
	2,0 – 3,9, n (%)	7 (13,5 %)
	≥ 4,0, n (%)	37 (71,2%)
BASMI	$M \pm \sigma$	3,79 ± 2,05
	< 4,0, n (%)	24 (46,2 %)
	≥ 4,0, n (%)	28 (53,8 %)
ASQoL	$M \pm \sigma$	9,42±4,20
FiRST	$M \pm \sigma$	3,92±1,5
	FiRST ≥ 5, n (%)	25 (48%)
Шкала фіброміалгічності (mACR2010)	$M \pm \sigma$	12,0±4,60
	≥ 13, n (%)	23 (44,2 %)
Кількість чутливих точок (ACR1990)	$M \pm \sigma$	6,98±3,99
	ЧТ ≥ 11, n (%)	12 (23,1 %)

Показники BASFI та BASMI засвідчили високу частоту важких функціональних порушень у обстежених пацієнтів з АС: було виявлено 37 (71,2 %) осіб з функціональним індексом BASFI ≥ 4 балів та 28 (53,8 %) осіб з метрологічним індексом BASMI ≥ 4 балів. Показник ASQoL становив 9,42±4,20 бали, що відповідало помірному зниженню якості життя за під впливом захворювання.

У 25 (48%) хворих на АС були виявлені значення FiRST ≥ 5, що свідчить про ймовірну наявність ФМ. Діагноз ФМ за критеріями mACR 2010 було підтверджено у 23 (44,2 %) осіб, в тому числі було виявлено 12 (23,1%) осіб з кількістю характерних чутливих точок (ЧТ ≥ 11). Серед

пацієнтів з позитивними критеріями mACR 2010 лише у 1 особи значення FiRST виявились менше 5. У 2 пацієнтів з FiRST ≥ 5 виявлялись позитивні специфічні чутливі точки (ЧТ ≥ 11) за критеріями ACR 1990, але показники шкали фіброміалгії за критеріями mACR 2010 були нижчими 13.

Кореляційний аналіз (табл. 3.8) підтвердив сильний прямий зв'язок між показником FiRST та шкалою фіброміалгії ($r=0,718$, $p < 0,001$), прямі кореляційні зв'язки середньої сили FiRST зі шкалою важкості симптомів ($r=0,559$, $p < 0,01$) та з індексом поширеності болю ($r = 0,657$, $p < 0,001$).

Таблиця 3.8

Зв'язок FiRST з клініко-демографічними параметрами у хворих на АС (n=52)

Характеристики	Коефіцієнти кореляції (r) FiRST	p
Кількість чутливих точок (ACR 1990)	0,673	<0,001
Шкала важкості симптомів	0,559	<0,001
Індекс поширеності болю	0,657	<0,001
Шкала фіброміалгії (mACR 2010)	0,718	<0,001
BASDAI	0,446	<0,01
BASMI	0,460	<0,01
BASFI	0,632	<0,001
ASQoL	0,700	<0,001
Стать	0,121	> 0,05
Вік	0,431	<0,001

Виявлені також прямі кореляційні зв'язки середньої сили між FiRST та показниками активності АС – BASDAI та BASMI ($r= 0,44-0,46$, $p < 0,01$) і зв'язок більшої сили з показниками BASFI та ASQoL ($r = 0,63$ та $0,70$, $p < 0,001$). Встановлено статистично значущий зв'язок між FiRST та віком хворих ($r = 0,43$, $p < 0,01$), але зі статтю зв'язку не виявлено.

Виявилось, що україномовна версія FiRST має достатній рівень надійності (табл. 3.5). Оцінка фінальних показників FiRST, отриманих при першому опитуванні (тест) та другому опитуванні (ретест через 7 днів),

засвідчила відсутність статистично значущих розбіжностей за середніми значеннями тест/ ретест. Засвідчено статистично значущий сильний зв'язок між показниками тест/ ретест для опитувальника FiRST ($r > 0,9$, $p < 0,001$).

Таблиця 3.5

Показники надійності FiRST у хворих на АС (n=52)

Показник	Перше визначення (тест)	Друге визначення (ретест)	p тест/ретест	Кореляція тест/ретест	
	M±σ	M±σ		r	p
FiRST	3,92±1,48	3,88±1,45	> 0,5	0,982	< 0,001
FiRST ≥ 5, n (%)	25 (48%)	24 (46,2%)	> 0,5		

З метою оцінки діагностичної цінності україномовної версії FiRST для скринінгу ФМ у хворих на АС був проведений ROC-аналіз. Результати ROC-аналізу засвідчили високу інформативність шкали FiRST (рис. 3.3). Найбільша діагностична цінність щодо коморбідної ФМ у пацієнтів з АС виявилась у показника FiRST із точкою відсікання $\geq 4,5$, з чутливістю 91,3% та специфічністю 86,2 %. Здатність FiRST розрізняти ФМ і не-ФМ осіб серед пацієнтів з АС була високонадійною - площа під ROC-кривою FiRST (AUC) становила 0,86 (стандартна похибка 0,042, $p < 0,001$).

Слід відзначити, що у пацієнтів з дуже високою активністю АС за BASDAI ($\geq 6,0$) середні значення FiRST виявились статистично значуще вищими (на 48,4%), ніж у пацієнтів з помірною активністю захворювання (рис. 3.4).

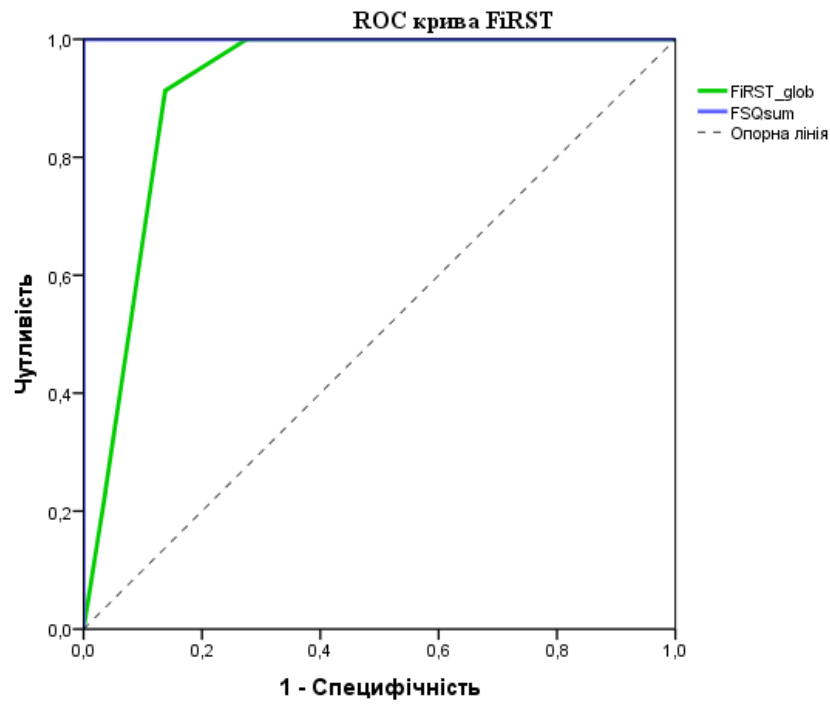


Рис. 3.3 ROC-крива FiRST у пацієнтів з АС (n=52).

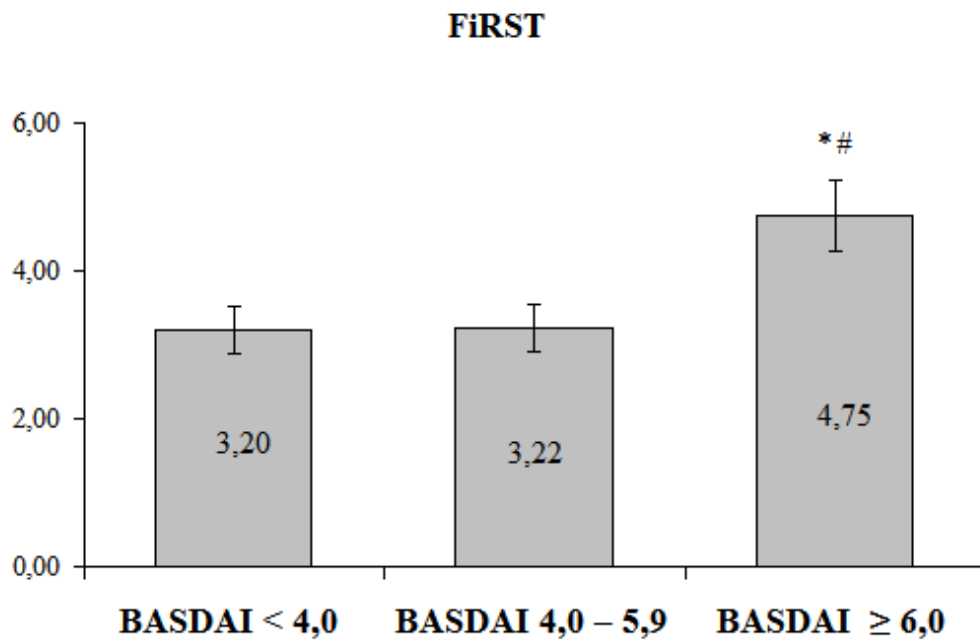


Рис. 3.4 Значення FiRST у хворих на АС залежно від активності захворювання за BASDAI ($M \pm \sigma$). * - $p < 0,05$ відносно «BASDAI < 4,0», # - $p < 0,05$ – відносно «BASDAI 4,0 - 5,9».

Отже, опитувальник FiRST виявляється надійним інструментом для скринінгу ФМ у пацієнтів з АС, в тому числі за умов високої та дуже високої активності захворювання.

Резюме. Таким чином, вперше в Україні була проведена крос-культуральна адаптація та валідація опитувальників ASAS HI and EF та FiRST. Україномовна версія опитувальника ASAS Health Index and Environmental Factors (ASAS HI and EF) має достатній рівень надійності та валідності для подальшого використання в клінічній практиці та з науковою метою у хворих на АС. Опитувальник ASAS HI та додаток ASAS EF статистично значуще корелюють із віком, BASDAI, BASMI, BASFI, проте виявився несуттєвим зв'язок з тривалістю захворювання та гендерними особливостями хворих на АС. Україномовна версія опитувальника швидкого скринінгу фіброміалгії Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) засвідчила достатній рівень надійності та валідності, статистично значуще корелює з маркерами ФМ за критеріями mACR2010, що дозволяє використовувати її в клінічній практиці та з науковою метою у хворих на АС. Фінальна версія FiRST (Ukraine /Ukrainian ID 109928) представлена на сайті MAPI Research Trust (<https://eprovide.mapi-trust.org>).

Слід зауважити, що на етапі крос-культуральної адаптації опитувальників у дослідженні взяли участь невеликі групи пацієнтів. Цілком очевидно, що клініко-патогенетичний зв'язок між АС та ФМ потребує більш детального вивчення із залученням більшої когорти пацієнтів, що буде висвітлено у наступних розділах дисертаційної роботи.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [21, 26].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АНКІЛОЗИВНОГО СПОНДИЛІТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ

Незважаючи на низку наукових робіт, присвячених виявленню специфічних біологічних маркерів ФМ, до сьогодні їх не було встановлено. За відсутності специфічних біохімічних чи морфологічних субстратів ФМ, її діагностика ґрунтується на наявності дифузного больового синдрому та 11 з 18 ЧТ (ACR 1990) [263], або ж на модифікованих діагностичних критеріях (mACR 2010) [259], які передбачають оцінку індексу поширеності болю (WPI) та шкали важкості симптомів (SSS). Однак ці критерії важко застосувати у повсякденній практиці, оскільки вони потребують професійного спеціалізованого ревматологічного обстеження і навіть за цих умов вирізняються значною міжіндивідуальною варіабельністю [200]. Більше того, наявність у хворих на АС ентезитів суттєво ускладнює використання критеріїв АCR1990, оскільки локалізація ентезитів накладається на локалізацію специфічних ЧТ. У 2016 році в критерії mACR 2010 були внесені окремі уточнення (2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria) щодо оцінки фінального значення WPI та SSS, а також інтерпретації показників шкали полісимптомного дистресу (PSD) [260]. У 2019 році були запропоновані альтернативні критерії ФМ - AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia [41], які ґрунтуються на виявленні болю у щонайменш 6 специфічних ділянках із 9 можливих, розладів сну та /або втоми упродовж щонайменш 3 місяців.

Завданнями даного розділу було: дослідити поширеність ФМ у хворих на АС за критеріями АCR 1990, mACR 2010, 2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria, AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia 2019; оцінити узгодженість діагностичних критеріїв АCR (1990, m2010, 2016) та АAPT 2019; встановити клінічні особливості хворих на АС, що асоціюється з ФМ.

4.1 Частота фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR та AAPT, вікові та статеві особливості

У дослідження було залучено 143 хворих на АС (81,8 % чоловіків) середнім віком $42,1 \pm 11,3$ роки та тривалістю захворювання $9,99 \pm 7,64$ роки. Слід відзначити, що жодний з хворих на АС раніше не обстежувався з приводу ФМ. З метою швидкого скринінгу на ФМ був застосована україномовна версія опитувальника FiRST [26].

Було встановлено, що серед 143 хворих на АС виявилось 51 (34,7 %) осіб з показником FiRST ≥ 5 , що свідчить про наявність ймовірної ФМ (табл. 3.1). Аналіз показників шкали FiRST у хворих на АС залежно від статі та віку засвідчив стійку тенденцію до зростання частоти ймовірної ФМ серед жінок та статистично значуще зростання частоти ФМ залежно від віку. Так, серед чоловіків, хворих на АС, було виявлено 32,5 % осіб з показником FiRST ≥ 5 , а серед жінок – 50,0% осіб (точний метод Фішера, 2-tailed $p=0,114$, 1-tailed $p=0,074$). Спостерігалась стійка тенденція до підвищення середніх показників FiRST у жінок з АС ($p=0,079$).

Таблиця 4.1

Значення FiRST у хворих на АС (n=143)

Показник	Хворі на АС				
	Всі, n=143	Чоловіки, n=117	Жінки, n=26	Вік < 45 років, n=82	Вік ≥ 45 років, n=61
FiRST ($M \pm \sigma$)	$6,64 \pm 1,53$	$3,54 \pm 1,49$	$4,12 \pm 1,63$	$3,37 \pm 1,44$	$4,02 \pm 1,57$
		$p = 0,079$		$p = 0,012$	
FiRST ≥ 5 , n (%)	51 (34,7 %)	38 (32,5 %)	13 (50,0 %)	21 (25,6 %)	30 (49,2 %)
		$p = 0,114$		$p = 0,047$	

Оскільки серед хворих на АС виявлялось лише 9 (6,3%) осіб віком до 25 років та 9 (6,3 %) осіб віком ≥ 60 років, а особи віком 25-44 роки (молодий вік) та 45-59 років (середній вік) становили 51,0 % та 36,4 %, відповідно, для аналізу вікових особливостей були сформовані дві групи: 82 особи віком <

45 років та 61 особа віком ≥ 45 років. Виявилось, що серед осіб віком ≥ 45 років частота $\text{FiRST} \geq 5$ була статистично значуще вищою в 1,92 рази (точний метод Фішера, 2-tailed $p=0,047$), ніж серед осіб віком < 45 років. Середній показник FiRST у пацієнтів віком ≥ 45 років був статистично значуще вищим на 19,3%, ніж у пацієнтів віком до 45 років.

Таким чином, результати скринінгу за допомогою шкали FiRST засвідчили доцільність подальших спеціалізованих досліджень у хворих на АС з метою верифікації діагнозу ФМ. Для верифікації діагнозу були застосовані всі відомі критерії АСР (1990, 2010, 2016), які у подальшому були співставлені з новими критеріями ААРТ 2019. Також, для верифікації окремих симптомів, характерних для ФМ, та оцінки їх важкості, було проведено низку спеціалізованих досліджень

Як відомо, за критеріями АСР1990 діагноз ФМ встановлюється за наявності у пацієнта симетричного поширеного болю, що локалізується у чотирьох квадрантах тіла (права, ліва, верхня, нижня половини тулуба) та осьового болю, що локалізується шийному або грудному відділі хребта, або передній частині грудної клітки, або у попереку, та наявності не менше 11 з 18 можливих специфічних ЧТ [263].

Встановлено, що у обстежених пацієнтів з АС кількість ЧТ коливалась у достатньо широкому діапазоні - від 0 до 16 (min – max) і в середньому становила $6,90 \pm 3,63$ (табл. 4.2). Виявилось, що у 30 (21,0 %) хворих на АС кількість ЧТ дорівнювала або перевищувала 11, що за критеріями АСР1990 свідчить про наявність ФМ. Оцінка кількості ЧТ залежно від статі пацієнтів з АС засвідчила статистично значущі відмінності. Так, у жінок з АС середня кількість ЧТ була статистично значуще вищою на 33,7 % ($p = 0,010$), ніж у чоловіків. Частка осіб з кількістю ЧТ ≥ 11 була статистично значуще вищою (в 2,25 рази, $p < 0,05$) серед жінок, ніж серед чоловіків. Слід відзначити, що у хворих на АС спостерігалась стійка тенденція до підвищення середньої кількості ЧТ у осіб віком 45 років та старше ($p = 0,079$), також у цій віковій групі виявлялось підвищення частки осіб з позитивними ЧТ ≥ 11 ($p = 0,098$)

порівняно з групою пацієнтів віком < 45 років. Зауважимо, що групи пацієнтів чоловічої та жіночої статі були репрезентативні за віком (див. розділ 2).

Таблиця 4.2

Критерії фіброміалгії ACR1990 у хворих на АС (n=143)

Показник	Хворі на АС				
	Всі, n=143	Чоловіки, n =117	Жінки, n = 26	Вік < 45 років, n=82	Вік ≥ 45 років, n=61
ЧТ (M±σ)	6,90±3,63	6,50±2,28	8,69±3,86	6,39±3,41	7,57±3,84
		p = 0,010		p = 0,079	
ЧТ ≥ 11, n (%)	30 (21,0 %)	20 (17,1 %)	10 (38,5 %)	13 (15,9 %)	17 (27,9 %)
		p = 0,032		p = 0,098	

На наступному етапі ми оцінили поширеність ФМ серед хворих на АС за критеріями mACR 2010. Ці критерії передбачають оцінку двох складових – індексу поширеності болю (WPI 0-19 балів), що характеризує наявність та вираженість центральної сенситизації, та шкали важкості симптомів (SSS 0-12 балів), що характеризує наявність та вираженість психологічних симптомів за останні 7 днів (0-9 балів) та наявність 3-х соматичних симптомів (0-3 бали) за останні 6 місяців. За сумою показників WPI та SSS визначають шкалу полісимптомного дистресу (PSD 0-31 бал), також відому під назвою шкали фіброміалгічності.

Виявилось, що у хворих на АС показники WPI коливались від 1 до 14 балів (min - max) і в середньому становили 5,78±2,71 балів, а показники SSS коливались від 1 до 11 (min - max) і в середньому становили 5,76±2,22 балів (табл. 4.3). За цих умов показники шкали PSD коливались від 4 до 22 (min - max) і в середньому становили 11,5±4,16 балів. Оцінка складових шкали PSD у хворих на АС залежно від статі та віку засвідчила наступне: 1) у жінок виявлялись статистично значуще вищі значення SSS (на 22,4%, p < 0,01) і спостерігалась тенденція до підвищення WPI (p = 0,221) порівняно із чоловіками; 2) у осіб віком ≥ 45 років значення WPI були статистично

значуще вищими (на 16,7%, $p < 0,05$) і спостерігалась тенденція до зростання показників SSS ($p = 0,202$) порівняно із особами віком < 45 років. В цілому, шкала PSD була статистично значуще вищою у пацієнтів жіночої статі (на 17,0 %, $p < 0,05$) та пацієнтів віком ≥ 45 років (13,8 %, $p < 0,05$), що в цілому узгоджується із закономірностями, виявленими при аналізі критеріїв ACR 1990.

Відповідно до критеріїв ACR 2010 про діагноз ФМ можуть свідчити наступні комбінації складових шкали PSD: «WPI ≥ 7 + SSS ≥ 5 » або «WPI 3-6 + SSS ≥ 9 ». Виявилось, що серед хворих на АС статистично значуще частіше (в 5,7 рази, $p < 0,001$) виявляються особи з комбінацією «WPI ≥ 7 + SSS ≥ 5 », ніж особи з комбінацією «WPI 3-6 + SSS ≥ 9 ». Очевидно, у хворих на АС больовий синдром центрального генезу є більш значущою складовою полісимптомного дистресу порівняно із внеском психологічних та соматичних симптомів. Оцінка частоти вказаних комбінацій WPI та SSS у хворих на АС залежно від статі не виявила суттєвих відмінностей. При цьому, серед пацієнтів віком ≥ 45 років частка осіб з комбінацією «WPI ≥ 7 + SSS ≥ 5 » виявилась статистично значуще вищою (в 1,98 рази, $p = 0,01$), ніж серед пацієнтів віком < 45 років, хоча частота комбінації «WPI 3-6 + SSS ≥ 9 » в обох вікових групах практично не відрізнялась. Очевидно, з віком ознаки больового синдрому внаслідок центральної сенситизації у хворих на АС істотно посилюються.

Відповідно до критеріїв mACR 2010 про наявність ФМ свідчать показники шкали PSD ≥ 13 . Отже, за критеріями mACR 2010 у 49 (34,3 %) хворих на АС була вперше виявлена супутня ФМ. Слід відзначити, що серед пацієнтів жіночої статі спостерігалась стійка тенденція до підвищення частоти PSD ≥ 13 ($p = 0,070$). Також, серед осіб віком ≥ 45 років частота PSD ≥ 13 була статистично значуще вищою (в 1,79 рази, $p = 0,013$), ніж серед осіб віком < 45 років. Таким чином, у хворих на АС виявлені вікові та статеві відмінності щодо частоти супутньої ФМ за критеріями mACR 2010.

Критерії фіброміалгії mACR 2010 у хворих на АС (n=143)

Показник	Хворі на АС				
	Всі, n=143	Чоловіки, n=117	Жінки, n=26	Вік < 45 років, n=82	Вік ≥ 45 років, n=61
WPI (M±σ)	5,78±2,71	5,66±2,71	6,35±2,68	5,40±2,56	6,30±2,84
		p = 0,221		p = 0,043	
SSS (M±σ)	5,76±2,22	5,53±2,18	6,77±2,14	5,50±2,09	6,10±2,35
		p = 0,007		p = 0,202	
PSD (M±σ)	11,5±4,16	11,2±4,11	13,1±4,07	10,9±3,78	12,4±4,51
		p = 0,034		p = 0,047	
WPI ≥ 7 + SSS ≥ 5, n (%)	42 (28,0 %)	31 (26,5 %)	11 (42,3 %)	17 (20,7 %)	25 (41,0 %)
		p = 0,152		p = 0,01	
WPI 3-6 + SSS ≥ 9, n (%)	7 (4,9 %)	5 (4,27 %)	2 (7,69 %)	4 (6,56 %)	3 (4,92 %)
		p = 0,610		p = 1,000	
<u>mACR</u> 2010+ PSD ≥ 13, n (%)	49 (34,3 %)	36 (30,8 %)	13 (50,0%)	21 (25,6 %)	28 (45,9%)
		p = 0,070		p = 0,013	

Критерії фіброміалгії АСR 2016 були розроблені на основі критеріїв mACR 2010 і також передбачають оцінку двох складових WPI та SSS із наступним обчисленням вираженості полісимптомного дистресу (PSD) за аналогічним принципом. Слід зауважити, що у критеріях АСR 2016 комбінація «WPI 3-6 + SSS ≥ 9» була замінена на комбінацію «WPI 4-6 + SSS ≥ 9», а також введений додатковий критерій – обчислення кількості зон генералізованого болю. Згідно критеріїв АСR 2016 також можна проводити ранжування шкали PSD за тяжкістю: 0-3 – немає ознак, 4-7 – легкі, 8-11 помірні, 12-19 – тяжкі та 20-31 – дуже тяжкі ознаки полісимптомного дистресу [237].

Результати дослідження критеріїв АСR 2016 у хворих на АС наведені у табл. 4.4. Зауважимо, що за середніми величинами показники WPI, SSS та

PSD за критеріями ACR 2016 повністю відповідають значенням цих показників за критеріями mACR 2010, як було описано вище. Частота виявлення комбінацій «WPI ≥ 7 + SSS ≥ 5 » та «WPI 4-6 + SSS ≥ 9 » за ACR 2016 у хворих на АС, а також розподіл показників залежно від віку та статі, повністю відповідав частоті виявлення аналогічних показників за критеріями mACR 2010 (див. табл. 4.3). Ранжування хворих на АС за тяжкістю PSD висвітлює наступні закономірності: 1) не виявлено жодного пацієнта з PSD 0-3 (відсутність будь-яких ознак полісимптомного дистресу) і лише у 15,4 % осіб були легкі ознаки дистресу (PSD 4-7); 2) у 44,8 % осіб виявлялись ознаки помірного дистресу (PSD 8-11), у 33,5 % осіб - тяжкі (PSD 12-19), а у 6,3 % - дуже тяжкі ознаки дистресу (PSD 20-31); 3) встановлено стійку тенденцію до підвищення частоти тяжких та дуже тяжких ознак дистресу серед осіб віком ≥ 45 років ($p = 0,112$ та $p = 0,171$), у той час як серед пацієнтів віком < 45 років превалювали особи з легкими та помірними ознаками дистресу ($p = 0,051$ та $p = 0,041$, відповідно); 4) не виявлено статистично значущих відмінностей щодо ранжування показників PSD у пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Таким чином, у 100 % хворих на АС були наявні ознаки полісимптомного дистресу різного ступеня тяжкості.

Встановлено, що у хворих на АС виявлялось від 1 до 5 зон генералізованого болю (в середньому $3,29 \pm 1,43$), з них у 61 (42,7%) осіб було ≥ 4 таких зон. Спостерігалась тенденція до підвищення кількості зон генералізованого болю у пацієнтів жіночої статі ($p = 0,176$), а також статистично значуще збільшення (на 17,3 %, $p = 0,025$) кількості таких зон у осіб віком ≥ 45 років. Частка осіб з кількістю зон генералізованого болю серед пацієнтів віком ≥ 45 років була вищою (в 1,81 рази, $p = 0,003$), ніж серед пацієнтів віком до 45 років.

Слід відзначити, що в цілому критеріям ACR 2016 відповідав 41 (28,7 %) хворий на АС. Позитивні критерії ACR 2016 достовірно частіше виявлялись серед пацієнтів жіночої статі (в 2,1 рази, $p = 0,015$), ніж серед чоловіків. Також, частка осіб з позитивними критеріями ACR 2016 серед

пацієнтів віком ≥ 45 років була статистично значуще вищою (в 1,90 рази, $p = 0,024$), ніж серед пацієнтів віком < 45 років.

Таблиця 4.4

Критерії фіброміалгії ACR 2016 у хворих на АС (n=143)

Показник	Хворі на АС				
	Всі, n=143	Чоловіки, n=117	Жінки, n=26	Вік < 45 років, n=82	Вік ≥ 45 років, n=61
WPI (M $\pm\sigma$)	5,78 \pm 2,71	5,66 \pm 2,71	6,35 \pm 2,68	5,40 \pm 2,56	6,30 \pm 2,84
		p = 0,221		p = 0,043	
SSS (M $\pm\sigma$)	5,76 \pm 2,22	5,53 \pm 2,18	6,77 \pm 2,14	5,50 \pm 2,09	6,10 \pm 2,35
		p = 0,007		p = 0,202	
PSD (M $\pm\sigma$)	11,5 \pm 4,16	11,2 \pm 4,11	13,1 \pm 4,07	10,9 \pm 3,79	12,4 \pm 4,50
		p = 0,034		p = 0,047	
WPI ≥ 7 + SSS ≥ 5 , n (%)	42 (28,0 %)	31 (26,5 %)	11 (42,3 %)	17 (20,7 %)	25 (41,0 %)
		p = 0,152		p = 0,010	
WPI 4-6 + SSS ≥ 9 , n (%)	7 (4,9 %)	5 (4,27 %)	2 (7,69 %)	4 (6,56 %)	3 (4,92 %)
		p = 0,610		p = 1,000	
PSD 4-7, n (%)	22 (15,4%)	21 (18,0 %)	1 (3,9 %)	13 (15,9 %)	9 (14,8 %)
		p = 0,078		p = 0,051	
PSD 8-11, n (%)	64 (44,8 %)	53 (45,3 %)	11 (42,3 %)	43 (52,4%)	21 (34,4 %)
		p = 0,828		p = 0,041	
PSD 12-19, n (%)	48 (33,5 %)	37 (31,6 %)	11 (42,3 %)	23 (28,1%)	25 (41,0 %)
		p = 0,359		p = 0,112	
PSD 20-31, n (%)	9 (6,3 %)	6 (5,1 %)	3 (11,5 %)	3 (3,6%)	6 (9,8 %)
		p = 0,210		p = 0,171	
Зони генер. болю (M $\pm\sigma$)	3,29 \pm 1,43	3,21 \pm 1,45	3,65 \pm 1,29	3,06 \pm 1,34	3,59 \pm 1,51
		p = 0,176		p = 0,025	
Зони генер. болю ≥ 4 , n (%)	61 (42,7%)	3,21 \pm 1,45	3,65 \pm 1,29	26 (31,7 %)	35 (57,4%)
		p = 0,124		p = 0,003	
<u>ACR2016+</u> , n (%)	41 (28,7 %)	28 (23,9 %)	13 (50,0 %)	17 (20,7 %)	24 (39,3 %)
		p = 0,015		p = 0,024	

Відповідно до нових критеріїв ААРТ 2019 про наявність ФМ свідчить біль, що виявляється у 6 або більше больових зонах із 9 можливих, наявність помірних або важких розладів сну або втоми, біль + втома та/або розлади сну наявні щонайменш 3 місяці.

Аналіз локалізації генералізованого болю у зонах за критеріями ААРТ 2019 у хворих на АС засвідчив наступні особливості (рис. 4.1): найчастіше такий біль виявлявся у зоні нижнього відділу спини та хребта (86,0 % випадків), дещо рідше – у зонах правої та лівої ноги (64,3 та 62,2 %), верхньому відділі спини та хребта (63,6 %), і найрідше – у зонах грудної клітки (37,8 %) і черевної стінки (7,7 %).

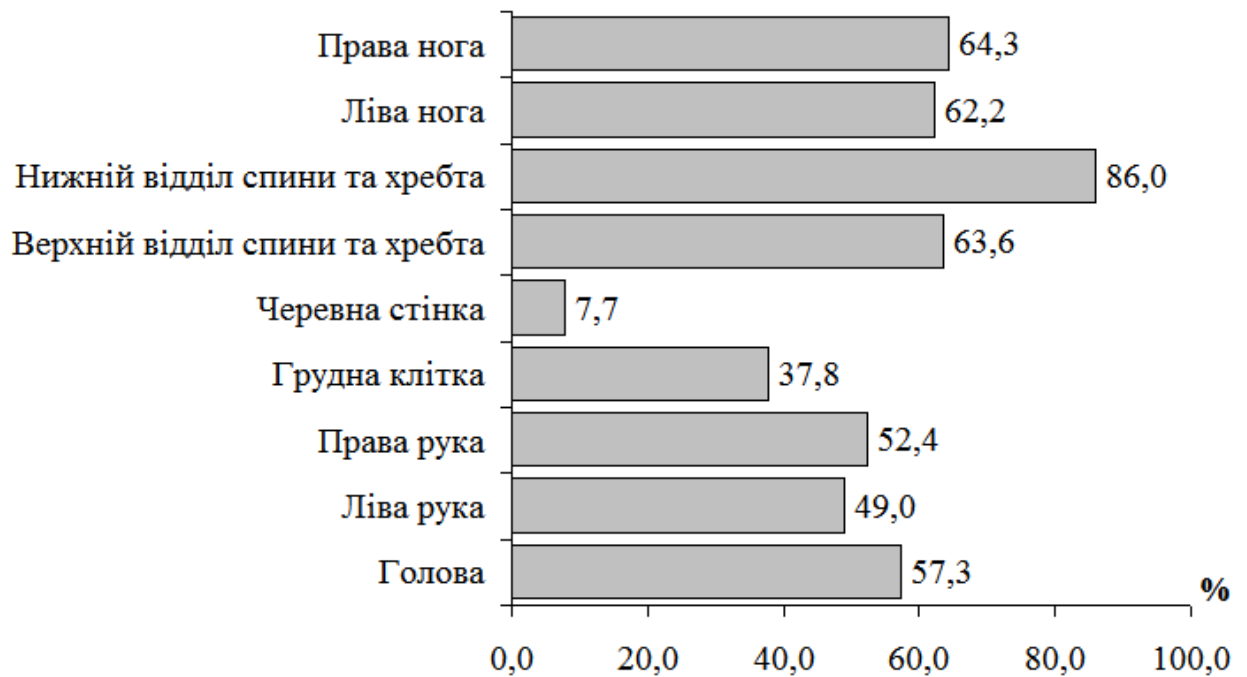


Рис. 4.1 Частота виявлення окремих зон генералізованого болю за критеріями фіброміалгії АСР 2016 у хворих на АС (n = 143, 100%).

При дослідженні критеріїв ААРТ 2019 у хворих на АС було встановлено (табл. 4.5), що генералізований біль щонайменш у 6 вищевказаних зонах відмічався у 53 (37,1 %) осіб, розлади сну - у 102 (71,3 %) осіб, втома – у 127 (88,8 %) осіб. Аналіз вікових та статевих особливостей розподілу критеріїв ААРТ 2019 у хворих на АС засвідчив

наступне: у осіб віком ≥ 45 років частіше (в 1,62 рази, $p = 0,035$) виявлявся біль у ≥ 6 зонах, але за частотою розладів сну та втоми вікові групи були репрезентативним; не виявлено будь-яких статистично значущих відмінностей щодо частоти виявлення критеріїв ААРТ 2019 у осіб різної статі; особи, позитивні за всіма критеріями ААРТ 2019, частіше (в 1,77 рази, $p = 0,014$) виявлялись серед пацієнтів віком ≥ 45 років. В цілому, критеріям ААРТ 2019 відповідали 51 (35,7 %) хворих на АС.

Таблиця 4.5

Критерії фіброміалгії ААРТ 2019 у хворих на АС (n=143)

Показник	Хворі на АС				
	Всі, n=143	Чоловіки, n=117	Жінки, n=26	Вік < 45 років, n=82	Вік ≥ 45 років, n=61
Біль ≥ 6 зон з 9, n (%)	53 (37,1 %)	42 (35,9 %)	11 (42,3 %)	24 (29,3 %)	29 (47,5 %)
		p = 0,654		p = 0,035	
Розлади сну, n (%)	102 (71,3 %)	81 (69,2 %)	21 (80,7 %)	58 (70,7 %)	44 (72,1 %)
		p = 0,338		p = 0,503	
Втома, n (%)	127 (88,8 %)	103 (88,0%)	24 (92,3 %)	72 (87,8 %)	55 (90,2 %)
		p = 0,737		p = 0,790	
<u>ААРТ2019+</u> , n (%)	51 (35,7 %)	41 (35,0%)	10 (38,5 %)	22 (26,8 %)	29 (47,5 %)
		p = 0,821		p = 0,014	

Таким чином, скринінговий аналіз за FiRST та дослідження критеріїв АСР (1990, m 2010, 2016), ААРТ 2019 засвідчили, що близько третини всіх хворих на АС страждають на супутню ФМ, що була виявлена вперше (рис. 4.2). Слід зауважити, що у хворих на АС відповідно до застосованих діагностичних критеріїв спостерігались коливання частоти ФМ із найменшим показником (21 %) за критеріями АСР1990 та найбільшим показником (37,5 %) за критеріями ААРТ 2019, однак відмінності не були статистично значущими.

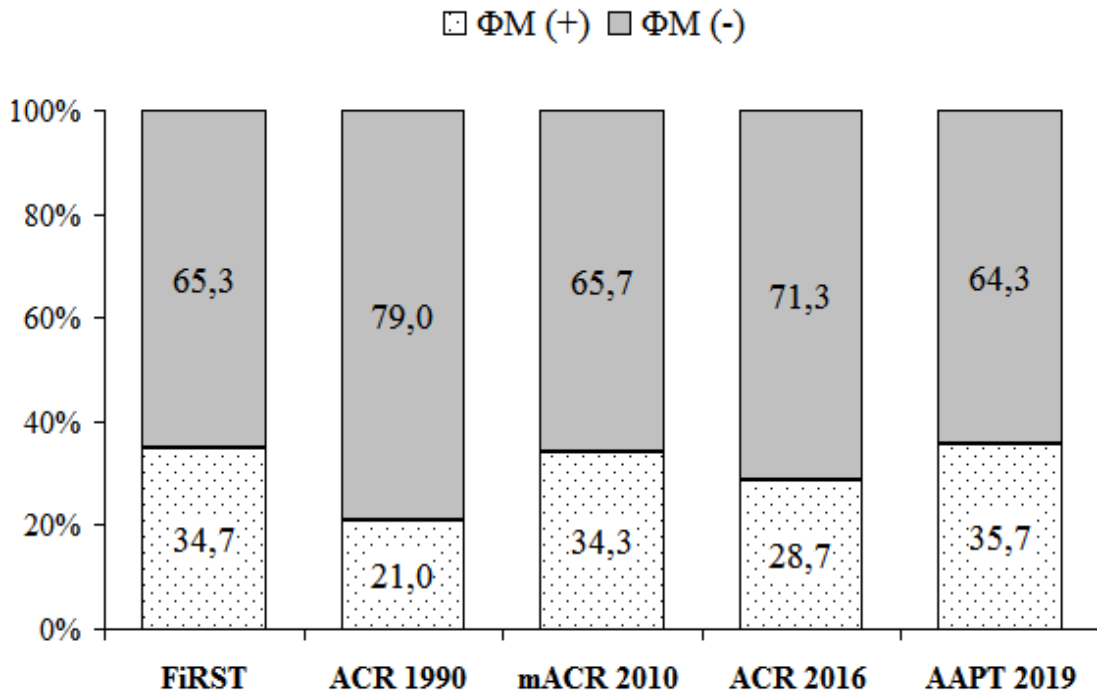


Рис. 4.2 Частота вперше виявленої ФМ у хворих на АС (n=143) згідно FiRST, діагностичних критеріїв АСR (1990, m2010, 2016) та ААPТ 2019.

Виникає питання щодо узгодженості зазначених діагностичних критеріїв ФМ у хворих на АС. У табл. 4.6 наведений розподіл хворих на АС згідно позитивності за критеріями АСR (1990, m2010, 2016) та ААPТ 2019. Встановлено, що серед 143 хворих на АС було 83 (58,0 %) особи із всіма негативними критеріями ФМ (АСR 1990 - *mACR 2010 - *АСR 2016 - *ААPТ 2019 -), 24 (16,8 %) особи – із всіма позитивними критеріями ФМ (АСR 1990 + *mACR 2010 + *АСR 2016 + *ААPТ 2019 +), 11 (7,7 %) осіб – із позитивними критеріями ААPТ 2019 і всіма негативними критеріями АСR (АСR 1990 - *mACR 2010 - *АСR 2016 - *ААPТ 2019 +), 25 (17,5 %) осіб – з позитивними критеріями mACR 2010 + та наявністю щонайбільш двох інших критеріїв ФМ. Слід відзначити, що було виявлено 15 (10,5 %) пацієнтів з негативними критеріями АСR 1990, але позитивних за критеріями mACR 2010, АСR 2016 та /або ААPТ 2019, у 4 (2,8 %) пацієнтів позитивними були лише критерії mACR 2010.

Розподіл хворих на АС за наявністю діагностичних критеріїв ФМ

Діагностичні критерії ФМ (- відсутні; + наявні)	Хворі на АС (n=143, 100 %)	
	n	%
ACR 1990 - *mACR 2010 - *ACR 2016 - *AAPT 2019 -	83	58,0
ACR 1990 + *mACR 2010 + *ACR 2016 + *AAPT 2019 +	24	16,8
ACR 1990 + *mACR 2010 + *ACR 2016 + *AAPT 2019 -	3	2,1
ACR 1990 + *mACR 2010 + *ACR 2016 - *AAPT 2019 +	2	1,4
ACR 1990 + *mACR 2010 + *ACR 2016 - *AAPT 2019 -	1	0,7
ACR 1990 - *mACR 2010 + *ACR 2016 + *AAPT 2019 +	13	9,1
ACR 1990 - *mACR 2010 + *ACR 2016 + *AAPT 2019 -	1	0,7
ACR 1990 - *mACR 2010 + *ACR 2016 - *AAPT 2019 +	1	0,7
ACR 1990 - *mACR 2010 + *ACR 2016 - *AAPT 2019 -	4	2,8
ACR 1990 - *mACR 2010 - *ACR 2016 - *AAPT 2019 +	11	7,7

Дослідження показників узгодженості діагностичних критеріїв ФМ у хворих на АС (табл. 4.7), засвідчило наявність статистично значущих коефіцієнтів спряженості середньої сили між критеріями АСР та ААПТ 2019 ($p < 0,001$). Встановлено, що найбільш сильна узгодженість відмічалась між критеріями mACR 2010 та АСР 2016 ($\kappa = 0,871$), також достатньо сильна узгодженість була між критеріями mACR 2010 та АСР 1990 ($\kappa = 0,675$) та АСР 2016 та АСР 1990 ($\kappa = 0,684$). Між критеріями АСР 1990 та ААПТ 2019 була середня узгодженість ($\kappa = 0,513$), у той час як між критеріями mACR 2010 та АСР 2016 і ААПТ 2019 була сильна узгодженість ($\kappa = 0,693$ та $0,713$).

Ми також оцінили узгодженість україномовної версії скринінгової шкали FiRST з діагностичними критеріями ФМ (табл. 4.8). Слід відзначити, що у хворих на АС шкала FiRST засвідчила найбільш сильну узгодженість з критеріями mACR 2010 та АСР 2016 ($\kappa = 0,785$ та $0,713$) та середню узгодженість з критеріями ААПТ 2019 ($\kappa = 0,604$).

Таблиця 4.7

Показники узгодженості діагностичних критеріїв ФМ у хворих на АС (n=143)

Критерії ФМ	Коефіцієнт спряженості	Cohen's kappa (κ)	Стандартна похибка κ	95% ДІ (κ)	p
ACR 1990					
mACR 2010	0,581	0,675	0,062	0,555 - 0,794	< 0,001
ACR 2016	0,573	0,684	0,069	0,548 - 0,812	< 0,001
ААРТ 2019	0,481	0,513	0,069	0,377 - 0,643	< 0,001
mACR 2010					
ACR 2016	0,660	0,871	0,045	0,776 - 0,952	< 0,001
ААРТ 2019	0,570	0,693	0,065	0,556 - 0,808	< 0,001
ACR 2016					
ААРТ 2019	0,586	0,713	0,063	0,588 - 0,835	< 0,001

Примітка. Статистична значущість всіх коефіцієнтів спряженості $p < 0,001$.

Таблиця 4.8

Показники узгодженості україномовної версії опитувальника FiRST з діагностичними критеріями ФМ у хворих на АС (n=143)

Критерії ФМ	Коефіцієнт спряженості	Cohen's kappa (κ)	Стандартна похибка κ	95% ДІ (κ)	p
FiRST					
ACR 1990	0,549	0,614	0,063	0,484 - 0,734	< 0,001
mACR 2010	0,618	0,785	0,054	0,675 - 0,886	< 0,001
ACR 2016	0,586	0,713	0,062	0,584 - 0,821	< 0,001
ААРТ 2019	0,517	0,604	0,069	0,461 - 0,737	< 0,001

Примітка. Статистична значущість всіх коефіцієнтів спряженості $p < 0,001$.

Таким чином, у хворих на АС найбільшу узгодженість з усіма критеріями ФМ і шкалою швидкого скринінгу FiRST продемонстрували критерії mACR 2010 та ACR 2016 (без суттєвих відмінностей за величиною коефіцієнтів спряженості та Cohen's kappa).

Зауважимо, що у хворих на АС кількісна оцінка складових ФМ відіграє важливе значення, оскільки симптоми основного захворювання можуть істотно модифікуватись за даної коморбідності. У хворих на АС найбільш детальну кількісну характеристику ФМ надають такі показники як індекс поширеності болю (WPI), шкала тяжкості симптомів (SSS), шкала полісимптомного дистресу (PSD) і, меншою мірою, кількість ЧТ. У той же час, критерії ААРТ 2019 не передбачають кількісної оцінки окремих складових ФМ, що може ускладнювати діагностику даної коморбідності у хворих на АС. Тому на наступному етапі була проведена порівняльна оцінка вищезазначених кількісних показників у хворих на АС залежно від позитивності за діагностичними критеріями ФМ. Зауважимо, що серед хворих на АС було виявлено 11 осіб із негативними критеріями АСР (1990, 2010, 2016), але з позитивними критеріями ААРТ 2019, діагностична цінність яких за умов АС не з'ясована.

Порівняльна оцінка кількісних характеристик ФМ залежно від наявності критеріїв АСР (1990, m2010, 2016) та ААРТ (2019) у хворих на АС висвітлила статистично значущі відмінності (табл. 4.9). Так, у хворих з усіма негативними критеріями ФМ реєструвались найнижчі показники ЧТ, WPI, SSS, середні значення PSD відповідали помірному дистресу ($8,75 \pm 2,04$ бали), у 92,8 % осіб значення PSD були меншими 12 балів. У той же час, у хворих з усіма позитивними критеріями ФМ реєструвались найвищі показники ЧТ, WPI, SSS (в 2,55, 2,24 та 1,76 рази вищі, ніж у попередній групі, $p < 0,001$), середні значення PSD відповідали важкому полісимптомному дистресу ($17,4 \pm 2,80$), не виявлено жодної особи з $PSD < 12$. У хворих з позитивними критеріями АСР 2010 та щонайбільш двома іншими критеріями ФМ всі показники ЧТ, WPI, SSS були статистично значуще вищими (в 1,74, 1,86 та 1,67 рази, $p < 0,001$), ніж у хворих з усіма негативними критеріями, значення PSD відповідали важкому полісимптомному дистресу ($17,4 \pm 2,80$), жодної особи з $PSD < 12$ не було. Слід зауважити, що у цій групі показники ЧТ, WPI та PSD

були статистично значуще нижчими (в 1,46, 1,21 та 1,13 рази, $p < 0,05$), ніж в групі «всі критерії ФМ позитивні».

В групі хворих із позитивними критеріями ААРТ 2019 і негативними критеріями АСР (1990, m2010, 2016) всі показники були статистично значуще нижчими, ніж у хворих з позитивними критеріями АСР. Так, у даній групі показник PSD відповідав помірному дистресу ($11,1 \pm 0,54$ бали) і був нижчим (в 1,57 та 1,39 рази, $p < 0,001$), ніж в групах «всі критерії ФМ позитивні» та «позитивні mACR 2010 + 0-2 інших критерія». Показник PSD < 12 , який свідчить про чітку відсутність ФМ за критеріями mACR 2010 та 2016, виявлявся у 81,8% хворих, позитивних лише за критеріями ААРТ 2019.

Таблиця 4.9

Порівняльна оцінка кількісних характеристик ФМ залежно від наявності критеріїв АСР (1990, m2010, 2016) та ААРТ (2019) у хворих на АС ($n=143$)

Групи	Показники ($M \pm \sigma$)				PSD < 12
	ЧТ	WPI	SSS	PSD	
Всі критерії ФМ негативні, $n = 83$	$4,90 \pm 2,25$	$4,14 \pm 1,51$	$4,60 \pm 1,54$	$8,75 \pm 2,04$	77 (92,8 %)
Всі критерії ФМ позитивні, $n = 24$	$12,5 \pm 1,41$	$9,29 \pm 2,18$	$8,13 \pm 1,83$	$17,4 \pm 2,80$	0 (0,0%)
p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Позитивні АСР 2010 + 0-2 інших критерія, $n = 25$	$8,54 \pm 2,47$	$7,68 \pm 2,32$	$7,68 \pm 1,77$	$15,4 \pm 1,89$	0 (0,0%)
p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
p_2	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
Позитивні лише ААРТ 2019, $n = 11$	$6,30 \pm 2,41$	$6,18 \pm 0,98$	$4,91 \pm 0,83$	$11,1 \pm 0,54$	9 (81,8 %)
p_1	$> 0,05$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$	$> 0,05$
p_2	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
p_3	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примітка. p_1 – відносно групи «всі критерії ФМ негативні»;

p_2 – відносно групи «всі критерії ФМ позитивні»;

p_3 – відносно групи «позитивні АСР 2010 + 0-2 інших критерія».

Зауважимо, що у хворих, позитивних лише за критеріями AAPT 2019, показники WPI та PSD були статистично значуще вищими (в 1,49 та 1,27 рази, $p < 0,001$), ніж у хворих з негативними критеріями ФМ, у той же час за показниками ЧТ, SSS суттєвих відмінностей не виявлялось.

Порівняльна оцінка показників шкали FiRST залежно від наявності критеріїв ACR (1990, m2010, 2016) та AAPT (2019) у хворих на АС підтвердила наявність статистично значущих міжгрупових відмінностей (табл. 4.10). Так, за середніми показниками FiRST та частотою виявлення $FiRST \geq 5$ найбільш істотні відмінності виявлялись між групами «всі критерії ФМ негативні» та «всі критерії ФМ позитивні» ($p < 0,001$), аналогічні відмінності виявлялись і відносно групи «позитивні mACR 2010 + 0-2 інших критерія» ($p < 0,001$). У той же час, за частотою виявлення $FiRST \geq 5$ не виявлено статистично значущих відмінностей між групами «всі критерії ФМ негативні» та позитивні лише AAPT 2019.

Таблиця 4.10

Показники шкали FiRST та FIQR залежно від наявності критеріїв ACR (1990, 2010, 2016) та AAPT (2019) у хворих на АС (n=143)

Групи	FiRST (M±σ)	FiRST ≥ 5, n (%)
Всі критерії ФМ негативні, n = 83	2,77±1,14	6 (7,23 %)
Всі критерії ФМ позитивні, n = 24	5,38±0,71	23 (95,8 %)
p ₁	<0,001	<0,001
Позитивні mACR 2010 + 0-2 інших критерія, n = 25	4,92±0,95	20 (80,0 %)
p ₁	<0,001	<0,001
p ₂	> 0,05	> 0,05
Позитивні лише AAPT 2019, n = 11	3,55±1,21	2 (18,2 %)
p ₁	< 0,05	> 0,05
p ₂	<0,01	<0,001
p ₃	<0,01	<0,001

Примітка. p₁ – відносно групи «всі критерії ФМ негативні»;

p₂ – відносно групи «всі критерії ФМ позитивні»;

p₃ – відносно групи «позитивні mACR 2010 + 1-2 інших критерія».

Також не виявлено статистично значущих відмінностей між групами «всі критерії ФМ позитивні» та «позитивні ACR 2010 + 0-2 інших критерія».

Таким чином, група «позитивні лише AAPT 2019» фенотипово виявилась близькою до групи «всі критерії ФМ негативні» і суттєво відрізнялась від обох груп, які включали хворих на АС із позитивними критеріями АСR.

Одним із додаткових інструментів для діагностики та оцінки тяжкості ФМ є опитувальник FIQR (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire) [55]. Діагностична цінність даного опитувальника у хворих на АС (особливо з урахуванням засвідчених вище фенотипових відмінностей) залишалась нез'ясованою. Оскільки найбільш чіткі міжгрупові відмінності у хворих на АС виявлялись залежно від позитивності за критеріями АСR 2010, то чутливість та специфічність опитувальника FIQR була оцінена залежно від їх наявності. За результатами ROC-аналізу (табл. 4.11, рис. 4.3), у хворих на АС найбільш оптимальною точкою відсікання є показник FIQR > 40,6 балів, який із чутливістю 83,7 % та специфічністю 89,3 % засвідчує наявність ФМ, яка узгоджується із критеріями mACR 2010 +. Площа під кривою ROC становить 0,893 (95 % ДІ 0,833-0,954), що свідчить про дуже добру якість даної моделі.

Таблиця 4.11

Результати ROC-аналізу шкали FIQR у хворих на АС

Показники	FIQR
Точка відсікання (ФМ за mACR 2010 +)	> 40,6 балів
Чутливість	0,837
Специфічність	0,894
Площа від ROC-кривою	0,893
Стандартна похибка	0,031
95% ДІ	0,833 - 0,954
p	<0,001

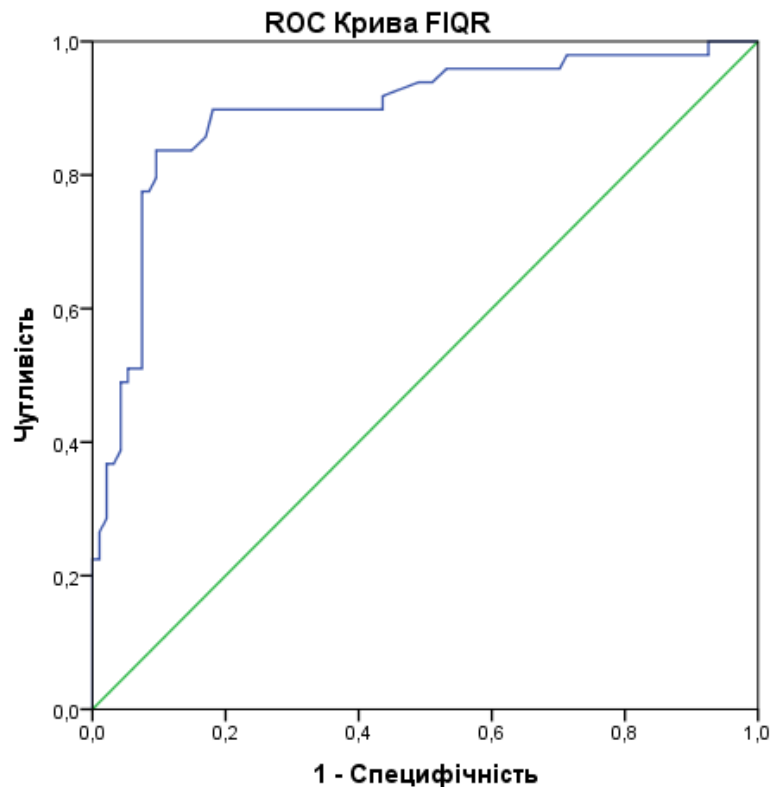


Рис. 4.3 ROC-крива шкали FIQR у хворих на АС (n=143).

Дослідження показників шкали FIQR залежно від наявності критеріїв АСР (1990, m2010, 2016) та ААРТ (2019) у хворих на АС підтвердило наявність суттєвих міжгрупових відмінностей (табл. 4.12). Так, у хворих з усіма негативними критеріями ФМ показники FIQR були статистично значуще нижчими, ніж в групах «всі критерії ФМ позитивні» та «позитивні АСР 2010 + 0-2 інших критерія». Також показники шкали FIQR в групі «позитивні лише ААРТ 2019» суттєво не відрізнялись від показників в групі «всі критерії ФМ негативні» і були статистично значуще нижчими (в 1,95 та 1,83 рази, $p < 0,001$), ніж в групах «всі критерії ФМ позитивні» та «позитивні АСР 2010 + 0-2 інших критерія». Виявилось, що серед пацієнтів з негативними критеріями ФМ та позитивними лише критеріями ААРТ 2019 виявляється лише 10,8 % та 9,1 % осіб з $FIQR > 40,6$, у той час як серед пацієнтів з усіма позитивними критеріями ФМ частка таких осіб сягає 87,5%. Отже, показники шкали FIQR засвідчили, що діагноз ФМ у хворих із позитивними критеріями ААРТ 2019 за відсутності критеріїв АСР залишається малоймовірним.

Таблиця 4.12

Показники шкали FIQR залежно від наявності критеріїв ACR (1990, m2010, 2016) та AAPT (2019) у хворих на АС (n=143)

Групи	FIQR (M±σ)	FIQR > 40,6, n (%)
Всі критерії ФМ негативні, n = 83	28,7±12,1	9 (10,8 %)
Всі критерії ФМ позитивні, n = 24	56,2±16,5	21 (87,5 %)
p ₁	<0,001	<0,001
Позитивні ACR 2010 + 0-2 інших критерія, n = 25	52,7±15,5	20 (80,0 %)
p ₁	<0,001	<0,001
p ₂	> 0,05	> 0,05
Позитивні лише AAPT 2019, n = 11	32,9±6,71	1 (9,1 %)
p ₁	> 0,05	> 0,05
p ₂	<0,001	<0,001
p ₃	<0,001	<0,001

Примітка. p₁ – відносно групи «всі критерії ФМ негативні»;

p₂ – відносно групи «всі критерії ФМ позитивні»;

p₃ – відносно групи «позитивні ACR 2010 + 1-2 інших критерія».

Таким чином, результати наших досліджень підтверджують, що когорта хворих на АС є фенотипово неоднорідною. Практично у всіх пацієнтів з АС виявляються ознаки полісимптомного дистресу різного ступеня тяжкості, що може суттєво модифікувати перебіг основного захворювання. При цьому, близько третини пацієнтів з АС страждають на супутню ФМ, яка асоціюється з тяжким та дуже тяжким полісимптомним дистресом і здебільшого залишається недіагностованою. Спостерігається зростання частоти ФМ серед пацієнтів віком ≥ 45 років та у пацієнтів жіночої статі. Серед усіх відомих критеріїв ФМ у хворих на АС найбільшу узгодженість демонструють критерії mACR 2010 та ACR 2016, з якими україномовна версія скринінгової шкали FiRST виявляє найбільш сильну

узгодженість. У той же час, критерії AAPT 2019 та ACR 1990 виявляють меншу діагностичну значущість у хворих на АС. Досить чутливим інструментом для кількісної оцінки тяжкості ознак ФМ у хворих на АС виявився опитувальник FIQR, який за точкою відсікання $> 40,6$ балів із чутливістю та специфічністю понад 80 % засвідчує позитивність за критеріями mACR 2010.

На наступному етапі у хворих на АС було проведено дослідження особливостей клінічного перебігу основного захворювання залежно від наявності супутньої ФМ.

4.2 Особливості перебігу анкілозивного спондиліту за коморбідності з фіброміалгією

Для подальшого аналізу клінічних особливостей хворих на АС залежно від наявності супутньої ФМ було сформовано дві групи: 1) група «ФМ (-)» із 94 осіб, до якої увійшло 86 пацієнтів з усіма негативними критеріями ФМ та 11 пацієнтів, які були позитивними лише за критеріями AAPT 2019; 2) група «ФМ (+)» із 49 осіб, до якої увійшли всі пацієнти із позитивними критеріями mACR 2010. У табл. 4.13 наведена порівняльна оцінка основних клініко-демографічних параметрів хворих на АС залежно від наявності ФМ.

Виявилось, що у хворих групи «ФМ (+)» середній вік був статистично значуще вищим (на 13,2 %, $p < 0,05$), ніж у хворих групи «ФМ (-)». Статевий розподіл засвідчив, що в групі «ФМ (+)» спостерігалась стійка тенденція ($p=0,070$) до накопичення осіб жіночої статі порівняно з групою «ФМ (-)». Середня тривалість захворювання та середня тривалість верифікованого АС були статистично значуще вищими (на 43,7 % та 56,8 %, відповідно) в групі «ФМ (+)» порівняно з групою «ФМ (-)». Слід відзначити, що групи «ФМ (-)» та «ФМ (+)» виявились репрезентативними за рентгенологічною стадією сакроілеїту та наявністю імуногенетичного маркера HLA B27. Так, в обох групах переважали пацієнти з III та IV рентгенологічною стадією АС (91,5 та 95,4 %, $p=0,494$), позитивні за HLA B27 (+) (75,5 та 85,7 %, $p=0,196$)

Таблиця 4.13

Клініко-демографічні параметри хворих на АС залежно від наявності ФМ

Показник	Хворі на АС, n=143		p
	ФМ (-), n=94	ФМ (+), n=49	
Вік, роки (M±σ)	40,3±11,4	45,6±10,5	0,007
Чоловіки, n (%)	81 (86,2 %)	36 (73,5 %)	0,070
Жінки, n (%)	13 (13,8 %)	13 (26,5 %)	
Тривалість захворювання, роки (M±σ)	8,70±6,92	12,5±8,39	0,002
Тривалість верифікованого АС, роки (M±σ)	3,10±3,66	4,86±3,74	< 0,001
Термін встановлення діагнозу, роки	5,41±5,62	7,65±7,62	0,134
Ro стадія II, n (%)	8 (8,5 %)	2 (4,1 %)	0,494
Ro стадія III, n (%)	50 (53,2%)	28 (57,1 %)	0,724
Ro стадія IV, n (%)	36 (38,3 %)	19 (38,8 %)	1,00
HLA B27 (+), n (%)	71 (75,5 %)	42 (85,7 %)	0,196
HLA B27 (-), n (%)	23 (24,5 %)	7 (14,3 %)	

Дослідження показників активності захворювання у хворих на АС залежно від супутньої ФМ засвідчило статистично значущі відмінності. Так, у хворих на АС в групі «ФМ (+)» середнє значення ASDAS-ШОЕ було вищим на 11,5 % ($p < 0,05$), ніж у хворих в групі «ФМ (-)». Спостерігалась стійка тенденція ($p=0,078$) до накопичення осіб з дуже високою активністю захворювання за ASDAS-ШОЕ ($> 3,5$) в групі «ФМ (+)».

Аналіз активності АС за BASDAI висвітлив ще більш значимі міжгрупові відмінності. Так, середнє значення BASDAI в групі «ФМ (+)» було вищим на 30,2 % ($p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (-)». В групі «ФМ (+)» частка пацієнтів з дуже високою активністю АС ($BASDAI \geq 6,0$) була статистично значуще вищою (в 1,97 рази, $p < 0,001$), а частка пацієнтів з помірною активністю ($BASDAI 2,0 - 3,9$), навпаки, нижчою (в 4,18 рази, $p < 0,01$), ніж в групі «ФМ (-)».

У пацієнтів з коморбідною ФМ істотно посилювались ознаки функціональних розладів. Зокрема, функціональний індекс BASFI в групі «ФМ (+)» був вищим на 53,2 % ($p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (-)». В групі «ФМ (+)» переважали пацієнти зі значними функціональними порушеннями ($BASFI \geq 4,0$) – їх частка становила 96,0 %. У той же час, в групі «ФМ (-)» частка пацієнтів з $BASFI \geq 4,0$ становила 58,5 % і була статистично значуще меншою (в 1,69 рази, $p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (+)». Натомість частки осіб з легкими ($BASFI < 2,0$) та помірними функціональним розладами ($BASFI 2,0-3,9$) в групі «ФМ (-)» багаторазово перевищували такі в групі «ФМ (+)».

Таблиця 4.14

Показники активності захворювання у хворих на АС залежно від ФМ

Показник	Хворі на АС, n=143		p
	ФМ (-), n=94	ФМ (+), n=49	
ASDAS-ШОЕ ($M \pm \sigma$)	3,46 \pm 0,72	3,86 \pm 0,92	< 0,05
1,3 – 2,09, n (%)	5 (5,3 %)	1 (2,0 %)	0,664
2,1 – 3,5, n (%)	45 (47,9 %)	17 (34,7 %)	0,156
> 3,5, n (%)	44 (46,8 %)	31 (63,3 %)	0,078
BASDAI ($M \pm \sigma$)	5,06 \pm 1,56	6,59 \pm 1,59	< 0,001
2,0 – 3,9, n (%)	24 (25,5 %)	3 (6,1 %)	< 0,01
4,0 – 5,9, n (%)	36 (38,3 %)	11 (22,4 %)	0,062
$\geq 6,0$, n (%)	34 (36,2 %)	35 (71,4 %)	< 0,001
BASFI ($M \pm \sigma$)	4,36 \pm 2,19	6,68 \pm 1,74	< 0,001
< 2,0, n (%)	17 (18,1 %)	1 (2,0 %)	< 0,01
2,0 – 3,9, n (%)	22 (23,4 %)	1 (2,0 %)	< 0,001
$\geq 4,0$, n (%)	55 (58,5 %)	47 (96,0 %)	< 0,001
BASMI ($M \pm \sigma$)	3,40 \pm 2,17	4,53 \pm 1,66	< 0,01
< 4,0, n (%)	54 (57,4 %)	13 (26,5 %)	< 0,001
$\geq 4,0$, n (%)	40 (42,6 %)	36 (73,5 %)	< 0,001

За наявності ФМ у хворих на АС істотно погіршувались показники рухомості хребта та суглобів. Так, метрологічний індекс BASMI в групі «ФМ

(+)» був вищим на 33,2 % ($p < 0,01$), ніж в групі «ФМ (-)». Частка осіб з значними порушеннями метрологічних параметрів ($BASMI \geq 4,0$) в групі «ФМ (+)» становила 73,5 %, а в групі «ФМ (-)» виявилась статистично значуще меншою (в 1,73 рази, $p < 0,001$) і становила 42,6%, відповідно.

Оцінка показників стану здоров'я та якості життя засвідчила статистично значущі міжгрупові відмінності у хворих на АС залежно від наявності ФМ (табл. 4.15). Так, за результатами оцінки специфічного для хворих на АС індексу ASQoL, показник якості життя в групі «ФМ (+)» виявився гіршим (на 65,2 %, $p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (-)». За наявності ФМ у хворих на АС виявлялись більш важкі розлади (на 34,7 %, $p < 0,01$) за функціональним індексом НАQ. Показники самооцінювання пацієнтом загального стану здоров'я BAS-G за 7 діб, BAS-G за 6 місяців та BAS-G Score в групі «ФМ (+)» були статистично значуще вищими (на 23,3%, 33,1 % та 27,9 %, $p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (-)».

Таблиця 4.15

Показники стану здоров'я та якості життя хворих на АС залежно від наявності ФМ

Показник	Хворі на АС, n=143		p
	ФМ (-), n=94	ФМ (+), n=49	
ASQoL (M±σ)	7,81±3,63	12,9±2,73	< 0,001
НАQ (M±σ)	0,95±0,88	1,28±1,13	< 0,01
BAS-G 7 діб (M±σ)	5,71±2,04	7,04±1,81	< 0,001
BAS-G 6 місяців (M±σ)	5,32±2,51	7,08±2,09	< 0,001
BAS-G Score (M±σ)	5,52±1,93	7,06±1,66	< 0,001

За результатами оцінки показників здоров'я за допомогою україномовної версії опитувальника ASAS HI/EF були виявлені статистично значущі відмінності у хворих на АС залежно від наявності ФМ (табл. 4.16). В групі хворих «ФМ (+)» середнє значення ASAS HI було вищим на 26,4 % ($p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (-)». У той же час, за показником ASAS EF, який

відображає вплив зовнішніх факторів на стан здоров'я хворих на АС, суттєвих відмінностей між групами «ФМ (+)» та «ФМ (-)» не виявлялось. Таким чином, за наявності ФМ у хворих на АС достовірно погіршувалась оцінка за шкалою ASAS HI, у той же час оцінка за ASAS EF не залежала від даного коморбідного стану.

Таблиця 4.16

Показники оцінки стану здоров'я за україномовною версією опитувальника ASAS HI/EF у хворих на АС залежно від наявності ФМ

Показник		Хворі на АС		р
		ФМ (-), n=94	ФМ (+), n=49	
ASAS HI	M±σ	6,10±1,93	7,71±2,38	< 0,001
	95 %ДІ	3,0 – 9,0	4,0 – 12,0	
ASAS EF	M±σ	3,34±1,02	3,63±1,05	0,110
	95 %ДІ	2,0 – 5,0	2,0 – 5,0	

Тому в наступному був проведений більш детальний аналіз саме індексу ASAS HI у хворих на АС залежно від наявності ФМ. Слід відзначити, що за нещодавно оприлюдненими результатами досліджень розробників ASAS HI [Kiltz, Uta 2018], точка відсікання $\leq 5,0$ виявляє найкращу чутливість та специфічність для диференціації гарного стану здоров'я та помірних розладів, а показник ASAS HI $\geq 12,0$ свідчить про дуже значне погіршення стану здоров'я. За результатами наших досліджень, у загальній групі 143 хворих на АС 95 % ДІ ASAS HI склав 3,0 – 9,0. Тому, з урахування особливостей нашої виборки, ранжування даного показника здоров'я поводили за адаптованими критеріям: ASAS HI ≤ 5 - задовільний стан здоров'я, ASAS HI 6 – 9 - значне погіршення здоров'я, ASAS HI ≥ 10 - дуже значне погіршення здоров'я.

Встановлено (рис. 4.4), що в групі «ФМ (+)» було 9 (18,4 %) пацієнтів з задовільним станом здоров'я (ASAS HI ≤ 5), 30 (61,2 %) пацієнтів із значним погіршенням здоров'я (ASAS HI 6 – 9) і 10 (20,4 %) пацієнтів із дуже значним

погіршенням здоров'я ($ASAS HI \geq 10$). В групі «ФМ (-)» кількість пацієнтів із $ASAS HI \leq 5$ становила 42 (44,7 %), $ASAS HI 6 - 9$ та $ASAS HI \geq 10$ становила 49 (52,1 %) та 3 (3,2 %) осіб, відповідно.

Таким чином, результати ранжування індексу $ASAS HI$ та оцінки шансових відношень засвідчили, що за наявності ФМ шанси збереження задовільного стану здоров'я істотно зменшуються ($BШ = 0,28$, 95 % ДІ 0,13; 0,65), а шанси дуже значного погіршення стану здоров'я ($ASAS HI \geq 10$), навпаки, істотно підвищуються ($BШ = 6,95$, 95 % ДІ 1,96; 24,65).

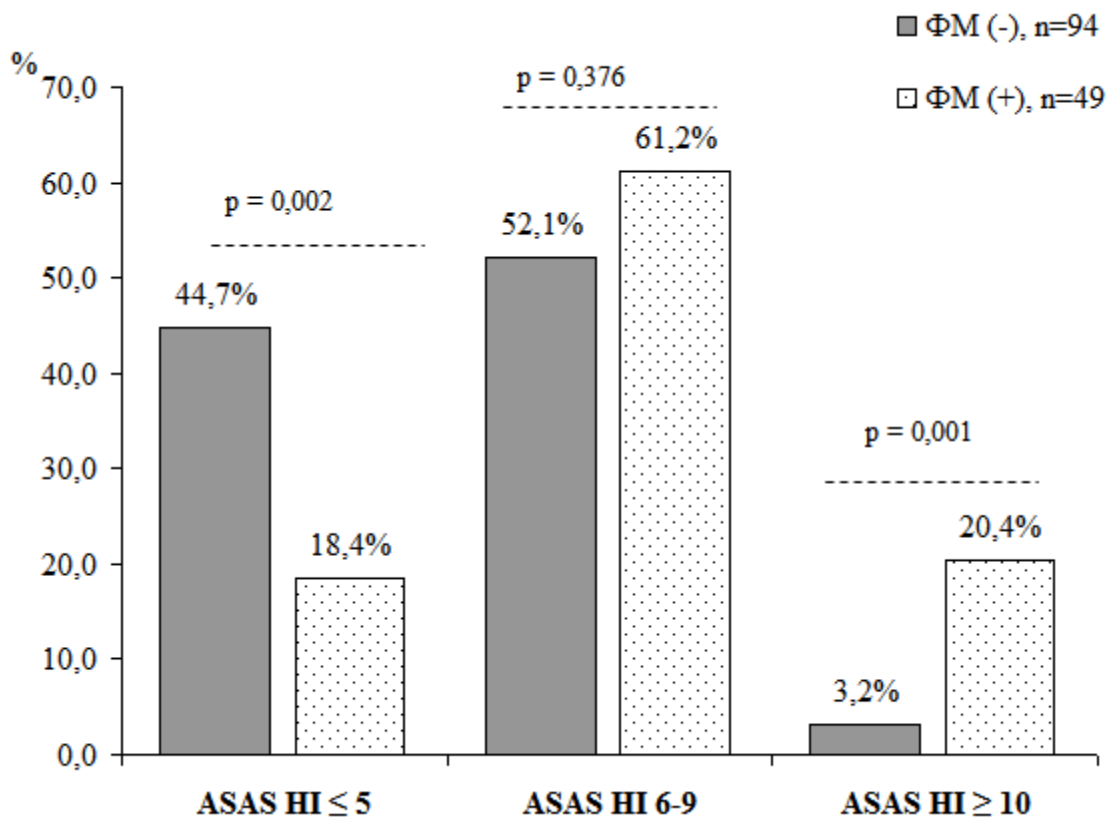


Рис. 4.4 Розподіл хворих на АС з ФМ (+) та без ФМ (-) залежно від величини індексу $ASAS HI$.

4.3 Зв'язок між показниками активності та перебігу АС і маркерами ФМ

На наступному етапі була проведена оцінка окремих симптомів, які можуть виявлятися у хворих на АС як за наявності, так і за відсутності ФМ. В таблиці 4.17 наведені результати порівняльної оцінки больового синдрому за ВАШ, втоми за індексом MAF, розладів сну за індексом PSQI (, депресії за шкалою HDRS/ HAM-D, когнітивних розладів за опитувальником MMSE у хворих на АС залежно від наявності ФМ.

Встановлено, що за наявності ФМ у хворих на АС статистично значуще підвищувались показники ВАШ як за оцінкою пацієнта (на 18,7 %, $p < 0,05$), так і за оцінкою лікаря (на 12,5 %, $p < 0,05$). Отже, за умов ФМ відмічалось помірне посилення хронічного больового синдрому у хворих на АС.

Показник втоми за MAF в групі «ФМ (+)» був істотно вищим (на 43,6%, $p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (-)». Для оцінки важкості втоми був проведений розподіл MAF на умовні ранги відповідно процентильного розподілу показника у загальній групі хворих на АС: менше 25 процентиля (MAF < 20) – немає або легка втома, 25-75 процентиля (MAF 20-30) – помірна втома, більше 75 процентиля (MAF > 30) – важка втома. Виявилось, що серед хворих на АС без ФМ переважали особи з ознаками легкої та помірної втоми, а серед хворих з супутньою ФМ – особи з ознаками важкої втоми. Зокрема, в групі «ФМ (-)» частка пацієнтів з показником MAF > 30 становила 29,8 %, а в групі «ФМ (+)» була в 2,8 рази вищою ($p < 0,0001$) і становила 83,7 %. Натомість, в групі «ФМ (+)» частка пацієнтів з MAF < 20 становила лише 2,0 %, у той час як в групі «ФМ (-)» була статистично значуще вищою ($p < 0,001$) і становила 24,5 %.

За наявності ФМ у хворих на АС істотно поглиблювались розлади сну. Так, в групі «ФМ (+)» значення індексу PSQI було вище в 1,6 рази ($p < 0,001$), ніж в групі «ФМ (-)». За відсутності ФМ розлади сну (PSQI \geq 5) виявлялись у 68,1 % пацієнтів з АС, а за наявності ФМ – у 100 % пацієнтів. Зауважимо, що важкі розлади сну (PSQI 11-21) виявлялись у 53,1 % осіб в групі «ФМ (+)» та лише у 14,9 % осіб в групі «ФМ (-)» ($p < 0,001$).

За наявності ФМ у хворих на АС частіше виявлялись депресивні розлади і підвищувалась їх важкість. Так, за середніми величинами показники шкали HDRS/HAM-D у хворих в групі «ФМ (+)» виявились статистично значуще вищими (в 1,85 рази, $p < 0,001$), ніж у хворих в групі «ФМ (-)».

Таблиця 4.17

Показники болю, втоми, розладів сну та когнітивних розладів у хворих на АС (n=143) залежно від наявності ФМ

Показник	Хворі на АС, n=143		p
	ФМ (-), n=94	ФМ (+), n=49	
ВАШ 0-10 (пацієнт) (M±σ)	5,83±2,22	6,92±2,05	< 0,05
ВАШ 0-10 (лікар) (M±σ)	5,51±1,93	6,20±1,81	< 0,05
MAF (M±σ)	25,7±7,23	36,9±7,39	< 0,001
< 20 (немає чи легка втома), n (%)	23 (24,5 %)	1 (2,0 %)	< 0,001
20-30 (помірна втома), n (%)	43 (45,7 %)	7 (14,3 %)	< 0,001
> 30 (важка втома), n (%)	28 (29,8 %)	41 (83,7 %)	< 0,0001
PSQI (M±σ)	6,77±3,57	10,8±3,42	< 0,001
≥ 5 (розлади сну), n (%)	64 (68,1 %)	49 (100 %)	< 0,001
5-10 (помірні розлади), n (%)	50 (53,2 %)	23 (46,9 %)	0,487
11-21 (важкі розлади), n (%)	14 (14,9 %)	26 (53,1 %)	< 0,001
HDRS/ HAM-D (M±σ)	9,19±4,17	17,0±5,66	< 0,001
0-7 (немає розладів), n (%)	37 (39,4 %)	1 (2,0 %)	< 0,0001
8-19 (легкі розлади), n (%)	56 (59,6 %)	33 (67,4 %)	0,467
≥ 20 (депресія), n (%)	1 (1,0 %)	15 (30,6 %)	< 0,0001
MMSE (M±σ)	27,4±1,26	26,9±1,10	< 0,05
28-30 (немає розладів), n (%)	40 (42,6 %)	14 (28,6 %)	0,145
24-27(когнітивні розлади), n (%)	54 (57,4 %)	35 (71,4 %)	0,145

Ранжування шкали HDRS/ HAM-D за важкістю засвідчило, що в групі «ФМ (-)» у 39,4 % осіб депресивних розладів не встановлено (HAM-D 0-7 балів) і виявлено лише 1 (1,0%) пацієнта з депресією (HAM-D ≥ 20), то в

групі «ФМ (+)» був лише 1 (2,0%) пацієнт без ознак депресії і 30,6 % осіб з помірною депресією. Слід відзначити, що за частками осіб з легкими депресивними розладами (HAM-D 8-19) групи «ФМ (-)» та «ФМ (+)» практично не відрізнялись.

За наявності ФМ у хворих на АС спостерігалась тенденція до зниження когнітивних функцій. Так, в групі «ФМ (-)» середнє значення MMSE становило $27,4 \pm 1,26$ порівняно з $26,9 \pm 1,10$ в групі «ФМ (+)» ($p < 0,05$). Також, в групі «ФМ (+)» спостерігалась тенденція ($p=0,145$) до зниження частки осіб без когнітивних розладів (MMSE 28-30) і підвищення частки осіб з помірними когнітивним розладами. Зауважимо, що осіб з ознаками деменції (MMSE ≤ 23) серед хворих на АС не виявлено.

Таким чином, результати оцінки окремих симптомів засвідчили, що у хворих на АС за відсутності ФМ виявляються легкі чи помірні ознаки психологічних розладів, які істотно поглиблюються за наявності ФМ. Не виключено, що в умовах високої активності основного захворювання у хворих на АС створюються передумови для прогресування полісимптомного дистресу та прискорення розвитку ФМ. На наступному етапі було досліджено наявність асоціативних зв'язків між клінічними параметрами, показниками активності АС та основними кількісними характеристиками симптомів ФМ.

Кореляційний аналіз за Спірманом (табл. 4.18) засвідчив наявність статистично значущих, але слабких за силою зв'язків між віком та кількістю ЧТ, WPI та PSD ($r_s = 0,178, 0,218$ та $0,203, p < 0,05$). Встановлено статистично значущі, але слабкі асоціації між загальною та верифікованою тривалістю захворювання та показниками ФМ, при цьому більш тісний зв'язок виявлявся зі шкалою PSD ($r_s = 0,250$ та $0,286, p < 0,01$). Встановлені статистично значущі прямі зв'язки середньої сили між показниками активності АС та маркерами ФМ, при цьому найбільш тісні асоціації виявлені між шкалою PSD та індексами BASDAI, BASFI та BASMI ($r_s = 0,523; 0,588$ та $0,387, p < 0,001$). Такі параметри ФМ як кількість ЧТ, WPI та SSS найбільш тісно корелювали з індексами BASFI ($r_s = 0,527; 0,510$ та $0,456, p < 0,001$) та BASDAI ($r_s = 0,404;$

0,401 та 0,491, $p < 0,001$). Виявлені статистично значущі асоціації між показниками стану здоров'я HAQ і ASAS HI та шкалою PSD ($r_s = 0,384$; $0,370$, $p < 0,001$), а також кількістю ЧТ ($r_s = 0,305$; $0,282$, $p \leq 0,001$) та WPI ($r_s = 0,335$; $0,344$, $p < 0,001$).

Таблиця 4.18

Коефіцієнти кореляції Спірмана між кількісними критеріями ФМ та показниками перебігу захворювання у хворих на АС

Показник	Коефіцієнти кореляції Спірмана (r_s)			
	ЧТ	WPI	SSS	PSD
Вік	0,178 $p = 0,033$	0,218 $p = 0,009$	0,114 $p = 0,176$	0,203 $p = 0,015$
Загальна тривалість захворювання	0,182 $p = 0,029$	0,203 $p = 0,015$	0,217 $p = 0,009$	0,250 $p = 0,003$
Тривалість верифікованого АС	0,193 $p = 0,021$	0,199 $p = 0,017$	0,255 $p = 0,002$	0,286 $p = 0,001$
ASDAS	0,275 $p = 0,001$	0,167 $p = 0,047$	0,350 $p < 0,001$	0,291 $p < 0,001$
BASDAI	0,404 $p < 0,001$	0,401 $p < 0,001$	0,491 $p < 0,001$	0,523 $p < 0,001$
BASFI	0,527 $p < 0,001$	0,510 $p < 0,001$	0,456 $p < 0,001$	0,588 $p < 0,001$
BASMI	0,275 $p = 0,001$	0,384 $p < 0,001$	0,201 $p = 0,016$	0,387 $p < 0,001$
ASAS HI	0,282 $p = 0,001$	0,344 $p < 0,001$	0,255 $p < 0,001$	0,370 $p < 0,001$
ASAS EF	0,102 $p = 0,224$	0,189 $p = 0,024$	0,119 $p = 0,156$	0,178 $p = 0,033$
HAQ	0,305 $p < 0,001$	0,335 $p < 0,001$	0,291 $p < 0,001$	0,384 $p < 0,001$
BAS-G (7 діб)	0,315 $p < 0,001$	0,288 $p < 0,001$	0,380 $p < 0,001$	0,371 $p < 0,001$
BAS-G (6 місяців)	0,385 $p < 0,001$	0,390 $p < 0,001$	0,251 $p = 0,003$	0,367 $p < 0,001$

Кореляційний аналіз за Пірсоном підтвердив виявлені закономірності (рис. 4.5): найбільш сильний прямий зв'язок спостерігався між шкалою PSD та індексами BASDAI та BASFI ($r=0,52$ та $0,57$, $p < 0,001$), зв'язок середньої сили

був з індексом ASAS HI ($r=0,42$, $p < 0,001$) і слабкий зв'язок з індексом ASDAS ($r=0,29$, $p < 0,01$).

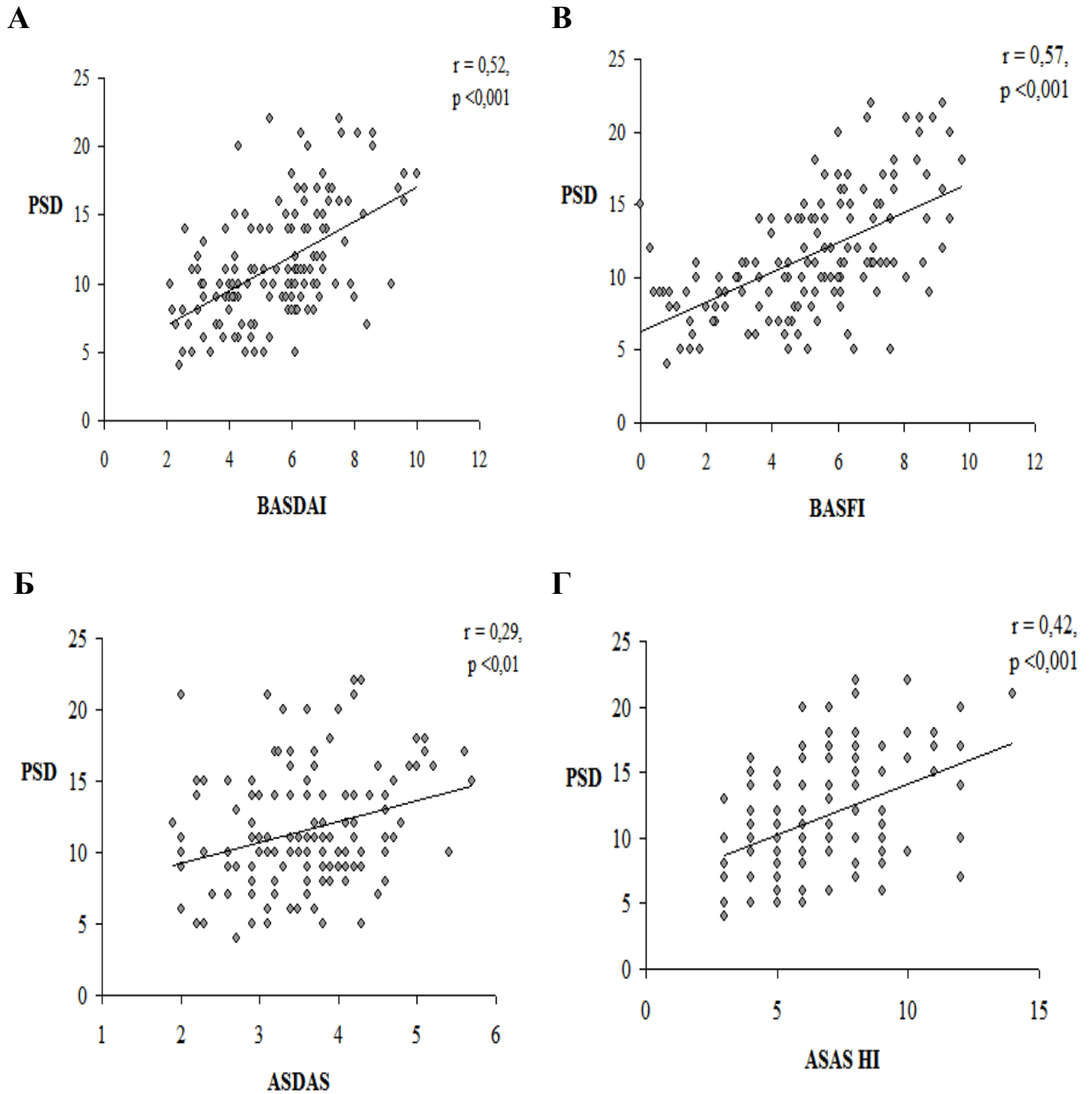


Рис. 4.5 Асоціація шкали полісимптомного дистресу (PSD) з показниками активності захворювання (А, Б) та функціональними розладами (В, Г) у хворих на АС ($n=143$), r – коефіцієнт кореляції Пірсона.

Резюме. Таким чином, у хворих на АС частота вперше виявленої ФМ у хворих на АС за критеріями ACR 1990, mACR 2010, 2016 Fibromyalgia

Diagnostic Criteria, AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia 2019 становить 21,0; 34,3; 28,7 та 35,7%, відповідно. 58,0 % хворих на АС виявились негативними за всіма діагностичними критеріями, 34,3% хворих були позитивними за критеріями mACR 2010 та 1-3 іншими діагностичними критеріями, 7,7 % хворих були позитивними лише за критеріями AAPT 2019. За скринінговим опитувальником FiRST частота ФМ у хворих на АС становила 34,7%. У хворих на АС найбільш сильна узгодженість відмічалась між критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,871$, $p < 0,001$), також достатньо сильна узгодженість була між критеріями ACR 1990 і mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,675$ та $0,684$, $p < 0,001$). Україномовна версія FiRST найбільшу узгодженість продемонструвала з критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,785$ та $0,713$, $p < 0,001$). Чутливим інструментом для кількісної характеристики ФМ у хворих на АС є опитувальник FIQR, який за точкою відсікання $> 40,6$ балів із чутливістю та специфічністю 83,7 % та 89,7 % засвідчує наявність даного супутнього стану. У хворих на АС спостерігається зростання частоти ФМ серед пацієнтів віком ≥ 45 років та у пацієнтів жіночої статі. Також, у хворих на АС виявлено зростання проявів полісимптомного дистресу (PSD) зі збільшенням тривалості та активності основного захворювання, встановлені кореляційні зв'язки між маркерами центральної сенситизації та клінічними індексами BASDAI та BASFI ($r=0,52$ та $0,57$, $p < 0,001$), індексом ASAS HI ($r=0,42$, $p < 0,001$). Отримані результати свідчать, що у хворих на АС існує асоціація між активністю основного процесу та розвитком полісимптомного дистресу, при цьому найбільш тісний зв'язок виявляється з маркерами центральної сенситизації. Ймовірні механізми такої асоціації будуть розглянуті у наступному розділі.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [28].

РОЗДІЛ 5

ДОБОВА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РІВНЯ МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО
ФАКТОРУ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ЗА
КОМОРБІДНОСТІ З ФІБРОМІАЛГІЄЮ

У попередньому розділі було засвідчено, що у всіх хворих на АС виявляються ознаки полісимптомного дистресу, при цьому, практично у кожного третього пацієнта виявлявся тяжкий дистрес ($PSD \geq 13$), асоційований ФМ. Як відомо, клінічні симптоми у хворих на АС виявляють добову варіабельність, зокрема спостерігається ранкова скутість, а вночі збільшується інтенсивність болю у спині [236]. Однак, патогенетичні механізми формування циркадного патерну у хворих на АС, у тому числі за умов коморбідної ФМ, остаточно не з'ясовані.

Одним із важливих чинників центральної сенситизації є порушення продукції BDNF – ключового нейротрофіну, залученого до регуляції больового синдрому, нейропластичності, когнітивних функцій (див. розділ 1). В окремих дослідженнях було показано, що у практично здорових осіб виявляються добові коливання рівня BDNF у плазмі крові із певними статевими відмінностями [51; 197; 67]. Слід брати до уваги, що за умов ФМ продукція BDNF може змінюватись. Так, у жінок з РА реєструвались більш високі рівні BDNF в сироватці крові, ніж у практично здорових жінок, при цьому найвищі рівні виявлялись за коморбідної ФМ [11].

Циркадні ритми продукції BDNF у хворих на АС, у тому числі залежно від супутньої ФМ не досліджувались. Тому оцінка добової варіабельності плазмового рівня мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) залежно від клініко-демографічних параметрів та наявності ФМ у хворих на АС була пріоритетним завданням даного розділу.

5.1 Добова варіабельність плазмового рівня BDNF у хворих на анкілозивний спондиліт за коморбідності з фіброміалгією: зв'язок з клініко-демографічними показниками

Рівень BDNF у плазмі крові визначали двічі на добу – о 08:00 (коли відбувається фізіологічне підвищення рівня кортизолу) та о 20:00 (коли має місце фізіологічне зниження секреції кортизолу і підвищення секреції мелатоніну). На даному етапі у дослідженні взяли участь 35 осіб контрольної групи (28 чоловіків та 7 жінок), середнім віком $42,3 \pm 9,18$ років, без будь-яких ревматологічних захворювань та хронічного больового синдрому. Група контролю була репрезентативна за віком, статевим розподілом, антропометричними параметрами, частотою супутньої патології основній групі хворих на АС (див. розділ 2.3).

Виявилось, що у контрольній групі рівень BDNF в плазмі крові о 8:00 коливався від 653,3 до 972,5 пг/мл (95 % ДІ) і в середньому становив $785,2 \pm 109,7$ пг/мл (табл. 5.1). У вечірній час (о 20:00) спостерігалось статистично значуще зниження рівня BDNF в 1,74 рази ($p < 0,0001$): цей показник в середньому становив $450,6 \pm 358,9$ пг/мл із 95 % ДІ 265,1 – 883,8 пг/мл. Співвідношення рівнів BDNF «8:00 / 20:00» в контрольній групі склало $1,96 \pm 0,58$ (95 % ДІ 1,06 - 2,76). При аналізі показника залежно від статі були виявлені наступні особливості: 1) рівні BDNF о 8:00 та 20:00 у жінок були вищими (в 1,20 та 2,31 рази), ніж у чоловіків; 2) відмінності між ранковим та вечірнім рівнями BDNF були статистично значущими лише у чоловіків, натомість у жінок суттєвих добових коливань показника не виявлялось. При цьому, співвідношення «8:00 / 20:00» у чоловіків було вдвічі вищим, ніж у жінок ($2,17 \pm 0,44$ проти $1,10 \pm 0,10$, $p < 0,001$). Виявлені нами закономірності щодо контрольної групи узгоджуються із результатами досліджень інших авторів [51].

У хворих на АС рівні BDNF в плазмі крові о 8:00 та 20:00 виявились статистично значуще вищими в 1,23 та 1,85 рази, а відношення «8:00 / 20:00», навпаки, нижчим (в 1,18 рази), ніж в групі контролю.

Таблиця 5.1

Добова варіабельність рівня BDNF в плазмі крові у хворих на АС та практично здорових осіб

Групи	Рівень BDNF, пг/мл ($M \pm \sigma$)				p (між 8:00 та 20:00)
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»	
Група контролю					
Всі, n=35	785,2±109,7	450,6±358,9	617,9±583,5	1,96±0,58	<0,0001
Чоловіки, n=28	755,0±92,7	357,1±66,6	556,0±64,2	2,17±0,44	<0,0001
Жінки, n = 7	906,1±90,5 #	825,0±81,2 #	865,6±75,7 #	1,10±0,10 #	> 0,05
Хворі на АС					
Всі, n=143	962,5±357,2 ***	834,7±510,0 ***	898,6±381,3 ***	1,66±1,20 *	<0,01
Чоловіки, n =117	939,3±337,2 ***	766,2±506,7 ***	852,7±368,9 ***	1,79±1,25* #	<0,01
Жінки, n = 26	1067±427,9	1143±406,5 **#	1105±374,4 *#	1,07±0,69 #	> 0,05

Примітки: 1. * - статистично значущі відмінності по відношенню до групи контролю (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$);

2. # - статистично значущі відмінності між чоловіками та жінками в межах групи ($p < 0,05$).

У хворих на АС також виявлялись статистично значущі статеві відмінності: 1) у чоловіків з АС спостерігалось зниження плазмового рівня BDNF о 20:00 (в 1,23 рази відносно рівня о 8:00, $p < 0,01$) і не реєструвалось у жінок з АС; 2) статистично значущі статеві відмінності у хворих на АС виявлялись лише за вечірнім рівнем BDNF, який у жінок був в 1,30 рази вищим, ніж у чоловіків, і за відношенням «8:00 / 20:00», яке у чоловіків було в 1,67 рази вищим, ніж у жінок; 3) у чоловіків з АС рівні BDNF о 8:00, о

20:00 та середньодобовий були вищими (в 1,24, 2,15 та 1,53 рази, $p < 0,001$), а відношення «8:00 / 20:00», навпаки, нижчим (в 1,21 рази, $p < 0,05$), ніж у чоловіків групи контролю. У жінок з АС лише вечірній та середньоденний рівні BDNF були статистично значуще вищими (в 1,39 та 1,28 рази, $p < 0,05$), ніж в контролі, хоча відмінностей за рівнем о 8:00 і відношенням «8:00 / 20:00» не було.

Аналіз добової варіабельності плазмового рівня BDNF залежно від віку засвідчив статистично значущі відмінності як в групі контролю, так і серед хворих на АС (табл. 5.2). Слід відзначити, що в групі контролю зберігалась загальна закономірність щодо зниження плазмового рівня BDNF у вечірній час (о 20:00): у осіб віком < 45 років вечірній рівень був нижчим в 1,80 рази, а у осіб віком ≥ 45 років - в 1,65 рази, ніж відповідні ранкові показники ($p < 0,001$). При цьому в контрольній групі у осіб віком ≥ 45 років рівні BDNF о 8:00 виявились нижчими (на 11,5%), ніж у осіб віком < 45 років, але за іншими показниками суттєвої різниці не було.

Виявилось, у хворих на АС з віком спостерігається зменшення добової варіабельності. Так, у хворих віком < 45 років рівень BDNF о 8:00 був вищим в 1,24 рази ($p < 0,05$), ніж о 20:00. У той же час, у хворих на АС віком ≥ 45 років таких відмінностей не було. Слід відзначити, що відношення рівнів BDNF «8:00 / 20:00» у пацієнтів віком < 45 років статистично значуще перевищувало таке у пацієнтів віком ≥ 45 років в 1,28 рази ($p < 0,05$).

Зауважимо, що у хворих на АС відмінності від показників в контролі були більш виразними у віковій групі ≥ 45 років, ніж у віковій групі < 45 років. Так, рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий у хворих на АС віком ≥ 45 років були вищими в 1,30; 2,05 та в 1,58 рази ($p < 0,001$), а у хворих віком < 45 років – в 1,18; 1,70 та в 1,36 рази ($p < 0,01$), ніж у відповідній підгрупі контролю. У хворих на АС віком ≥ 45 років відношення «8:00 / 20:00» виявилось нижчим (в 1,35 рази, $p < 0,05$), ніж в контролі, хоча у хворих віком < 45 років статистично значущих відмінностей від контролю за цим показником не виявлялось.

Таблиця 5.2

Вікові особливості добової варіабельності рівня BDNF в плазмі крові у хворих на АС та практично здорових осіб залежно від віку

Групи	Рівень BDNF, пг/мл (M±σ)				p (між 8:00 та 20:00)
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»	
Група контролю (n=35)					
Вік < 45 років, n=21	818,9±93,5	454,9±194,2	636,9±135,3	1,99±0,52	<0,001
Вік ≥ 45 років, n=14	734,6±115,9#	444,3±220,2	589,4±151,2	1,91±0,69	<0,001
Хворі на АС (n=143)					
Вік < 45 років, n=82	967,3±386,9 **	777,4±510,9 ***	872,3±397,5 ***	1,81±1,34	<0,05
Вік ≥ 45 років, n=61	956,2±615,8 ***	911,7±502,6 ***	933,9±358,5 ***	1,41±0,91 *#	> 0,05

Примітки: 1. * - статистично значущі відмінності по відношенню до групи контролю (* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001);

2. # - статистично значущі відмінності відносно «вік < 45 років» в межах групи (p < 0,05).

Таким чином, між практично здоровими особами та хворими на АС виявлялись суттєві відмінності у циркадних ритмах плазмового рівня BDNF, які також асоціювались з віком та статтю. На наступному етапі був проведений аналіз добової варіабельності цього нейротрофіну у хворих на АС залежно від показників перебігу та активності захворювання.

Як свідчать результати, наведені в табл. 5.3, зі збільшенням тривалості захворювання спостерігалась стійка тенденція до підвищення вечірнього і, меншою мірою ранкового, рівня BDNF в плазмі крові і зниження відношення «8:00 / 20:00». Так, у пацієнтів з тривалістю захворювання > 10 років рівень BDNF о 20:00 та середньодобовий рівень були вищими в 1,31 та 1,21 рази

($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з тривалістю АС < 5 років. Крім того, зі збільшенням тривалості захворювання спостерігалось зменшення добової варіабельності плазмового рівня BDNF. Зокрема, статистично значущі відмінності між ранковим та вечірнім рівнем BDNF виявлялись лише у пацієнтів з тривалістю захворювання до 5 років.

Таблиця 5.3

Добова варіабельності рівня BDNF в плазмі крові у хворих на АС залежно від тривалості захворювання та наявності HLA B27

Групи	Рівень BDNF, пг/мл ($M \pm \sigma$)				p (між 8:00 та 20:00)
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»	
Загальна тривалість захворювання					
< 5 років, n=36	917,9±284,4	726,2±421,2	822,0±293,0	1,71±0,99	<0,05
5-10 років, n=53	930,8±347,4	802,7±520,8	866,7±370,2	1,63±1,11	>0,05
> 10 років, n=54	1034±395,9	949,5±534,3 *	991,8±421,8 *	1,47±1,11	>0,05
Наявність HLA B27					
HLA B27+, n=113	971,9±370,8	879,7±538,5	925,8±404,9	1,54±1,14	>0,05
HLA B27-, n=30	927,1±303,7	645,4±329,2 #	792,6±258,2 #	1,73±0,70	<0,01

Примітки: 1. * - статистично значущі відмінності по відношенню до групи «< 5 років» (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$);

2. # - статистично значущі відмінності по відношенню до групи «HLA B27+» ($p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на АС циркадні коливання плазмового рівня BDNF виявляють певні особливості залежно від наявності імуногенетичного маркера HLAB27. Зокрема, у пацієнтів з HLA B27+ вечірній та середньодобовий рівні BDNF були вищими (в 1,36 та 1,17 рази, $p < 0,05$), ніж у пацієнтів з HLAB27-. У пацієнтів з HLA B27- спостерігалось статистично значуще зниження рівня BDNF о 20:00 порівняно з 8:00 (в 1,44 рази, $p < 0,01$),

у той же час у пацієнтів з HLA B27+ виявлялась лише тенденція до його зниження.

Встановлено, що зі збільшенням активності захворювання відбувається підвищення рівня BDNF у ранковий та вечірній час, при цьому відмінності між цими показниками достовірно зменшуються (табл. 5.4). Наприклад, у хворих з дуже високою активністю АС (BASDAI $\geq 6,0$) рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий були вищими в 1,43; 1,81 та 1,60 рази ($p < 0,05$), а відношення «8:00 / 20:00» - нижчим в 1,47 рази ($p < 0,05$), ніж у хворих з помірною активністю АС (BASDAI 2,0 – 3,9). Слід відзначити, що статистично значуще зниження рівня BDNF о 20:00 спостерігалось лише в групах хворих з BASDAI 2,0 – 3,9 (в 1,34 рази, $p < 0,05$) та BASDAI 4,0 – 5,9 (в 1,25 рази, $p < 0,05$), і не виявлялось в групі BASDAI $\geq 6,0$.

Розподіл хворих на АС за показником BASFI також засвідчив, що зі збільшенням вираженості функціональних розладів у хворих на АС спостерігається тенденція до зростання плазмового рівня BDNF, особливо у вечірній час. Зокрема, у хворих з важкими функціональними розладами (BASFI $\geq 4,0$) рівні BDNF о 20:00 та середньодобовий були вищими в 1,81 та 1,35 рази ($p < 0,05$), а відношення «8:00 / 20:00» - нижчим в 1,67 рази ($p < 0,05$), ніж у хворих з легкими функціональними змінами (BASFI $< 2,0$). Зниження плазмового рівня BDNF о 20:00 було статистично значущим лише в групах хворих з BASFI $< 2,0$ (в 1,75 рази, $p < 0,05$) та BASFI 2,0 – 3,9 (в 1,38 рази, $p < 0,05$), на відміну від групи BASFI $\geq 4,0$.

При розподілі хворих на АС залежно від величини метрологічного індексу BASMI статистично значущі міжгрупові відмінності виявлялись лише з рівнем BDNF о 20:00 та відношенням «8:00 / 20:00». У пацієнтів з показником BASMI $< 4,0$ рівень BDNF о 20:00 був достовірно нижчим (в 1,30 рази, $p < 0,05$), ніж о 8:00. У хворих з індексом BASMI $\geq 4,0$ рівень BDNF о 20:00 залишався високим і не виявляв тенденції до зниження, крім того цей показник в 1,23 рази перевищував такий у хворих з BASMI $< 4,0$. Також,

у хворих з BASMI < 4,0 відношення «8:00 / 20:00» було статистично значуще вищим (в 1,38 рази, $p < 0,05$), ніж у хворих з BASMI $\geq 4,0$.

Таблиця 5.4

Добова варіабельності рівня BDNF в плазмі крові у хворих на АС залежно від активності захворювання

Групи	Рівень BDNF, пг/мл ($M \pm \sigma$)				p (між 8:00 та 20:00)
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»	
BASDAI					
2,0 – 3,9, n=27	752,0±264,1	560,3±361,3	656,2±265,9	1,85±1,03	<0,05
4,0 – 5,9, n=47	915,5±293,8 *	734,0±474,5	816,9±323,7	1,74±1,07 *	<0,05
$\geq 6,0$, n=69	1077±385,9 ***#	1018±518,1 ***##	1047±394,6 ***##	1,26±0,73 *#	>0,05
BASFI					
< 2,0, n=18	891,4±439,8	509,4±464,1	700,4±416,7	2,45±1,39	<0,05
2,0 – 3,9, n=23	975,3±348,8	709,1±461,1	842,2±351,3	1,86±1,06	<0,05
$\geq 4,0$, n=102	969,4±347,8	922,1±507,4 **	945,7±375,5 *	1,47±1,15 *	>0,05
BASMI					
< 4,0, n=67	963,6±390,6	742,6±492,0	853,1±383,8	1,94±1,48	<0,05
$\geq 4,0$, n=76	961,5±327,6	915,9±514,9 *	938,7±376,9	1,41±0,82 *	>0,05

Примітки: 1. * - статистично значущі відмінності відносно групи з найменшими значеннями відповідного індексу АС (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$);

2. # - статистично значущі відмінності відносно групи з середніми значеннями відповідного індексу АС (# - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$).

У попередньому розділі було показано, що практично у третини пацієнтів з АС виявляється супутня ФМ, яка істотно модифікує перебіг захворювання. Механізми несприятливого впливу ФМ на перебіг АС можуть

реалізуватись через продукцію BDNF. Зокрема, існують дані, що у хворих на ФМ підвищується рівень BDNF в сироватці крові [Laske С., 2007; Перебетюк ЛС, 2015]. Тому був проведений аналіз добової варіабельності рівня BDNF залежно від важкості полісимптомного дистресу та коморбідної ФМ.

Встановлено, що у хворих на АС виявляються значимі розлади циркадних ритмів BDNF при підвищенні показників PSD (табл. 5.5). Наприклад, у хворих з невираженим дистресом (PSD 4-7) та помірно вираженим дистресом (PSD 8-11) спостерігалось достовірне зниження рівня BDNF в плазмі крові о 20:00 (в 1,64 та 1,55 рази, $p < 0,001$). Натомість, у хворих на АС з ознаками тяжкого (PSD 12-19) та дуже тяжкого дистресу (PSD 20-31) не спостерігалось зниження рівня BDNF о 20:00, навпаки, цей показник виявився вищим, ніж о 8:00 (на 16,6 та 14,8%, відповідно).

Таблиця 5.5

Добова варіабельності рівня BDNF в плазмі крові у хворих на АС залежно від вираженості полісимптомного дистресу

Групи	Рівень BDNF, пг/мл ($M \pm \sigma$)				р (між 8:00 та 20:00)
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»	
PSD 4-7, n = 22	816,9±283,1	498,6±350,7	657,2±289,8	2,14±0,99	<0,001
PSD 8-11, n = 64	926,0±287,8	596,5±394,7	761,2±282,3	2,16±1,40	<0,001
PSD 12-19, n = 48	999,8±407,4 *	1166±364,5 ***#	1083±334,8 ***#	0,91±0,40 ***#	<0,05
PSD 20-31, n = 9	1378,7±392,9 **#&	1583±482,3 ***#&	1481±421,7 ***#&	0,89±0,14 ***#	>0,05

Примітки:

1. * - статистично значущі відмінності відносно PSD 4-7 (* - $p < 0,05$;

** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$);

2. # - статистично значущі відмінності відносно PSD 8-11 (# - $p < 0,05$);

3. & - статистично значущі відмінності відносно PSD 12-19 (& - $p < 0,05$).

Слід відзначити, що рівень BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий показник у хворих з легким дистресом були в 1,22; 2,38 та 1,65 разів ($p < 0,05$),

нижчими, ніж у пацієнтів з тяжким дистресом, і у 1,69; 3,17 та 2,25 разів ($p < 0,01$) нижчими, ніж у пацієнтів з дуже тяжким дистресом. Натомість, відношення «8:00 / 20:00» у хворих з легким та помірним дистресом було вищим в 2,35 та 2,37 рази ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів з тяжким дистресом, та в 2,40 та 2,43 рази ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів з дуже тяжким дистресом.

Як відомо, за критеріями mACR 2010 та 2016 показники шкали PSD ≥ 13 свідчать про наявність ФМ. Аналіз циркадних коливань плазмового рівня BDNF залежно від наявності ФМ підтвердив вищеписані закономірності (табл. 5.6). Так, у пацієнтів з АС без ФМ спостерігалось зниження рівня BDNF о 20:00 в 1,52 рази ($p < 0,001$). Натомість, у пацієнтів з ФМ виявлялось статистично значуще підвищення рівня BDNF о 20:00 в 1,20 рази ($p < 0,05$) порівняно з ранковим показником. Крім того, у пацієнтів з ФМ рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий були достовірно вищими в 1,19; 2,18 та 1,58 рази, а відношення «8:00 / 20:00» - нижчим в 2,45 рази, ніж у пацієнтів без ФМ.

Таблиця 5.6

Добова варіабельності рівня BDNF в плазмі крові у хворих на АС залежно від наявності ФМ (за критеріями mACR 2010)

Групи	Рівень BDNF, пг/мл ($M \pm \sigma$)				p (між 8:00 та 20:00)
	8:00	20:00	середньодобовий	«8:00 / 20:00»	
ФМ (-), n=94	903,7 \pm 299,1	594,6 \pm 385,6	749,2 \pm 288,9	2,08 \pm 1,28	<0,001
ФМ (+), n = 49	1075 \pm 429,3 *	1295 \pm 389,8 ***	1185 \pm 375,1 ***	0,85 \pm 0,30 ***	<0,05

Примітка. * - статистично значущі відмінності відносно ФМ (-) (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

Таким чином, у хворих на АС підвищення тяжкості перебігу основного захворювання супроводжується підвищенням добової продукції BDNF та зменшенням відмінностей за даним показником у ранковий та вечірній періоди. Наростання ознак PSD асоціюється зі зміною вектору циркадних

коливань рівня BDNF, які є найбільш виразними у пацієнтів з ФМ. Найбільш значущі відмінності у хворих на АС без ФМ (-) та з ФМ (+) виявлялись за показником «8:00 / 20:00», який в найбільшій мірі відображає спрямованість порушень циркадних ритмів секреції BDNF. Тому на наступному етапі порівняльна оцінка клінічних параметрів, показників якості життя та функціонального стану, симптомів центральної сенситизації у пацієнтів з АС була проведена залежно від розподілу індексу BDNF «8:00 / 20:00».

5.2 Показники активності захворювання, центральної сенситизації, якості життя та функціонального стану хворих на анкілозивний спондилоартрит залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00»

За результатами ранжування відношення рівнів BDNF «8:00 / 20:00» хворі на АС були розподілені на 4 групи: 1-й квартиль (Q1) включав 37 осіб з показниками < 0,83; 2-й квартиль (Q2) – 35 осіб з показниками 0,83 – 1,15; 3-й квартиль (Q3) – 35 осіб з показником 1,16 – 2,49 і 4-й квартиль (Q4) – 36 осіб з показником > 2,49. В табл. 5.7 наведено клініко-демографічну характеристику хворих на АС залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00».

Аналіз середнього віку не виявив статистично значущих відмінностей за між групами Q1, Q2 та Q3, однак в групі Q4 середній вік виявився нижчим (на 12,6 %, $p < 0,05$), ніж в групі Q1. При аналізі статевого розподілу у квартильних групах хворих на АС виявилось, що у групі Q4 частка жінок є статистично значуще нижчою, ніж в групах Q1 ($p=0,029$) та Q2 ($p=0,0002$). В той же час, між групами Q1, Q2 та Q3 не виявлено суттєвих відмінностей за статевим розподілом пацієнтів. В групі Q4 реєструвалась статистично значуще нижча тривалість захворювання (в 1,48 рази) та нижчий термін встановлення діагнозу (в 1,47 рази), ніж в групі Q1, у той ж час між групами Q1, Q2 та Q3 відмінностей не даними показниками не встановлено.

Розподіл хворих на АС за імуногенетичним маркером HLA B27 засвідчив стійку тенденцію до збільшення частки осіб з HLA B27 (-) від

групи Q1 до групи Q4 ($p = 0,095$). При аналізі розподілу за рентгенологічною стадією АС статистично значущих відмінностей між групами Q1, Q2 та Q3 не виявлялось. Однак, між групами Q1 та Q4 були виявлені наступні відмінності: в групі Q1 частка хворих з IV стадією сакроілеїту була вдвічі вищою (в 2,1 рази, $p=0,030$), а частка хворих з III стадією сакроілеїту нижчою (в 1,57 рази, $p=0,032$), ніж в групі Q4.

Таблиця 5.7

Клініко-демографічна характеристика хворих на АС ($n=143$) залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00»

Показники	BDNF «8:00 / 20:00»			
	< 0,83	0,83 – 1,15	1,16 – 2,49	> 2,49
	Q1 (n=37)	Q2 (n=35)	Q3 (n=35)	Q4 (n=36)
Вік, роки ($M \pm \sigma$)	44,3 \pm 10,5	43,3 \pm 12,0	42,2 \pm 10,8	38,7 \pm 12,1*
Жінки, n (%)	8 (21,6 %)	13 (37,1 %)	4 (11,4 %)	1 (2,78 %)*#
Тривалість захворюв., роки, ($M \pm \sigma$)	11,0 \pm 7,04	11,1 \pm 8,81	10,4 \pm 8,81	7,43 \pm 5,05*#
Тривалість вериф. АС, роки, ($M \pm \sigma$)	4,49 \pm 3,96	3,26 \pm 2,68	3,47 \pm 3,61	3,00 \pm 3,20
Термін встановлення діагнозу, роки ($M \pm \sigma$)	6,69 \pm 5,34	7,96 \pm 8,55	6,51 \pm 7,01	4,54 \pm 3,53*#
HLA B27 (+), n (%)	32 (86,5 %)	30 (85,7 %)	26 (74,3 %)	25 (69,4 %)
HLA B27 (-), n (%)	5 (13,5%)	5 (14,3 %)	9 (25,7 %)	11 (30,6 %)
Ro стадія II, n (%)	1 (2,7 %)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	1 (2,8%)
Ro стадія III, n (%)	17 (45,9%)	17 (48,6%)	18 (51,4%)	26 (72,2%)*
Ro стадія IV, n (%)	19 (51,4%)	13 (37,1%)	14 (40,0%)	9 (25,0%)*

Примітки:

1. * - статистично значущі відмінності відносно Q1 (* - $p < 0,05$;
** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$);
2. # - статистично значущі відмінності відносно Q2 (# - $p < 0,05$);
3. відмінності між Q3 та Q4 статистично незначущі ($p > 0,05$).

Розподіл за показниками активності захворювання засвідчив істотні міжгрупові відмінності (табл. 5.8). Так, зі збільшенням індексу BDNF «8:00 /

20:00» спотерігалась стійка тенденція до зниження індексу ASDAS-ШОЕ. Цей показник в групі Q4 був статистично значуще нижчим, ніж в групах Q1 та Q2 (на 16,0 та 12,4 %, $p < 0,05$). Частка осіб з високою активністю АС ($ASDAS > 3,5$) була вищою в групах Q1 ($p=0,061$) та Q2 ($p=0,018$), ніж в групі Q4.

Таблиця 5.8

Клініко-демографічна характеристика хворих на АС ($n=143$) залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00»

Показники	BDNF «8:00 / 20:00»			
	< 0,83	0,83 – 1,15	1,16 – 2,49	> 2,49
	Q1 (n=37)	Q2 (n=35)	Q3 (n=35)	Q4 (n=36)
ASDAS-ШОЕ ($M \pm \sigma$)	3,88 \pm 0,80	3,72 \pm 0,91	3,52 \pm 0,77	3,26 \pm 0,66 **#
ASDAS > 3,5, n (%)	22 (59,5 %)	23 (65,7 %)	17 (48,6 %)	13 (36,1 %) #
BASDAI ($M \pm \sigma$)	6,21 \pm 1,91	5,89 \pm 1,90	5,42 \pm 1,34	4,80 \pm 1,39 **#
BASDAI \geq 6,0, n (%)	23 (62,2 %)	21 (60,0 %)	15 (42,9 %)	10 (27,8 %) **#
BASFI ($M \pm \sigma$)	6,51 \pm 1,99	5,50 \pm 2,39	4,77 \pm 1,99 *	3,82 \pm 2,07 ***#
BASFI \geq 4,0, n (%)	33 (89,2 %)	26 (74,3 %)	25 (71,4 %)	18 (50,0 %) *#
BASMI ($M \pm \sigma$)	4,30 \pm 2,08	3,91 \pm 2,03	3,71 \pm 2,09	3,22 \pm 2,02*
BASMI \geq 4,0, n (%)	23 (62,2 %)	20 (57,1 %)	19 (54,3 %)	14 (38,9 %)

Примітки:

- * - статистично значущі відмінності відносно Q1 (* - $p < 0,05$;
** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$);
- # - статистично значущі відмінності відносно Q2 (# - $p < 0,05$);
- відмінності між Q3 та Q4 статистично незначущі ($p > 0,05$).

При аналізі індексу BASDAI виявлені закономірності були ще більш виразними. Зокрема, за середніми величинами індекс BASDAI в групах Q1 та Q2 був вищим на 29,4 та 18,5 %, а частка осіб з дуже високою активністю АС

(BASDAI $\geq 6,0$) була вищою в 2,24 рази ($p=0,005$) та 2,16 рази ($p=0,009$) порівняно з групою Q4.

Від квартилю Q1 до квартилю Q4 спостерігалось достовірне зниження виразності функціональних порушень. Так, в групах Q1 та Q2 індекс BASFI був статистично значуще вищим на 70,4 та 44,0 %, ніж в групі Q4. Частка осіб з дуже важкими функціональними розладами в групі Q4 була нижчою, ніж в групах Q1 (в 1,78 рази, $p=0,003$), Q2 (в 1,49 рази, $p=0,05$) та Q3 (в 1,42 рази, $p=0,089$). Оцінка метрологічного індексу BASMI підтвердила виявлені закономірності: в групі Q1 цей показник був вищим на 33,5 %, ніж в групі Q4. Спостерігалась стійка тенденція до зниження частки осіб з дуже значним погіршенням метрологічних показників (BASMI $\geq 4,0$) при збільшенні індексу BDNF «8:00 / 20:00» ($p=0,062$).

Аналіз показників стану здоров'я та якості життя у хворих на АС залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00» засвідчив статистично значущі відмінності у квартильних групах (табл. 5.9). Так, погіршення показників якості життя чітко асоціювалось зі зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00»: показники ASQoL та HAQ в групі Q1 були статистично значуще вищими, ніж в групах Q4 (в 1,57 та 1,54 рази, $p < 0,001$) та Q3 (в 1,43 та 1,23 рази, $p < 0,05$).

У групі Q1 реєструвались статистично значуще вищі показники BAS-G 7 діб, BAS-G 6 місяців та BAS-G Score (в 1,31; 1,25 та 1,28 рази, $p < 0,05$), ніж в групі Q4. Асоціацію між погіршенням стану здоров'я хворих на АС та зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00» було підтверджено і при аналізі специфічного опитувальника ASAS: в групі Q1 показник ASAS HI був вищим (в 1,20 рази, $p < 0,05$), ніж в групі Q4. При цьому у групі Q1 було виявлено 18,9% осіб з дуже важкими розладами здоров'я (ASAS HI ≥ 10), у той час у групі Q4 осіб з такою тяжкістю порушень не виявлялось ($p=0,011$). Слід відзначити, що порушення циркадних ритмів BDNF не відображалось на показниках додатку ASAS EF, значення якого були співставними в усіх квартильних групах.

Таблиця 5.9

Показники стану здоров'я та якості життя у хворих на АС (n=143) залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00»

Показники	BDNF «8:00 / 20:00»			
	< 0,83	0,83 – 1,15	1,16 – 2,49	> 2,49
	Q1 (n=37)	Q2 (n=35)	Q3 (n=35)	Q4 (n=36)
ASQoL (M±σ)	11,8±3,86	10,6±4,29	8,23±3,65 **#	7,50±3,22 ***#
HAQ (M±σ)	1,25±0,54	1,16±0,46	1,02±0,49	0,81±0,41 **#
BAS-G 7 діб (M±σ)	6,97±2,07	6,11±2,25	6,23±1,75	5,33±1,85 **&
BAS-G 6 місяців (M±σ)	6,51±2,50	6,63±2,71	5,34±2,55	5,19±1,97*#
BAS-G Score (M±σ)	6,74±1,89	6,37±2,13	5,79±1,88*	5,26±1,73 **#
ASAS HI (M±σ)	7,24±2,54	7,06±2,25	6,26±2,06	6,03±1,83*#
≤ 5, n (%)	11 (29,7 %)	8 (22,9 %)	15 (42,9 %)	17 (47,2 %)
6-9, n (%)	19 (51,4 %)	23 (65,7 %)	18 (51,4 %)	19 (52,8 %)
≥ 10, n (%)	7 (18,9 %)	4 (11,4 %)	2 (5,7 %)	0 (0,0 %) *
ASAS EF(M±σ)	3,49±1,07	3,71±0,93	3,29±0,99	3,28±1,14

Примітки:

1. * - статистично значущі відмінності відносно Q1 (* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001);
2. # - статистично значущі відмінності відносно Q2 (# - p < 0,05);
3. & - статистично значущі відмінності між Q3 та Q4 (& - p < 0,05).

Таким чином, у хворих на АС відсутність адекватного зниження рівня BDNF у плазмі крові у вечірній час, про що свідчить зменшення індексу BDNF «8:00 / 20:00», поєднувалось з підвищення показників активності захворювання, погіршенням функціонального стану та зниженням якості життя. Як було зазначено раніше, наявність супутньої ФМ істотно модифікує перебіг АС і, одним із ймовірних патогенетичних механізмів можуть

виступати розлади циркадності секреції BDNF. Тому далі був проведений аналіз кількісних параметрів, за якими встановлюють діагноз ФМ, залежно від значень індексу BDNF «8:00 / 20:00».

Встановлено, що підвищення індексу BDNF «8:00 / 20:00» асоціювалось зі зменшенням кількісних ознак ФМ (табл. 5.10). При цьому, між групами Q1 та Q2 не виявлялось статистично значущих відмінностей, так само як між групами Q3 та Q4. У той же час, такі параметри як кількість ЧТ, WPI та SSS в групі Q1 були вищими в 1,79; 1,82 та 1,57 рази ($p < 0,001$), ніж в групі Q4, та вищими в 1,51; 1,48 та 1,57 рази ($p < 0,01$), ніж в групі Q3. Також, вказані показники в групі Q2 були статистично значуще вищими, ніж в групах Q3 та Q4.

Зниження індексу BDNF «8:00 / 20:00» асоціювалось з наростанням ознак полісимптомного дистресу: максимальні показники шкали PSD реєструвались в групах Q1 та Q2, а мінімальні – в групі Q4. В цілому, значення шкали PSD були статистично значуще вищими в 1,68 та 1,56 рази ($p < 0,001$), ніж у групах Q4 та Q3.

В групах Q1 та Q2 зосереджувались пацієнти з показником PSD ≥ 13 (73,0 та 51,4 %, відповідно), що відповідає верифікованому діагнозу ФМ за критеріями ACR2010, у той час як в групі Q4 осіб з ФМ не було ($p < 0,0001$). В групі Q3 частка пацієнтів з ФМ виявилась незначною (11,4 %) і була статистично значуще нижчою, ніж в групах Q1 ($p < 0,0001$) та Q2 ($p=0,0003$).

Аналіз значень спеціалізованих опитувальників FiRST та FIQR повністю підтвердив виявлені закономірності. Так, в групах Q1 та Q2 значення шкали FiRST були в 1,60 та 1,51 рази вищими, ніж в групі Q4 ($p < 0,001$), та в 1,48 та 1,40 рази вищими, ніж в групі Q3 ($p < 0,001$). Частка пацієнтів з $FiRST \geq 5$ в групах Q1 та Q2 багаторазово перевищувала таку в групі Q4 ($p < 0,0001$), а також була вищою в 2,36 та 1,89 рази, ніж в групі Q3 ($p < 0,01$).

Зі зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00» спостерігалось неухильне збільшення показників шкали FIQR: цей показник в групах Q1 та Q2 був

вищим в 1,82 та 1,63 рази ніж в групі Q4 ($p < 0,001$), та в 1,65 та 1,48 рази вищим, ніж в групі Q3 ($p < 0,01$). Також, в групах Q1 та Q2 достовірно переважали особи з показником FIQR $> 40,6$ (64,9 та 57,1%), який свідчить про наявність ФМ у пацієнтів з АС, у той час як в групах Q3 та Q4 частка таких осіб була статистично значуще нижчою (14,3 та 5,56 %, $p < 0,001$).

Таблиця 5.10

Кількісні характеристики ФМ у хворих на АС ($n=143$) залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00»

Показники	BDNF «8:00 / 20:00»			
	< 0,83	0,83 – 1,15	1,16 – 2,49	> 2,49
	Q1 (n=37)	Q2 (n=35)	Q3 (n=35)	Q4 (n=36)
ЧТ ($M \pm \sigma$)	8,65 \pm 3,71	8,34 \pm 3,90	5,71 \pm 2,98 **#	4,83 \pm 2,22 ***#
WPI ($M \pm \sigma$)	7,46 \pm 2,42	6,49 \pm 3,21	5,03 \pm 2,19 ***#	4,11 \pm 1,49 ***#
SSS ($M \pm \sigma$)	7,08 \pm 2,14	6,89 \pm 2,10	4,51 \pm 1,74 ***#	4,50 \pm 1,32 ***#
PSD ($M \pm \sigma$)	14,5 \pm 3,56	13,4 \pm 4,47	9,54 \pm 2,89 ***#	8,61 \pm 1,98 ***#
PSD ≥ 13 , n (%)	27 (73,0 %)	18 (51,4 %)	4 (11,4 %) ***#	0 (0,0 %) ***#
FiRST ($M \pm \sigma$)	4,49 \pm 1,46	4,23 \pm 1,42	3,03 \pm 1,44 ***#	2,81 \pm 1,04 ***#
FiRST ≥ 5 , n (%)	24 (64,9 %)	17 (48,6 %)	9 (25,7 %) ***#	1 (2,78 %) ***#
FIQR ($M \pm \sigma$)	49,4 \pm 19,0	44,4 \pm 16,4	30,0 \pm 13,0 ***#	27,2 \pm 11,6 ***#
FIQR $> 40,6$, n (%)	24 (64,9 %)	20 (57,1 %)	5 (14,3 %) ***#	2 (5,56 %) ***#

Примітки:

- * - статистично значущі відмінності відносно Q1 (* - $p < 0,05$;
** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$);
- # - статистично значущі відмінності відносно Q2 (# - $p < 0,05$);
- відмінності між Q3 та Q4 статистично незначущі ($p > 0,05$).

Оцінка окремих симптомів, які можуть виявлятися у хворих на АС як за наявності, так і за відсутності ФМ, висвітлила статистично значущі міжгрупові відмінності залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00» (табл. 5.11). Зі зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00» спостерігалось посилення ознак больового синдрому: показники ВАШ (пацієнт) та ВАШ (лікар) у групі Q1 були вищими в 1,31 та 1,21 рази ($p < 0,05$), ніж в групі Q4.

Показник втоми за MAF в групах Q1 та Q2 був істотно вищим, ніж в групі Q4 (в 1,46 та 1,45 рази, $p < 0,01$) та групі Q3 (в 1,24 та 1,23 рази, $p < 0,05$). Слід зауважити, що в групах Q1 та Q2 переважали пацієнти з важкою втомою ($MAF > 30$), у той же час в групі Q4 частка таких осіб була меншою в 3,48 та 3,68 рази ($p < 0,0001$), а в групі Q3 – 1,97 та 2,08 рази ($p < 0,01$), відповідно.

Поглиблення розладів циркадних ритмів секреції BDNF супроводжувалось поглибленням розладів сну. Так, в групах Q1 та Q2 значення індексу PSQI були вищим в 1,46 та 1,41 рази ($p < 0,01$), ніж в групі Q4. Частка пацієнтів з важкими розладами сну (PSQI 11-21) в групі Q4 була нижчою в 2,91 рази ($p = 0,017$), а в групі Q3 – нижчою в 2,37 рази ($p = 0,038$), ніж в групі Q1. Аналогічні відмінності були виявлені між групами Q4 та Q3 і групою Q2 ($p = 0,017$ та $0,039$, відповідно).

Зі зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00» у хворих на АС підвищувалась важкість депресивних розладів. Зокрема, показники шкали HDRS/ HAM-D в групах Q1 та Q2 виявились статистично значуще вищими, ніж в групі Q4 (в 1,59 та 1,65 рази, $p < 0,01$) та групі Q3 (в 1,48 та 1,53 рази, $p < 0,01$). Крім того, в групах Q1 та Q2 було виявлено 21,6 % та 20,0 % пацієнтів з значеннями HAM-D ≥ 20 , що свідчить про наявність депресії, у той час як в групі Q4 таких пацієнтів взагалі не виявлялось ($p = 0,005$ відносно груп Q1 та Q2), а в групі Q3 був лише 1 (2,86 %) такий пацієнт ($p = 0,03$ відносно груп Q1 та Q2).

При аналізі шкали MMSE статистично значущих міжгрупових відмінностей залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00» не виявлялось.

Таблиця 5.11

Показники болю, втоми, розладів сну та когнітивних розладів у хворих на АС (n=143) залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00»

Показники	BDNF «8:00 / 20:00» (M±σ)			
	< 0,83	0,83 – 1,15	1,16 – 2,49	> 2,49
	Q1 (n=37)	Q2 (n=35)	Q3 (n=35)	Q4 (n=36)
ВАШ 0-10 (пацієнт) (M±σ)	6,97±2,15	6,37±2,29	6,14±1,91	5,31±2,24 *
ВАШ 0-10 (лікар) (M±σ)	6,22±1,90	6,00±2,01	5,63±1,66	5,14±1,94 *
MAF (M±σ)	33,9±8,97	33,8±7,87	27,3±7,72 **#	23,2±6,55 ***#&
MAF > 30 (важка втома), n (%)	25 (67,6 %)	25 (71,4 %)	12 (34,3 %) **#	7 (19,4 %) ***#
PSQI (M±σ)	9,51±4,06	9,20±4,30	7,37±3,39 *	6,53±3,57 **#
PSQI 11-21 (важкі розлади сну), n (%)	15 (40,5 %)	14 (40,0 %)	6 (17,1 %) *#	5 (13,9 %) **#
HAM-D (M±σ)	14,2±6,54	14,7±6,47	9,60±4,33 **#	8,92±3,97 **#
HAM-D ≥ 20 (депресія), n (%)	8 (21,6 %)	7 (20,0 %)	1 (2,86 %) *#	0 (0,0 %) **#
MMSE (M±σ)	27,1±1,10	27,0±1,09	27,3±1,30	27,5±1,38

Примітки:

- * - статистично значущі відмінності відносно Q1 (* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001);
- # - статистично значущі відмінності відносно Q2 (# - p < 0,05);
- & - статистично значущі відмінності між Q3 та Q4 (& - p < 0,05).

Кореляційний аналіз між показниками добової варіабельності рівня BDNF в плазмі крові та клінічними показниками перебігу захворювання у хворих на АС висвітлив наступні закономірності (табл. 5.12). Виявлені статистично значущий, але дуже слабкі зв'язки, між віком та рівнем BDNF о 20:00 ($r_s = 0,173$; p < 0,05) і відношенням «8:00 / 20:00» ($r_s = -0,189$; p < 0,05), у той же час достовірних зв'язків між віком та ранковим і середньодобовим

рівнями BDNF не виявлялось. Не виявлено статистично значущих зв'язків між показниками добової варіабельності рівня BDNF та загальною тривалістю захворювання.

Таблиця 5.12

Коефіцієнти кореляції Спірмана між показниками добової варіабельності рівня BDNF в плазмі крові та клінічними показниками перебігу захворювання у хворих на АС

Показник	Коефіцієнти кореляції Спірмана (r_s)			
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»
Вік	0,043 $p = 0,608$	0,173 $p = 0,039$	0,139 $p = 0,097$	-0,189 $p = 0,024$
Загальна тривалість захворювання	0,090 $p = 0,284$	0,163 $p = 0,052$	0,124 $p = 0,139$	-0,159 $p = 0,058$
ASDAS	0,226 $p = 0,007$	0,341 $p < 0,001$	0,356 $p < 0,001$	-0,278 $p = 0,001$
BASDAI	0,373 $p < 0,001$	0,430 $p < 0,001$	0,478 $p < 0,001$	-0,285 $p = 0,001$
BASFI	0,140 $p = 0,095$	0,457 $p < 0,001$	0,391 $p < 0,001$	-0,457 $p < 0,001$
BASMI	0,057 $p = 0,501$	0,197 $p < 0,018$	0,168 $p = 0,016$	-0,203 $p = 0,015$
ASAS HI	0,317 $p < 0,001$	0,316 $p < 0,001$	0,357 $p < 0,001$	-0,183 $p = 0,029$
ASQoL	0,270 $p = 0,001$	0,483 $p < 0,001$	0,456 $p < 0,001$	-0,406 $p < 0,001$
HAQ	0,213 $p = 0,011$	0,381 $p < 0,001$	0,348 $p < 0,001$	-0,323 $p < 0,001$

Між показниками активності захворювання та показниками добової варіабельності рівня BDNF виявлялись статистично значущі зв'язки середньої сили, при цьому найбільш тісні зв'язки виявлялись між індексом BASDAI та середньодобовим рівнем BDNF ($r_s = 0,478$; $p < 0,001$), у той же час коефіцієнти кореляції з ранковим та вечірнім рівнями BDNF були меншими величиною. Функціональні індекси BASFI та BASMI найбільш тісно корелювали з індексом BDNF «8:00 / 20:00» ($r_s = -0,457$; $p < 0,001$ та $r_s = -0,203$; $p < 0,05$, відповідно).

Індекс ASAS HI найбільш тісно корелював з середньо-добовим рівнем BDNF ($r_s = 0,357$; $p < 0,001$), хоча з усіма іншими показниками добового профілю BDNF кореляційні зв'язки також були статистично значущими. Кореляційні зв'язки середньої сили виявлялись між практично всіма показниками добової варіабельності плазмового рівня BDNF та індексами ASQoL та HAQ, при цьому досить тісний обернений зв'язок виявлявся і з індексом BDNF «8:00 / 20:00» ($r_s = -0,406$ та $-0,323$; $p < 0,001$).

Слід відзначити, що більш тісні асоціації були виявлені між показниками добової варіабельності рівня BDNF та маркерами ФМ (табл. 5.13). При цьому, більш сильні зв'язки виявлялись з вечірнім рівнем та показником «8:00 / 20:00», в той час як зв'язки з ранковим рівнем були слабкої сили. Серед усіх маркерів ФМ найбільш сильний прямий зв'язок виявлявся між шкалою PSD та вечірнім та середньодобовим рівнями BDNF ($r_s = 0,672$ та $0,620$; $p < 0,001$), а також обернений сильний зв'язок виявлявся з індексом BDNF «8:00 / 20:00» ($r_s = -0,592$; $p < 0,001$). Сильні достовірні зв'язки виявлялись між показниками вечірнього, середньодобового рівня BDNF, індексу BDNF «8:00 / 20:00» та окремими складовими PSD – WPI ($r_s = 0,555$; $0,508$ та $-0,491$; $p < 0,001$) та SSS ($r_s = 0,565$; $0,511$ та $-0,497$; $p < 0,001$). Такий маркер центральної сенситизації як кількість ЧТ також досить сильно корелював з вечірнім рівнем BDNF ($r_s = 0,513$; $p < 0,001$) і помірно - з середньо-добовим рівнем та індексом BDNF «8:00 / 20:00» ($r_s = 0,477$ та $-0,427$; $p < 0,001$). Також статистично значущі асоціації виявлялись між індексами FiRST і FIQR та вечірнім рівнем BDNF ($r_s = 0,535$ та $0,551$; $p < 0,001$), а також з відношенням BDNF «8:00 / 20:00» ($r_s = -0,466$ та $-0,517$; $p < 0,001$).

Серед окремих симптомів ФМ найбільш сильні зв'язки були виявлені між вечірнім рівнем BDNF і відношенням BDNF «8:00 / 20:00» та шкалою втоми MAF ($r_s = 0,514$ та $-0,489$; $p < 0,001$). Статистично значущі зв'язки середньої сили виявлялись між вечірнім рівнем BDNF і відношенням BDNF «8:00 / 20:00» та індексом сну PSQI ($r_s = 0,366$ та $-0,337$; $p \leq 0,001$). У той час,

як шкала HAM-D більш сильно корелювала з вечірнім та середньодобовим рівнем BDNF ($r_s = 0,489$ та $0,417$; $p < 0,001$), у той час як зв'язок з відношенням BDNF «8:00 / 20:00» виявився меншим за модулем ($r_s = -0,398$; $p = 0,001$). Слід відзначити, що зв'язок всіх маркерів ФМ з ранковим рівнем BDNF виявився слабким.

Таблиця 5.13

Коефіцієнти кореляції Спірмана між показниками добової варіабельності рівня BDNF в плазмі крові та маркерами ФМ у хворих на АС

Показник	Коефіцієнти кореляції Спірмана (r_s)			
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»
ЧТ	0,256 $p=0,002$	0,513 $p < 0,001$	0,477 $p < 0,001$	-0,427 $p < 0,001$
WPI	0,271 $p=0,001$	0,555 $p < 0,001$	0,508 $p < 0,001$	-0,491 $p < 0,001$
SSS	0,260 $p=0,002$	0,565 $p < 0,001$	0,511 $p < 0,001$	-0,497 $p < 0,001$
PSD	0,325 $p < 0,001$	0,672 $p < 0,001$	0,620 $p < 0,001$	-0,592 $p < 0,001$
FiRST	0,226 $p = 0,007$	0,535 $p < 0,001$	0,482 $p < 0,001$	-0,466 $p < 0,001$
FIQR	0,171 $p = 0,041$	0,551 $p < 0,001$	0,452 $p < 0,001$	-0,517 $p < 0,001$
ВАШ (пацієнт)	0,232 $p = 0,005$	0,348 $p < 0,001$	0,361 $p < 0,001$	-0,265 $p = 0,001$
MAF	0,172 $p = 0,039$	0,514 $p < 0,001$	0,430 $p < 0,001$	-0,489 $p = 0,001$
PSQI	0,122 $p = 0,146$	0,366 $p < 0,001$	0,310 $p < 0,001$	-0,337 $p = 0,001$
HAM-D	0,209 $p = 0,012$	0,489 $p < 0,001$	0,417 $p < 0,001$	-0,398 $p = 0,001$

Таким чином, кореляційний аналіз підтвердив, що порушення добової варіабельності плазмового рівня BDNF найбільш сильно асоціюються з проявами ФМ і помірно корелюють з показниками активності захворювання. При цьому зв'язок маркерів ФМ з ранковим рівнем BDNF є дуже слабким, в той час як зв'язки маркерів активності АС з цим параметром є більшими по

модулю, натомість зв'язки маркерів ФМ з вечірнім рівнем BDNF є найбільш сильними. Зауважимо, що практично всі маркери корелюють з індексом BDNF «8:00 / 20:00», який відображає виразність дисбалансу в циркадних ритмах секреції цього нейротрофіну. Тому на наступному етапі був проведений ROC-аналіз даного показника як предиктора ФМ у хворих на АС.

Результати ROC-аналізу засвідчили (рис. 5.1, табл. 5.14), що індекс BDNF «8:00 / 20:00» за точкою відсікання 0,95 підтверджу наявність ФМ у хворих на АС з чутливістю 86,2 % та специфічністю 79,6 %. Площа під кривою ROC складає 0,878, що свідчить про дуже добру якість моделі. У пацієнтів з індексом BDNF «8:00 / 20:00» < 0,95 багаторазово підвищуються шанси трансформації полісимптомного дистресу у ФМ (ВШ = 20,9; 95% ДІ: 8,66-50,39, $p < 0,001$).

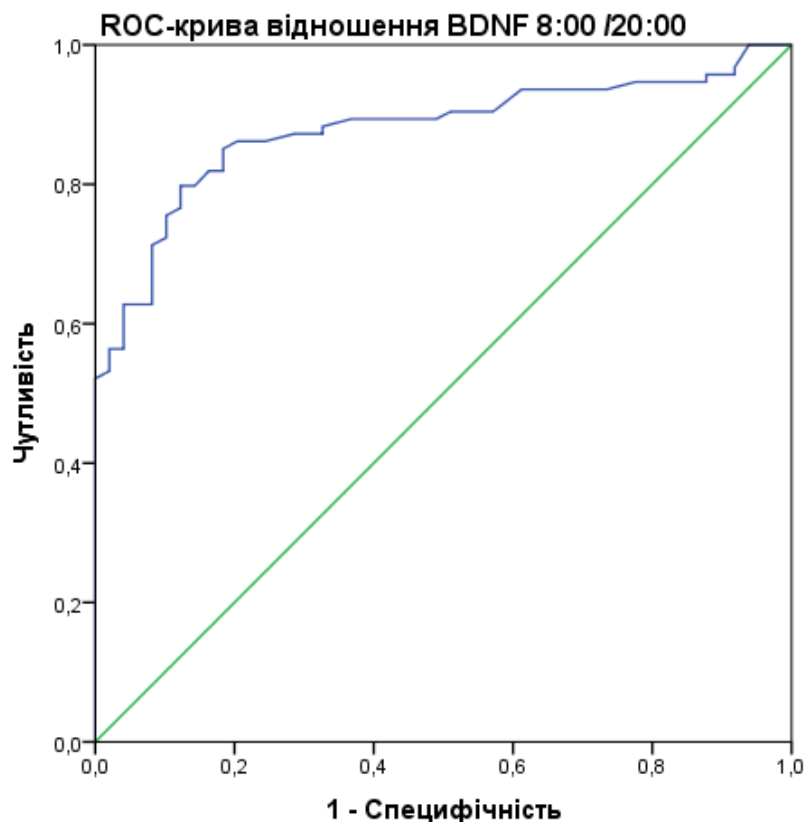


Рис. 5.1 ROC-крива відношення сироваткових рівнів BDNF «8:00 / 20:00» у хворих на АС (n=143).

Результати ROC-аналізу індексу BDNF «8:00 / 20:00» у хворих на АС

Показники	BDNF «8:00 / 20:00»	ФМ (mACR 2010 +)
Точка відсікання	0,95	BDNF «8:00 / 20:00» < 0,95 ВШ = 20,9 95% ДІ: 8,66-50,39
Чутливість	0,862	
Специфічність	0,796	
Площа від ROC-кривою	0,878	
Стандартна похибка	0,029	
95% ДІ	0,822 - 0,935	
p	<0,001	

Резюме. Таким чином, у хворих на АС вперше була встановлена наявність добової варіабельності плазмового рівня BDNF. Засвідчено, що у хворих на АС рівні BDNF в плазмі крові о 8:00 та 20:00 є статистично значуще вищими (в 1,23 та 1,85 рази), а відношення «8:00 / 20:00» - нижчим (в 1,18 рази), ніж в групі контролю. У хворих на АС, як і в групі контролю, виявлялись статеві особливості: добова варіабельність рівня BDNF виявлялась у чоловіків (із зниженням плазмового рівня BDNF о 20:00 в 1,23 рази відносно рівня о 8:00, $p < 0,01$); вечірній рівень BDNF у жінок був в 1,30 рази вищим, ніж у чоловіків, а відношенням «8:00 / 20:00» у чоловіків було в 1,67 рази вищим, ніж у жінок; у хворих на АС з віком спостерігалось зменшення добової варіабельності і індекс BDNF «8:00 / 20:00» у пацієнтів віком < 45 років статистично значуще перевищував такий у пацієнтів віком ≥ 45 років в 1,28 рази ($p < 0,05$). Більш виразні порушення добових ритмів BDNF виявлялись у пацієнтів з HLA B27+, високою активністю захворювання та важкими функціональними розладами. Однак, найбільш тісно розлади добових ритмів плазмового рівня BDNF у хворих на АС асоціювались з наявністю ФМ. У хворих на АС з ФМ змінювався вектор циркадних коливань із підвищенням вечірнього рівня BDNF та зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00». Індекс BDNF «8:00 / 20:00» < 0,95 вказує на

значиме зростання шансів прогресування ознак полісимптомного дистресу і розвитку ФМ (ВШ = 20,9; 95% ДІ: 8,66-50,39, $p < 0,001$) з чутливістю 86,2 % та специфічністю 79,6 %.

Цілком очевидно, що наявність ФМ у хворих на АС може впливати і на результати лікування. Висвітленню даного питання присвячений наступний розділ дисертаційного дослідження.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [225].

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ДУЛОКСЕТИНУ
У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З
ФІБРОМІАЛГІЄЮ

Лікування АС за умов коморбідності з ФМ залишається складною проблемою сучасної ревматології. Наявність нейропатичної складової больового синдрому та психічних розладів, асоційованих з ФМ, модифікують клінічну симптоматику АС і вимагають додаткової медикаментозної корекції. Одним із засобів, рекомендованих EULAR до застосування при ФМ, є дулоксетин – інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну [167]. Дулоксетин підвищує серотонінергічну та норадренергічну трансмісію у ЦНС, сповільнює передачу больових імпульсів і забезпечує знеболюючий ефект [264; 100]. У той же час, доцільність включення дулоксетину у лікування хворих на АС, асоційований з ФМ, залишається нез'ясованою. Тому останній етап дисертаційного дослідження був присвячений оцінці ефективності стандартної та модифікованої схеми лікування у хворих на АС залежно від наявності ФМ.

На даному етапі у дослідження було включено 106 хворих на АС, які були розподілені на 3 групи. До групи 1 увійшло 57 пацієнтів з АС без ФМ, до групи 2 та групи 3 – 27 та 22 хворих на АС із супутньою ФМ, відповідно.

Групи хворих на АС були репрезентативними за основними клініко-демографічними параметрами, терміном встановлення діагнозу, показниками активності захворювання (табл. 6.1). За наявності ФМ у пацієнтів з АС (групи 2 та 3) відмічались вищі функціональні розлади за індексом BASFI, ніж у пацієнтів без ФМ (група 1), хоча ASDAS, BASDAI, BASMI та інших клінічні параметри не мали статистично значущих відмінностей.

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика груп хворих на АС, розподілених залежно від наявності супутньої ФМ та обраної схеми лікування

Показник	Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	P
Чоловіки, n (%)	49 (86,0 %)	22 (81,5 %)	14 (63,6 %)	p _{1,2} = 0,747
Жінки, n (%)	8 (14,0 %)	5 (18,5 %)	8 (36,4 %)	p _{2,3} = 0,202
Вік, роки (M±σ)	42,8±10,4	46,2±12,5	44,8±7,57	p _{1,2} = 0,217 p _{2,3} = 0,619
Тривалість захвор., роки (M±σ)	9,63±7,60	13,3±10,2	11,5±5,52	p _{1,2} = 0,104 p _{2,3} = 0,619
Тривалість вериф. АС, роки (M±σ)	3,88±4,44	5,48±4,33	4,09±2,78	p _{1,2} = 0,121 p _{2,3} = 0,425
Термін встановл., роки (M±σ)	5,85±5,86	7,89±9,06	7,36±5,56	p _{1,2} = 0,449 p _{2,3} = 0,599
Ro стадія II, n (%)	1 (1,8 %)	0 (0,0%)	2 (9,1 %)	p _{1,2} = 0,678 p _{2,3} = 0,196
Ro стадія III, n (%)	28 (49,1 %)	16 (59,3 %)	12 (54,5 %)	p _{1,2} = 0,484 p _{2,3} = 0,778
Ro стадія IV, n (%)	28 (49,1 %)	11 (40,7 %)	8 (36,4 %)	p _{1,2} = 0,493 p _{2,3} = 0,777
HLA B27 (+), n (%)	39 (68,4 %)	22 (81,5 %)	20 (90,9 %)	p _{1,2} = 0,296 p _{2,3} = 0,436
ASDAS (M±σ)	3,83±0,56	3,99±1,02	3,71±0,76	p _{1,2} = 0,434 p _{2,3} = 0,268
BASDAI (M±σ)	6,03±1,07	6,49±1,67	6,70±1,53	p _{1,2} = 0,202 p _{2,3} = 0,640
BASFI (M±σ)	5,18±1,98	6,49±1,58	6,91±1,94	p _{1,2} = 0,001 p _{2,3} = 0,331
BASMI (M±σ)	3,95±2,32	4,52±1,76	4,55±1,57	p _{1,2} = 0,216 p _{2,3} = 0,955
BAS-G Score (M±σ)	6,46±1,33	6,94±1,86	7,12±1,39	p _{1,2} = 0,228 p _{2,3} = 0,711
ASAS HI (M±σ)	6,68±1,90	7,62±2,32	7,55±2,15	p _{1,2} = 0,080 p _{2,3} = 0,914
ASAS EF (M±σ)	3,32±0,95	3,74±0,98	3,50±1,14	p _{1,2} = 0,082 p _{2,3} = 0,465
HAQ (M±σ)	1,05±0,38	1,23±0,63	1,34±0,52	p _{1,2} = 0,104 p _{2,3} = 0,477

Примітка. Групи 1 (АС) та 2 (АС+ФМ) – стандартна схема лікування, група 3 (АС+ФМ) – лікування із включенням дулоксетину.

Хворі груп 1 та 2 отримували стандартну схему лікування, яка відповідно до Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 включала прийом будь-якого НПЗЗ у стабільній дозі, яка не змінювалась упродовж останніх 2-х тижнів; хворобомодифікуючий засіб (метотрексат або сульфасалазин) у стабільній дозі, що не змінювалась щонайменше 4 останні тижні. Хворі групи 3 додатково отримували дулоксетин (перорально у дозі 30 мг на добу упродовж 1-го тижня, за переходом на 60 мг на добу з 2-го тижня). Період відкритого контрольованого лікування становив 12 тижнів. Ефективність лікування оцінювали через 12 тижнів за критеріями ASAS20 та ASAS40.

Встановлено, що через 12 тижнів стандартного лікування у хворих на АС без ФМ спостерігалось статистично значуще зменшення показників активності захворювання (табл. 6.2). Так, у пацієнтів групи 1 індекси ASDAS (ШОЕ) і BASDAI знизились на $12,8 \pm 10,8$ % та $11,9 \pm 10,0$ % ($p < 0,05$), а індекс BASFI - на $12,9 \pm 11,5$ % ($p = 0,1$), відповідно. За умов 12-тижневої стандартної терапії у пацієнтів групи 1 не виявлялось статистично значущих змін метрологічних параметрів за індексом BASMI.

Застосування стандартної схеми лікування не викликало статистично значущих змін показників активності захворювання та функціональних параметрів у хворих на АС із супутньою ФМ (група 2), зокрема зниження індексу BASDAI становило лише $9,07 \pm 9,13$ %. В групі 2 не виявлялось і статистично значущих змін індексу BASMI.

У той же час, застосування модифікованої схеми лікування із включенням дулоксетину сприяло більш суттєвому зменшенню клінічних симптомів захворювання у хворих на АС, асоційований з ФМ. Зокрема, у пацієнтів групи 3 реєструвалось статистично значуще зниження індексів ASDAS (на $16,5 \pm 9,71$ %), BASDAI (на $15,5 \pm 8,82$ %) та BASFI (на $14,4 \pm 9,28$ %), відповідно. Слід відзначити, що в групі 3 середня динаміка показників ASDAS, BASDAI та BASFI була статистично значуще вищою (в 1,70; 1,71 та 1,59 рази, $p < 0,05$), ніж у відповідних показників в групі 2. Зауважимо, що як і в

інших групах, в групі 3 не виявлено суттєвих змін індексу BASMI через 12 тижнів модифікованої фармакотерапії.

Таблиця 6.2

Вплив стандартної та модифікованої схем лікування на показники активності захворювання у хворих на АС залежно від асоціації з ФМ

Показник		Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	p (динаміка)
ASDAS (M±σ)	вихідний	3,83±0,56	3,99±1,02	3,71±0,76	p _{1,2} = 0,134 p _{1,3} = 0,07 p _{2,3} < 0,05
	через 12 тиж.	3,33±0,65***	3,56±0,82	3,10±0,74*	
	динаміка, %	- 12,8±10,8	- 9,67±10,0	- 16,5±9,71	
BASDAI (M±σ)	вихідний	6,03±1,07	6,49±1,67	6,70±1,53	p _{1,2} = 0,195 p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} < 0,01
	через 12 тиж.	5,29±0,97***	5,82±1,24	5,65±1,31*	
	динаміка, %	- 11,9±10,0	- 9,07±9,13	- 15,5±8,82	
BASMI (M±σ)	вихідний	3,95±2,32	4,52±1,76	4,55±1,57	p _{1,2} = 0,104 p _{1,3} = 0,255 p _{2,3} = 0,159
	через 12 тиж.	3,91±2,29	4,56±1,76	4,50±1,50	
	динаміка, %	- 0,57±3,10	0,93±4,81	- 0,65±3,05	
BASFI (M±σ)	вихідний	5,18±1,98	6,49±1,58	6,91±1,94	p _{1,2} = 0,164 p _{1,3} = 0,830 p _{2,3} < 0,05
	через 12 тиж.	4,52±1,84	5,83±1,27	5,81±1,48*	
	динаміка, %	- 12,9±11,5	- 9,05±8,20	- 14,4±9,28	

Примітка. * - статистично значущі відмінності відносно вихідного рівня показника (* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001), критерій U Манна-Уїтні.

Оцінка показників стану здоров'я та якості життя у хворих на АС через 12 тижнів лікування висвітлила статистично значущі міжгрупові відмінності (табл. 6.3). По-перше, 12-тижневе застосування стандартної схеми лікування забезпечувало статистично значуще покращення показників стану здоров'я у хворих на АС без ФМ, але не забезпечувало суттєвої позитивної динаміки у хворих на АС з супутньою ФМ. Так, у пацієнтів в групі 1 реєструвалось статистично значуще зниження оцінки Patient global (в середньому на 19,6 %, p<0,001), індексів ASAS HI та ASAS EF (на 19,8 % та 19,2 %, p<0,001), достовірно покращився індекс функціонального стану здоров'я HAQ (на

12,3%, $p < 0,05$) та загальна оцінка якості життя ASQoL (на 13,5 %, $p < 0,05$). В групі 2 під впливом 12-тижневої стандартної схеми лікування спостерігалась тенденція ($p = 0,1$) до покращення показників функціонального стану здоров'я (Patient global, ASAS HI, HAQ), за цих умов загальна оцінка якості життя ASQoL практично залишалась на початковому рівні.

Таблиця 6.3

Вплив стандартної та модифікованої схем лікування на показники стану здоров'я та якості життя у хворих на АС залежно від асоціації з ФМ

Показник		Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	p (динаміка)
Patient global (BAS-G 7 діб) (M±σ)	вихідний	6,54±1,62	7,04±1,85	7,05±1,81	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} = 0,108 p _{2,3} < 0,05
	через 12 тиж.	5,28±1,72***	6,22±1,78	5,18±1,71**	
	динаміка, %	- 19,6±15,5	- 11,5±12,5	- 24,9±21,8	
ASAS HI (M±σ)	вихідний	6,68±1,90	7,62±2,32	7,55±2,15	p _{1,2} = 0,052 p _{1,3} = 0,071 p _{2,3} < 0,05
	через 12 тиж.	5,26±1,63***	6,62±1,96	5,41±1,87**	
	динаміка, %	- 19,8±18,8	- 11,9±11,7	- 26,2±22,9	
ASAS EF (M±σ)	вихідний	3,32±0,95	3,73±1,00	3,50±1,14	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} = 0,233 p _{2,3} < 0,05
	через 12 тиж.	2,63±0,79***	3,31±1,01	2,50±0,91**	
	динаміка, %	- 19,2±17,4	- 11,0±13,6	- 25,0±23,9	
HAQ (M±σ)	вихідний	1,05±0,38	1,23±0,63	1,34±0,53	p _{1,2} = 0,744 p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} = 0,098
	через 12 тиж.	0,91±0,33*	1,06±0,45	1,05±0,32*	
	динаміка, %	- 12,3±11,5	- 11,9±9,69	- 17,8±11,7	
ASQoL (M±σ)	вихідний	9,05±3,71	12,6±3,09	13,3±2,23	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} = 0,722 p _{2,3} = 0,133
	через 12 тиж.	7,70±3,08*	11,6±2,60	11,4±2,42*	
	динаміка, %	- 13,5±13,4	- 6,95±8,69	- 13,0±16,6	

Примітка. * - статистично значущі відмінності відносно вихідного рівня показника (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$), критерій U Манна-Уїтні.

Включення дулоксетину у схему лікування прискорювало розвиток позитивної динаміки показників стану здоров'я та якості життя у хворих на АС із супутньою ФМ. Зокрема, у пацієнтів в групі 3 реєструвалось статистично значуще зниження таких показників як Patient global (на 24,9 %,

$p < 0,01$), ASAS HI та ASAS EF (на 26,0 % та 25,0 %, $p < 0,01$), HAQ та ASQoL (на 17,8 % та 13,0 %, $p < 0,05$). Слід відзначити, що в групі 3 динаміка таких показників як Patient global, ASAS HI та ASAS EF за середніми величинами була статистично значуще вищою (в 2,17; 2,20 та 2,27 рази, $p < 0,05$), ніж в групі 2.

На наступному етапі було оцінено вплив стандартної та модифікованої схеми лікування на кількісні параметри, які характеризують наявність та виразність ФМ. Зауважимо, що у всіх пацієнтів з АС відзначались ознаки полісимптомного дистресу різного ступеню вираженості: за відсутності ФМ показники шкали PSD відповідали легкому та помірному дистресу (4-11 балів), а за наявності ФМ – важкому та дуже важкому дистресу (12-31 балів). Слід відзначити, що групи 2 та 3 статистично значуще відрізнялись за вихідним рівнем всіх кількісних показників ФМ (ЧТ, WPI, SSS, PSD, FIQR) від групи 1 ($p < 0,001$), але між собою були репрезентативними.

Як свідчать результати наших досліджень (табл. 6.4), у хворих групи 1 до початку лікування виявлялось від 2 до 9 (95% ДІ) специфічних ЧТ, і через 12 тижнів стандартної терапії не виявлялась стійка тенденція ($p = 0,1$) до зниження вказаного показника. Також, у хворих на АС 12-тижнева стандартна терапія забезпечувала статистично значуще зменшення складових полісимптомного дистресу - індексу поширеності болю WPI (на 12,1 %, $p < 0,05$) та шкали тяжкості симптомів SSS (на 13,4 %, $p < 0,01$), що в цілому забезпечило статистично значуще зниження шкали PSD (на 14,4 %, $p < 0,001$). Також у пацієнтів групи 1 реєструвалось статистично значуще зниження шкали FIQR (на 17,0%, $p < 0,05$). Таким чином, у хворих на АС без ФМ 12-тижнева стандартна терапія сприяла зменшенню ознак легкого та помірного полісимптомного дистресу.

У пацієнтів групи 2 на тлі 12-тижневої стандартної терапії спостерігалась стійка тенденція до зменшення ознак центрального больового синдрому зі зниженням кількості ЧТ та WPI ($p = 0,1$), статистично значущим зниженням шкали PSD (в середньому на 11,5 %, $p < 0,05$) та шкали FIQR (на

15,8 %, $p < 0,05$). Слід відзначити, що у пацієнтів групи 2 шкала SSS, яка характеризує тяжкість психологічних та соматичних симптомів, практично не змінювалась.

Таблиця 6.4

Вплив стандартної та модифікованої схем лікування на кількісні показники ФМ у хворих на АС

Показник		Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	p (динаміка)
ЧТ ($M \pm \sigma$)	вихідний	5,51±2,44	9,52±3,38	11,3±2,68	$p_{1,2} = 0,356$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$
	через 12 тиж.	4,77±2,25	7,89±2,81	8,55±1,97***	
	динаміка, %	- 12,9±13,6	- 15,8±13,4	- 23,5±11,3	
WPI ($M \pm \sigma$)	вихідний	4,54±1,56	8,44±2,29	8,50±2,52	$p_{1,2} = 0,486$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$
	через 12 тиж.	3,86±1,17*	7,26±2,23	6,18±1,59***	
	динаміка, %	- 12,1±16,5	- 13,4±15,6	- 23,9±18,6	
SSS ($M \pm \sigma$)	вихідний	4,93±1,40	7,56±1,80	8,32±1,73	$p_{1,2} = 0,182$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
	через 12 тиж.	4,18±1,07**	6,89±1,53	6,32±1,25***	
	динаміка, %	- 13,4±14,3	- 7,93±11,6	- 21,8±16,9	
PSD ($M \pm \sigma$)	вихідний	9,47±1,83	16,0±2,43	16,8±2,72	$p_{1,2} = 0,113$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
	через 12 тиж.	8,04±1,52***	14,1±2,41*	12,5±2,20***	
	динаміка, %	- 14,4±10,6	- 11,5±7,24	- 25,2±9,91	
FIQR ($M \pm \sigma$)	вихідний	32,5±12,4	55,8±15,9	52,8±16,1	$p_{1,2} = 0,250$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
	через 12 тиж.	26,9±11,1*	47,2±14,7*	39,4±13,0**	
	динаміка, %	- 17,0±13,3	- 15,8±7,66	- 25,5±7,69	

Примітка. * - статистично значущі відмінності відносно вихідного рівня показника (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$), критерій U Манна-Уїтні.

Включення дулоксетину до схеми лікування істотно прискорювало зменшення ознак центрального больового синдрому та психологічних розладів у хворих на АС із супутньою ФМ. Так, через 12 тижнів у пацієнтів групи 3 реєструвалось статистично значуще зниження кількості ЧТ, WPI, SSS (в середньому на 23,5; 23,9; 21,8 %, $p < 0,001$), що в цілому зумовило більш

значиме зниження ознак полісимптомного дистресу за шкалою PSD (на 25,2 % , $p < 0,001$) та шкалою FIQR (на 25,5 % , $p < 0,01$). Таким чином, в групі 3 динаміка таких показників як ЧТ, WPI, SSS перевищувала динаміку аналогічних показників в групі 2 в середньому в 1,49; 1,78 та 2,75 рази ($p < 0,05$), а PSD та FIQR - в 2,19 та 1,61 рази ($p < 0,001$), відповідно.

На наступному етапі ми оцінили вплив стандартної та модифікованої схеми лікування на динаміку окремих симптомів – болю, інсомнії, втоми, депресивних та когнітивних розладів у хворих на АС залежно від наявності ФМ (табл. 6.5). Слід відзначити, що всі групи хворих на АС були репрезентативними за вихідним рівнем показників ВАШ та MMSE, але статистично значуще відрізнялись за показниками якості сну, втоми та депресивних розладів, які у хворих на АС з супутньою ФМ (групи 2 та 3) були вищими в середньому в 1,5; 1,3 та 1,8 рази ($p < 0,01$), ніж у хворих на АС без ФМ (група 1). Групи 2 та 3 за вихідним рівнем всіх вказаних показників були репрезентативними.

Встановлено, що за умов 12-тижневої стандартної схеми лікування у пацієнтів з АС без ФМ реєструвалось статистично значуще зменшення ознак больового синдрому та депресивних розладів. Так, в групі 1 показники ВАШ та HAM-D знизились в середньому на 19,6 % ($p < 0,001$) та 23,4 % ($p < 0,01$), при цьому не спостерігалось статистично значущих змін показників якості сну (PSQI), втоми (MAF) та когнітивних розладів (MMSE).

У пацієнтів з АС та супутньою ФМ під впливом стандартної схеми лікування реєструвалось статистично значуще зниження показника ВАШ (на 17,8 % , $p < 0,05$), у той же час інші показники (HAM-D, PSQI, MAF, MMSE) практично не змінились. Натомість, 12-тижневе застосування модифікованої схеми лікування із включенням дулоксетину у хворих на АС з супутньою ФМ забезпечувало статистично значуще зниження больового синдрому за ВАШ (на 21,3 % , $p < 0,01$), розладів сну за PSQI (на 13,9 % , $p < 0,05$) та депресивних розладів за HAM-D (на 32,6 % , $p < 0,01$) і викликало стійку тенденцію до зменшення втоми за MAF ($p = 0,1$). У пацієнтів групи 3 під

впливом модифікованої схеми лікування суттєвих змін когнітивних функцій за MMSE не спостерігалось. Слід відзначити, що в групі 3 динаміка таких показників як PSQI, HAM-D та MAF була статистично значуще вищою в 2,38; 1,88 та 10,2 рази ($p < 0,05$), ніж в групі 2, відповідно.

Таблиця 6.5

Вплив стандартної та модифікованої схем лікування на окремі симптоми (біль, сон, втому, когнітивні розлади) у хворих на АС залежно від асоціації з ФМ

Показник		Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	p (динаміка)
ВАШ (пацієнт) (M±σ)	вихідний	6,88±1,74	6,78±2,38	7,09±1,60	p _{1,2} =0,969 p _{1,3} =0,390 p _{2,3} = 0,225
	через 12 тиж.	5,56±1,75***	5,41±1,72*	5,50±1,54**	
	динаміка, %	- 19,6±19,3	- 17,8±13,7	- 21,3±18,4	
PSQI (M±σ)	вихідний	7,58±3,82	11,0±12,0	10,6±3,36	p _{1,2} =0,462 p _{1,3} <0,01 p _{2,3} <0,05
	через 12 тиж.	6,75±2,87	10,2±3,26	8,77±2,27*	
	динаміка, %	- 7,06±10,9	- 5,82±11,4	- 13,9±11,7	
MAF (M±σ)	вихідний	28,2±6,68	36,7±8,07	37,2±6,62	p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,01 p _{2,3} <0,01
	через 12 тиж.	27,3±6,45	36,5±8,39	34,3±6,02	
	динаміка, %	- 2,96±6,24	- 0,73±3,79	- 7,42±8,33	
HDRS/ HAM-D (M±σ)	вихідний	9,82±3,89	17,2±5,96	16,9±5,40	p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,001
	через 12 тиж.	7,42±3,18**	14,2±5,03	11,4±4,32**	
	динаміка, %	- 23,4±12,8	- 17,3±6,75	- 32,6±11,3	
MMSE (M±σ)	вихідний	27,4±1,30	26,8±1,17	27,1±0,50	p _{1,2} =0,172 p _{1,3} =0,080 p _{2,3} = 0,058
	через 12 тиж.	27,5±1,28	26,7±1,08	27,5±0,91	
	динаміка, %	0,37±3,12	- 0,21±3,51	1,37±2,13	

Примітка. * - статистично значущі відмінності відносно вихідного рівня показника (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$), критерій U Манна-Уїтні.

Таким чином, у хворих на АС без ФМ застосування стандартної 12-тижневої схеми лікування забезпечувало достовірну позитивну динаміку більшості клінічних параметрів, сприяло покращенню функціональних

властивостей та зменшенню окремих психологічних розладів, на відміну від пацієнтів із супутньою ФМ. Застосування модифікованої схеми лікування із включенням дулоксетину забезпечувало більш виразне зменшення показників активності захворювання, покращення функціонального стану та зменшення ознак полісимптомного дистресу у пацієнтів з АС та супутньою ФМ.

Слід відзначити, що оцінка середньогрупової динаміки клінічних показників не дозволяє встановити досягнення належного лікувального ефекту у пацієнтів з АС. Тому у кожній групі була проведена оцінка ефективності лікування за критеріями ASAS 20 та ASAS40. До респондерів ASAS 20 були віднесені хворі, у яких відмічалось покращення більше 20% (або > 1 одиниці) щонайменш за трьома критеріями з чотирьох наступних Patient global (або BAS-G), ВАШ, BASFI, середнє значення пунктів 5 та 6 індексу BASDAI, відсутність погіршення > 20% та > 1 одиниці в критерії, що залишився. Респондерами ASAS40 вважали пацієнтів, які мали покращення на > 40% та > 2 одиниць щонайменше за трьома зазначеними критеріями.

Результати наших досліджень засвідчили (табл. 6.6), що через 12 тижнів стандартної терапії серед хворих на АС без ФМ (група 1) було виявлено 36,8 % респондерів ASAS 20, 10,5 % респондерів ASAS 40 та 63,2 % нереспондерів. Серед хворих на АС із супутньою ФМ (група 2), які отримували стандартну схему лікування, реєструвалось лише 14,8% респондерів ASAS 20, не виявлено жодного респондера ASAS 40 і решта (85,2 %) пацієнтів виявились нереспондерами. Частка нереспондерів в групі 2 була статистично значуще вищою (в 1,35 рази, $p < 0,05$), ніж в групі 1.

Отже, при застосуванні 12-тижневої стандартної схеми лікування у хворих на АС за наявності супутньої ФМ суттєво зростали шанси (ВІШ = 3,35; 95 % ДІ 1,02 – 11,03) недосягнення клінічного ефекту на рівні ASAS20 (рис. 6.1).

Частота критеріїв ASAS20 та ASAS40 через 12 тижнів стандартного та модифікованого лікування у хворих на АС, асоційованого з ФМ

Характеристика		Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	p
Респондери, n (%)	ASAS 20	21 (36,8 %)	4 (14,8 %)	15 (68,2 %)	$p_{1,2} = 0,044$ $p_{1,3} = 0,022$ $p_{2,3} = 0,0002$
	ASAS 40	6 (10,5 %)	0 (0,0 %)	3 (13,6 %)	$p_{1,2} = 0,170$ $p_{1,3} = 0,703$ $p_{2,3} = 0,083$
Нереспондери, n (%)		36 (63,2 %)	23 (85,2 %)	7 (31,8 %)	$p_{1,2} = 0,044$ $p_{1,3} = 0,022$ $p_{2,3} = 0,0002$

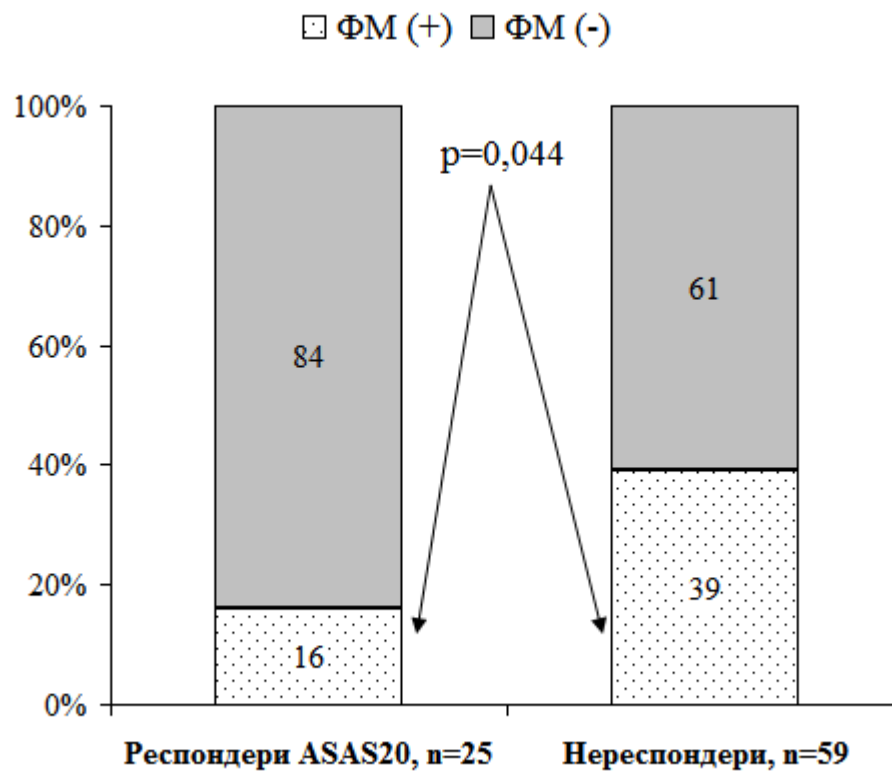


Рис. 6.1 Частота супутньої ФМ серед хворих на АС - респондерів ASAS20 та нереспондерів 12-тижневої стандартної фармакотерапії.

Натомість, серед хворих на АС із супутньою ФМ, які упродовж 12 тижнів додатково отримували дулоксетин (група 3), було виявлено 68,2 % респондерів ASAS 20, 13,6 % респондерів ASAS 40, у той час як частка

нереспондерів становила 31,8 %. Таким чином, частка нереспондерів у групі 3 виявилась статистично значуще нижчою, ніж в групі 2 (в 2,68 рази, $p < 0,001$) та групі 1 (в 1,98 рази, $p < 0,05$). Отже, застосування дулоксетину істотно підвищувало ефективність лікування хворих на АС із супутньою ФМ і збільшувало шанси досягнення ASAS 20 (ВШ = 10,7; 95 % ДІ 2,85 – 40,9 $p < 0,01$).

Як було зазначено у попередньому розділі, одним із чинників центральної сенситизації та прогресування полісимптомного дистресу у хворих на АС можуть виступати порушення циркадних ритмів продукції ключового нейротрофіну – BDNF. У пацієнтів з ФМ спостерігалось порушення циркадних ритмів продукції BDNF із значним зростанням рівня цього нейротрофіну у вечірній час. У той же час, у практично здорових осіб та хворих на АС без ФМ рівень BDNF у вечірній час знижувався. Виникає питання щодо особливостей добової варіабельності BDNF у хворих на АС – респондерів та нереспондерів ASAS 20.

Аналіз добової варіабельності плазмового рівня BDNF у хворих на АС залежно від клінічної відповіді на стандартне лікування засвідчив статистично значущі відмінності (табл. 6.7). Так, у респондерів ASAS20 рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий були статистично значуще вищими в 1,30; 1,63 та 1,42 рази ($p < 0,05$), ніж у осіб контрольної групи. При цьому співвідношення між ранковим та вечірнім рівнем BDNF «8:00 / 20:00» у респондерів ASAS 20 практично не відрізнялось від такого в контролі. Зазначене свідчить про збереження фізіологічного напрямку добових коливань плазмового рівня нейротрофіну у респондерів ASAS 20.

У нереспондерів рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий також були статистично значуще вищими в 1,29; 2,03 та 1,56 рази ($p < 0,05$), ніж у осіб контрольної групи. Однак, у нереспондерів співвідношення між ранковим та вечірнім рівнем BDNF «8:00 / 20:00» виявилось статистично значуще нижчим в 1,45 рази ($p < 0,001$), ніж в групі контролю. Слід відзначити, що за абсолютними рівнями BDNF між респондерами та

нереспондерами не виявлялось статистично значущих відмінностей. Натомість, індекс BDNF «8:00 / 20:00» у респондерів статистично значуще перевищував такий у нереспондерів в 1,41 рази ($p < 0,05$).

Як було зазначено у розділі 5, зниження індексу BDNF «8:00 / 20:00» нижче 0,95 є предиктором прогресування полісимптомного дистресу. Виявилось, що серед респондерів ASAS 20 лише у 20,0 % осіб індекс BDNF «8:00 / 20:00» є нижчим 0,95, у той час як серед нереспондерів частка таких осіб сягає 44,1 % ($p < 0,05$). Зауважимо, що в контрольній групі не було виявлено жодної особи з індексом BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$.

Таблиця 6.7

Добова варіабельність рівня BDNF в сироватці крові у хворих на АС – респондерів та нереспондерів ASAS 20

Групи	Рівень BDNF, пг/мл ($M \pm \sigma$)				BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$, n (%)
	8:00	20:00	середньо-добовий	«8:00 / 20:00»	
Контроль, n=35	785,2±109,7	450,6±358,9 ***	617,9±583,5	1,96±0,58	0 (0,0%)
Респондери, n=25	1019±287,6	736,5±475,3 *	878,2±335,0	1,90±1,15	5 (20,0%)
Нереспондери, n = 59	1012±284,2	916,3±442,2	964,3±315,4	1,35±0,67	26 (44,1%)
$p_{\text{контроль/респ.}}$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,01$
$p_{\text{контроль/нересп.}}$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
$p_{\text{респ./нересп.}}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примітка: * - статистично значущі відмінності між рівнями BDNF о 8:00 та 20:00 у відповідній групі (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

Таким чином, індекс BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ можна вважати предиктором недостатньої клінічної відповіді на стандартне лікування у хворих на АС (ВШ = 2,95; 95 % ДІ 1,01 – 8,60, $p < 0,05$).

Прогностична цінність полісимптомного дистресу, асоційованого з ФМ, та індексу BDNF «8:00 / 20:00» як незалежних предикторів резистентності до лікування додатково була перевірена методом логістичної

регресії (прямий покроковий Wald). Цей метод дозволяє розрахувати вірогідність події (у даному випадку - клінічної відповіді на лікування на рівні ASAS20) відповідно до показників незалежних змінних (у даному випадку - PSD та індексу BDNF «8:00 / 20:00»). Для здійснення бінарної логістичної регресії були присвоєні умовні раги: нереспондери – «0», респондери ASAS20 – «1» (залежна змінна); предиктори моделі: 1) наявність ФМ (PDS \geq 13) - «0», відсутність ФМ (PDS $<$ 13) – «1»; 2) індекс BDNF «8:00 / 20:00» $<$ 0,95 – «0». Також в аналіз були включені вік та стать. Перевірка значущості відмінності коефіцієнтів від нуля здійснювалось за допомогою статистики Вальда (Wald). Прогнозовану ефективність лікування визначали за формулою: $p = 1 / (1 + e^{-z})$, де за умов $p < 0,5$ передбачається відсутність клінічної відповіді на лікування на рівні ASAS20. Z (класифікаційна дискримінанта функція) розраховувалась за рівнянням, створеним на підставі результатів логістичної регресії (табл. 6.8): $Z = -5,273 + 0,611 * \text{«ФМ»} + 4,577 * \text{«індекс BDNF»}$. Згідно моделі точність прогнозування резистентності до стандартної схеми лікування у хворих на АС, на підставі оцінки вказаних предикторів, становила 71,4%.

Таблиця 6.8

Результати аналізу предикторів клінічної відповіді на стандартне лікування у хворих на АС

Незалежні змінні	B	Стандартна помилка B	Wald	df	p	Exp (B)
ФМ	0,611	0,303	4,063	1	0,044	1,843
індекс BDNF	4,577	2,122	4,650	1	0,031	97,182
Константа	-5,273	2,276	5,367	1	0,021	0,005

Слід відмітити, що в процесі лікування у хворих на АС (n=106) була відмічена поява окремих побічних ефектів фармакотерапії, а саме головного болю – 23 (21,7 %), нудоти – 14 (13,2 %), сонливості – 8 (7,6 %), запаморочення – 14 (13,2 %), порушення смаку - 1 (0,9 %), кропив'янки – 3 (2,8 %), печії – 7 (6,6 %), кон'юнктивіту – 1 (0,9 %), зниження маси тіла – 1

(0,9 %), підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові – 14 (13,2 %) випадків. Порівняльна оцінка частоти виявлених симптомів у хворих на АС без ФМ (група 1) та з ФМ (групи 2), які отримували стандартну фармакотерапію не виявила статистично значущих відмінностей (табл. 6.8). Однак, у хворих на АС з ФМ, які додатково отримували дулоксетин (група 3), реєструвалась стійка тенденція до підвищення частоти скарг на головний біль ($p = 0,062$), нудоту ($p = 0,089$), денну сонливість ($p = 0,077$) та запаморочення ($p = 0,059$), ніж у хворих на АС з ФМ в групі 2.

Таблиця 6.8

Побічні ефекти фармакотерапії у хворих на АС залежно від обраної схеми лікування (n, %)

Показник	Група 1, n=57	Група 2, n=27	Група 3, n=22	p
	стандартне лікування	стандартне лікування	+ дулоксетин	
Головний біль	9 (15,8 %)	5 (14,8 %)	10 (45,5 %)	$p_{1,2} = 0,761$ $p_{2,3} = 0,062$
Нудота	4 (7,0 %)	3 (11,1 %)	7 (31,8 %)	$p_{1,2} = 0,675$ $p_{2,3} = 0,089$
Сонливість	2 (3,5 %)	1 (3,7 %)	5 (22,7 %)	$p_{1,2} = 0,676$ $p_{2,3} = 0,077$
Запаморочення	5 (8,8 %)	2 (7,4 %)	7 (31,8 %)	$p_{1,2} = 0,999$ $p_{2,3} = 0,059$
Порушення смаку	0 (0,0%)	1 (3,7 %)	0 (0,0%)	$p_{1,2} = 0,321$ $p_{2,3} = 1,000$
Алергічні реакції (кропив'янка)	1 (1,8 %)	0 (0,0%)	2 (9,1 %)	$p_{1,2} = 1,000$ $p_{2,3} = 0,196$
Печія	5 (8,8 %)	1 (3,7 %)	1 (4,6 %)	$p_{1,2} = 0,659$ $p_{2,3} = 1,000$
Кон'юнктивіт	0 (0,0%)	1 (3,7 %)	0 (0,0%)	$p_{1,2} = 0,321$ $p_{2,3} = 1,000$
Зниження маси тіла	0 (0,0%)	1 (3,7 %)	0 (0,0%)	$p_{1,2} = 0,321$ $p_{2,3} = 1,000$
Підвищення рівня трансаміназ	7 (12,3 %)	4 (14,8 %)	3 (13,6 %)	$p_{1,2} = 0,739$ $p_{2,3} = 1,000$

Резюме. Підсумовуючи результати досліджень даного розділу, слід зазначити наступне: 1) наявність супутньої ФМ є значущим чинником

резистентності хворих на АС до стандартної схеми лікування. Стандартна терапія забезпечувала статистично значуще зниження показників активності захворювання (ASDAS, BASDAI), функціонального стану (BASFI, ASAS HI, ASAS EF, HAQ) та якості життя (ASQoL) у хворих на АС без ФМ, але у пацієнтів із супутньою ФМ не викликала значимого регресу клінічних симптомів основного захворювання та складових полісимптомного дистресу. Застосування модифікованої схеми лікування із включенням дулоксетину прискорювало регрес запального та больового синдрому, зменшувала ознаки полісимптомного дистресу, депресивних розладів та інсомнії. При застосуванні дулоксетину у хворих на АС із супутньою ФМ динаміка таких показників як ASDAS, BASDAI та BASFI була статистично значуще вищою в 1,70; 1,71 та 1,59 рази ($p < 0,05$); Patient global, ASAS HI та ASAS - в 2,17; 2,20 та 2,27 рази ($p < 0,05$); ЧТ, WPI, SSS в 1,49; 1,78 та 2,75 рази ($p < 0,05$), а PSD та FIQR - в 2,19 та 1,61 рази ($p < 0,001$) порівняно із такою за умов стандартної схеми лікування;

2) за умов 12-тижневої стандартної схеми лікування серед хворих на АС без ФМ було виявлено 36,8 % респондерів ASAS 20 та 10,5 % респондерів ASAS 40, у той час як серед хворих на АС з супутньою ФМ – лише 14,8% респондерів ASAS 20. За наявності ФМ у хворих на АС шанси резистентності до лікування зростають втричі (ВІШ = 3,35; 95 % ДІ 1,02 – 11,03). Застосування дулоксетину істотно підвищувало ефективність стандартної схеми лікування у хворих на АС із супутньою ФМ і збільшувало шанси досягнення ASAS 20 (ВІШ = 10,7; 95 % ДІ 2,85 – 40,9, $p < 0,01$) через 12 тижнів;

3) додатковим предиктором резистентності до лікування у хворих на АС є порушення циркадних ритмів плазмового рівня BDNF зі зниженням різниці між ранковим та вечірнім показниками. У нереспондерів індекс BDNF «8:00 / 20:00» є нижчим в 1,45 рази ($p < 0,001$), ніж у осіб групи контролю, та нижчим в 1,41 рази ($p < 0,05$), ніж у респондерів ASAS 20. При зниженні індексу BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ у хворих на АС втричі зростають шанси недостатньої клінічної відповіді на стандартне лікування і

недосягнення ASAS 20 через 12 тижнів (ВШ = 2,95; 95 % ДІ 1,01 – 8,60, $p < 0,05$).

Перспективним напрямком подальших досліджень може бути вивчення впливу різних варіантів лікування на добові ритми продукції ключового нейротрофіну BDNF, який залучений до регуляції широкого кола процесів не лише в центральній нервовій системі, а й у периферичних тканинах, у хворих на АС залежно від віку, статі та різної супутньої патології.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [27].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Діагностика та лікування АС залишається актуальною проблемою сучасної ревматології, що пояснюється досить високою поширеністю (0,1 - 1,4 % загальної популяції), раннім початком захворювання, прогресуючим перебігом та високою інвалідизацією осіб молодого віку [90]. Провідним клінічним синдромом АС є больовий, який на початку захворювання проявляється ноцицептивним компонентом, що є відображенням активного запального процесу. За умов прогресування захворювання, розвитку остеопроліферації та формування анкілозу відбувається звуження міжхребцевих отворів і внаслідок компресії нервових стволів створюються передумови для виникнення нейропатичного компоненту больового синдрому. Включення нейропатичного компоненту у патогенез болю при АС значно модифікує клінічну картину, що зокрема проявляється невідповідністю між вираженістю захворювання та інтенсивністю болю. Зазначене створює певні труднощі в діагностиці АС.

Окрім цього больовий синдром у значної частини хворих на АС може доповнюватись супутньою фіброміалгією (ФМ) [38, 39, 61]. Поширеність ФМ у популяції коливається в межах 4,3- 4,7 % [61], однак у пацієнтів з ревматологічним захворюваннями цей показник є істотно вищим і, за окремими даними, у хворих на АС може сягати 12,6 - 28,5 % [38, 39, 61]. Наявність ФМ у пацієнтів з АС суттєво модифікує клінічну маніфестацію основного захворювання та змінює характер больового синдрому [103, 217]. З іншого боку, наявність ноцицептивного больового синдрому, спричиненого основним захворюванням, ускладнює виявлення супутньої ФМ. До сьогодні є мало інформації щодо особливостей перебігу АС за умов коморбідності з ФМ, але вже повідомлялось, що пацієнти з АС та коморбідною ФМ мають тенденцію до вищих показників активності хвороби (за індексом активності BASDAI) [43, 212]. Наявність ФМ ускладнює інтерпретацію активності

захворювання, оцінку його важкості та призначення адекватної протизапальної терапії, що робить актуальним виявлення цього коморбідного стану у хворих на АС.

Метою роботи було з'ясувати діагностичну та лікувальну тактику у хворих на АС за коморбідності з ФМ на основі встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання, нових критеріїв центральної сенситизації та оцінки ефективності фармакотерапії із включенням дулоксетину.

Дисертаційне дослідження складалось з наступних етапів: на першому етапі була проведена крос-культуральна адаптація та валідація опитувальника ASAS HI / EF, специфічного для хворих на АС, та опитувальника FiRST, специфічного для скринінгу ФМ; другий етап був присвячений встановленню частоти ФМ в українській когорті хворих на АС із застосуванням критеріїв ACR (1990, 2010, 2016) та критеріїв AAPT 2019, з наступним вивченням клінічних особливостей хворих на АС залежно від наявності супутньої ФМ; на третьому етапі було з'ясовано добову варіабельність плазмового рівня BDNF у хворих на АС, встановлено зв'язок з віком, статтю, активністю захворювання, вираженістю симптомів ФМ; на четвертому етапі була досліджена ефективність стандартної терапії у хворих на АС залежно від наявності ФМ, встановлені нові предиктори резистентності до лікування, обґрунтована доцільність включення дулоксетину у схему лікування хворих на АС з супутньою ФМ.

У дослідженні взяли участь 143 хворих на АС середнім віком $42,1 \pm 11,3$ років. Діагноз АС встановлювали згідно з модифікованим Нью-Йоркськими критеріями (1984), відповідно до Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)», клінічної настанови МОЗ України «Аксіальний спондилоартрит (Анкілозивний спондилоартрит)» (2017 р.). Дослідження виконувалось з дотриманням основних положень Гельсінської декларації (1964-2000 рр.) та інших міжнародних та вітчизняних

положень та наказів, що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 14 від 26.12.2016, протокол № 4 від 13.05.2021).

Серед включених у дослідження хворих було 117 (81,8 %) чоловіків та 26 (18,2 %) жінок, співвідношення чоловіки / жінки становило 4,5:1. У сформованій виборці хворих переважали особи молодого та середнього віку, зокрема частка осіб віком 25 - 59 років становила 87,4%. Загальна тривалість захворювання (від моменту появи скарг) коливалась від 1 до 44 років і в середньому становила $9,99 \pm 7,64$ років, при цьому середня тривалість верифікованого АС була суттєво нижчою і становила $3,70 \pm 3,77$ років. Отже, у когорті обстежених пацієнтів термін, який витрачався на встановлення діагнозу «анкілозивний спондиліт», становив від 6 місяців до 43 років і в середньому склав $6,37 \pm 6,41$ роки. Вважається, що діагноз АС відтермінується на 8-10 років [220], але за останніми даними цей термін знизився приблизно до 6 років [203].

Серед хворих на АС було виявлено 7,0 % осіб з II рентгенологічною стадією сакроілеїту, 54,5 % та 38,5 % осіб з III та IV стадією сакроілеїту, відповідно. У 79 % хворих на АС виявлявся антиген HLA B27, який є відомим імуногенетичним маркером високої схильності до розвитку захворювання [59, 231]. Аналогічні закономірності щодо статевого розподілу та частоти виявлення HLA B27 відмічались і раніше [90; 89]. Зокрема, в канадській когорті 639 хворих на АС було 76,2 % чоловіків, 78,9% пацієнтів були позитивними за HLA B27 [249]. За даними мета-аналізу de Winter J.J. (2016), що включав 2236 пацієнтів з АС, частота позитивності за HLA-B27 становила 78,0% (95% ДІ 73,9 - 81,9) [89].

Серед обстежених хворих на АС переважали особи із високою та дуже високою активністю захворювання, зокрема індекс ASDAS-ШОЕ $> 3,5$ виявлявся у 51,4 % осіб, індекс BASDAI ≥ 4 балів - у 81,1% осіб, в тому числі BASDAI ≥ 6 – у 48,2% осіб. Індекс BASFI $\geq 4,0$, що свідчить про значні функціональні порушення, виявлений у 71,0% пацієнтів, Значні порушення

рухомості хребта та крижово-клубових суглобів із індексом BASMI ≥ 4 балів були виявлені у 53,2% пацієнтів.

Супутня патологія була виявлена у 64,3 % хворих на АС, в тому числі у 74,4 % чоловіків та 61,5% жінок. В структурі супутньої патології перше місце посідала артеріальна гіпертензія (37,7 %), на другому місці був остеохондроз (23,8 %), на третьому місці - абдомінальне ожиріння I-II ступеня (ІМТ ≥ 30 кг/м²), в той час як частота інших патологічних станів коливалась від 1,4 до 5,6%. Статевих відмінностей за частотою та структурою супутньої патології у даній виборці хворих на АС не виявлено.

Інформація щодо частоти та структури супутньої патології у хворих на АС в цілому узгоджується з даними інших дослідників. Так, в українській когорті хворих на АС артеріальна гіпертензія виявлялась майже у третини пацієнтів [16]. За результатами аналізу 40 досліджень, які в цілому охопили 119 427 пацієнтів з АС, найбільш поширеними супутніми станами виявились артеріальна гіпертензія (23 %), гіперліпідемія (17 %) та ожиріння (14 %) [275].

Група контролю включала 35 осіб віком $52,1 \pm 9,14$ років (80,0 % чоловіків) без об'єктивних ознак АС та ФМ і була репрезентативна основній групі за віком, статтю, антропометричними та іншими параметрами.

На підготовчому етапі дисертаційного дослідження вперше в Україні була проведена крос-культуральна адаптація та валідація опитувальників ASAS HI/ EF (ASAS Health Index and Environmental Factors) та FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool). Зазначені спеціалізовані інструменти успішно використовувались в клінічній та науковій практиці більшості європейських країн, однак україномовних версій не існувало. Процедура крос-культуральної адаптації проведена згідно основних положень «Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures» [48] за письмовою згодою розробників та правовласників, котрим в наступному були надані префінальні україномовні версії вказаних опитувальників.

За результатами наших досліджень встановлено високу валідність україномовної версії ASAS HI / EF, про що свідчить наявність сильних кореляційних зв'язків з показниками активності захворювання BASDAI ($r = 0,85; 0,75, p < 0,001$) та BASFI ($r = 0,54; 0,45, p < 0,01$), статистично значущого зв'язку між ASAS HI та BASMI ($r = 0,39, p < 0,01$). Високий рівень надійності україномовної версії опитувальника ASAS HI/ EF був підтверджений за процедурою тест / ретест: сильний кореляційний зв'язок виявлено між показниками, які були отримані у одних і тих же пацієнтів при першому та повторному (через 7 днів) тестуванні ($r > 0,9, p < 0,001$).

Валідність україномовної версії FiRST засвідчує наявність сильних кореляційних зв'язків з кількістю ЧТ ($r = 0,67, p < 0,001$) за критеріями ACR 1990 та шкалою ФМ за критеріями mACR 2010 ($r = 0,72, p < 0,001$). Здатність FiRST розрізняти ФМ і не-ФМ осіб серед хворих на АС є високонадійною: встановлено сильний кореляційний зв'язок між значеннями тест/ ретест ($r = 0,96, p < 0,001$), при цьому чутливість та специфічність FiRST за точкою відсікання $\geq 4,5$ становили 91,3 % та 86,2%, відповідно.

Таким чином, вперше була засвідчена висока діагностична цінність україномовних версій опитувальників ASAS HI / EF та FiRST та обґрунтована доцільність їх використання для оцінки стану хворих на АС в клінічній роботі та з науковою метою.

На наступному етапі було вивчено частоту ФМ у хворих на АС за критеріями ACR 1990, mACR 2010, 2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria, AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia 2019. Оскільки жодний включений у дослідження хворий на АС раніше не обстежувався з приводу ФМ, спочатку був проведений скринінг за допомогою україномовної версії опитувальника FiRST. Серед 143 хворих на АС виявилось 51 (34,7 %) осіб з показником FiRST ≥ 5 , що свідчить про наявність ймовірної ФМ. Виявлена тенденція до збільшення частоти ФМ за FiRST у жінок з АС ($p = 0,074$) та достовірно вища частота ФМ серед осіб віком ≥ 45 років (в 1,92 рази, $p = 0,047$). Таким чином,

скринінг за україномовною версією FiRST підтвердив доцільність більш детального обстеження хворих на АС для верифікації діагнозу ФМ.

Здатність FiRST виявляти коморбідну ФМ серед хворих з ноцицептивним компонентом больового синдрому засвідчена також в інших роботах. Наприклад, у французькій когорті 196 хворих на АС супутня ФМ за допомогою шкали FiRST була виявлена у 42 (21,4%) осіб [52]. За даними Mülkoğlu S., Ayhan F.F. (2020) частота ФМ за шкалою FiRST становила при псоріатичному артриті - 26,5 %, а при ревматоїдному артриті – 17,7 % [Mülkoğlu S., Ayhan F.F., 2020].

Діагностичні критерії ФМ постійно еволюціонують: найбільш тривалим є досвід застосування критеріїв АCR1990, адже лише через 20 років з'явилися критерії mACR 2010, що досить швидко трансформувались у критерії АCR 2016. Крім того, у 2019 році були запропоновані критерії AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. Досвід застосування більшості зазначених критеріїв у хворих на АС виявився недостатнім або взагалі відсутнім, в тому числі і в Україні. Тому верифікацію діагнозу ФМ у хворих на АС проводили із застосуванням всіх відомих критеріїв АCR. Клінічні симптоми, виявлені у хворих на АС у процесі спеціалізованого фізикального обстеження та опитування щодо ФМ, в наступному були зіставлені з критеріями AAPT 2019.

Основною складовою критеріїв АCR1990 є наявність 11 та більше специфічних ЧТ з 18 можливих [263]. У хворих на АС середня кількість ЧТ становила $6,90 \pm 3,63$, при цьому кількість ЧТ ≥ 11 була виявлена у 21,0 % осіб. Критерії АCR1990 частіше виявлялись серед жінок, ніж серед чоловіків (38,5 % проти 17,1 %, $p = 0,032$), та серед осіб віком ≥ 45 років (27,9 % проти 15,9 %, $p=0,098$), ніж серед осіб віком до 45 років.

Критерії mACR 2010 включають оцінку двох складових - WPI (характеризує біль в наслідок центральної сенситизації) та SSS (характеризує психологічні та соматичні симптоми), за сумою яких встановлюється рівень полісимптомного дистресу (за шкалою «фіброміалгичності» або PSD) [259].

За mACR 2010 супутня ФМ була виявлена у 34,3 % хворих на АС. Вища частота ФМ реєструвалась серед жінок (50% проти 30,8%, $p = 0,070$) та осіб віком ≥ 45 років (45,9 % проти 25,6 %, $p = 0,013$).

Критерії ACR 2016 є оновленим варіантом критеріїв ACR 2010, в які були внесені уточнення щодо принципів оцінювання шкали PSD (із можливістю її ранжування) та введена додаткова умова щодо визначення кількості зон генералізованого болю [260; 237; 262]. Встановлено, що ознаки PSD виявлялись у 100% пацієнтів з АС, в тому числі у 15,4 % осіб – легкий дистрес (PSD 4-7); у 44,8 % - помірний дистрес (PSD 8-11), у 33,5 % - тяжкий (PSD 12-19) та у 6,3 % - дуже тяжкий дистрес (PSD 20-31). В цілому, критеріям ACR 2016 відповідало 28,7% пацієнтів. Частота ФМ за ACR 2016 була вищою серед жінок (50,0 проти 23,9 %, $p = 0,015$) та осіб віком ≥ 45 років (39,3 % проти 20,7 %, $p = 0,013$).

За критеріями AAPT 2019 про наявність ФМ свідчить біль (щонайменш у 6 зонах з 9), який поєднується з помірними або важкими розладами сну та/або втомою тривалістю не менше 3-х місяців. Серед хворих на АС критеріям AAPT 2019 відповідало 35,7 % осіб, серед яких превалювали особи віком ≥ 45 років (47,5 % проти 26,8 %, $p = 0,013$), при цьому статевих особливостей не виявлялось.

Таким чином, у хворих на АС частота вперше виявленої ФМ була найнижчою за ACR 1990 (21%) і найвищою за AAPT 2019 (35,7%). У 58,0 % хворих не виявлено ФМ за жодним з відомих критеріїв, 34,3% осіб були позитивними за критеріями mACR 2010, які у більшості випадків поєднувались з іншими діагностичними критеріями (ACR 1990, 2016 чи AAPT 2019), і у 7,7% осіб були позитивними тільки критерії AAPT 2019. Порівняльна оцінка кількісних параметрів ФМ (ЧТ, WPI, SSS, PSD, FiRST) у хворих на АС залежно від позитивності за різними критеріям засвідчила відповідність між групами «усі критерії ФМ негативні» та «позитивні лише AAPT 2019», а також статистично значущі відмінності цих групи щодо груп

«всі критерії ФМ позитивні» та «позитивні критерії mACR 2010 + 1-2 інших критерія».

Дослідження узгодженості критеріїв ФМ у хворих на АС засвідчило найбільш сильну відповідність між критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,871$, $p < 0,001$). Також достатньо сильна узгодженість виявлена між критеріями ACR 1990 і mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,675$ та $0,684$, $p < 0,001$). Україномовна версія FiRST найбільшу узгодженість показала з критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,785$ та $0,713$, $p < 0,001$).

Зауважимо, що у хворих на ревматоїдний артрит з ФМ була засвідчена подібна узгодженість між критеріями ACR 1990 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,733$) [229]. У цьому ж дослідженні було показано, що у хворих на ревматоїдний артрит частота супутньої ФМ за критеріями ACR 2016 є дещо вищою (40%), ніж за критеріями ACR 1990 (31,5 %) [Shresher NM. et al., 2016]. В українській когорті хворих на ревматоїдний артрит частота ФМ становила 24,0% за критеріями ACR1990 та 36,8% за критеріями mACR2010 [10]. Аналогічна закономірність спостерігалась і в нашому дослідженні щодо вищої частоти ФМ за критеріями mACR2010 та ACR 2016, ніж за критеріями ACR1990 у хворих на АС.

Слід відзначити, що чутливим інструментом для кількісної характеристики ФМ у хворих на АС виявився специфічний опитувальник FIQR (з чутливістю 83,7 %, специфічністю 89,7 % за точкою відсікання $> 40,6$ балів). Оцінка показників FIQR засвідчила, що діагноз ФМ у пацієнтів з позитивними критеріями AAPT 2019 та негативними критеріями mACR 2010 є малоімовірним. З урахуванням всього вищевказаного, діагноз ФМ вважали верифікованим у 49 (34,3%) хворих на АС, у той час як 94 (65,7%) хворих мали ознаки легкого чи помірного полісимптомного дистресу, який не асоціювався з ФМ.

На наступному етапі дослідження були проаналізовані клінічні особливості хворих на АС залежно від коморбідності з ФМ. Встановлено, що у пацієнтів з супутньою ФМ виявлялась більш висока загальна тривалість

захворювання та тривалість верифікованого АС (на 43,7% та 56,8 %, відповідно) порівняно із пацієнтами без ФМ, хоча суттєвих відмінностей за рентгенологічною стадією сакроілеїту та наявністю HLA B27 не було. У пацієнтів з супутньою ФМ виявлялись вищі показники активності захворювання, зокрема BASDAI був вищим на 30,2 % ($p < 0,001$), ASDAS-ШОЕ - на 11,5 % ($p < 0,05$), BASFI - на 53,2 % ($p < 0,001$), BASMI - на 33,2 % ($p < 0,01$). Серед хворих з ФМ частки осіб з дуже високою активністю захворювання ($BASDAI \geq 6,0$), значними функціональними ($BASFI \geq 4,0$) та метрولوجічними ($BASMI \geq 4,0$) порушеннями були істотно вищими (в 1,97; 1,69 та 1,73 рази, $p < 0,001$), ніж серед хворих без ФМ. У хворих на АС за коморбідності з ФМ виявлялись більш важкі порушення стану здоров'я та якості життя, що засвідчують більш високі індекси ASQoL (на 65,2 %, $p < 0,001$), HAQ (на 34,7 %, $p < 0,01$), BAS-G Score (на 27,9 %, $p < 0,001$) та ASAS HI (на 26,4 %, $p < 0,001$). За наявності ФМ у хворих на АС шанси збереження задовільного стану здоров'я ($ASAS HI \leq 5$) істотно зменшуються (ВШ = 0,28, 95 % ДІ 0,13; 0,65), а шанси дуже значного погіршення стану здоров'я ($ASAS HI \geq 10$), навпаки, зростають (ВШ = 6,95, 95 % ДІ 1,96; 24,65).

У хворих на АС за наявності ФМ істотно посилювались ознаки больового синдрому та втоми, збільшувалась важкість розладів сну та депресивних розладів, про що свідчать більш високі показники ВАШ (на 18,7 %, $p < 0,05$), MAF, PSQI та HDRS/ HAM-D (на 43,6%; 59,5% та 85 %, $p < 0,001$), відповідно. Зауважимо, що за відсутності ФМ значна втома ($MAF \geq 20$), розлади сну ($PSQI \geq 5$) та депресивні розлади ($HDRS/ HAM-D \geq 8$) виявлялись у 75,5; 68,1 та 60,6 % пацієнтів з АС, а за наявності ФМ – у 98; 100 та 98 % ($p < 0,001$) пацієнтів, відповідно.

Кореляційний аналіз за Спірманом засвідчив слабкі асоціації між шкалою PSD та віком хворих і тривалістю захворювання ($r_s = 0,203$ та $0,286$, $p < 0,01$), натомість більш сильні асоціації - з показниками активності захворювання BASDAI, BASFI та BASMI ($r_s = 0,523$; $0,588$ та $0,387$, $p < 0,001$) та показниками стану здоров'я HAQ і ASAS HI ($r_s = 0,384$; $0,370$, $p < 0,001$).

Кореляційний аналіз за Пірсоном підтвердив сильний прямий зв'язок між шкалою PSD та індексами BASDAI та BASFI ($r=0,52$ та $0,57$, $p < 0,001$) і зв'язок середньої сили з індексом ASAS HI ($r=0,42$, $p < 0,001$). Кількість ЧТ корелювала з індексами BASDAI та BASFI ($r_s = 0,404$; $0,527$, $p \leq 0,001$).

Результати наших досліджень щодо частоти ФМ у хворих на АС узгоджуються з іншими авторами. Так, за даними Rencber N. et al. (2019) частота ФМ серед пацієнтів з АС за критеріями mACR 2010 становила 29,6% і була вищою серед жінок [205]. В роботі Mogard E. (2019) у 72 % пацієнтів з АС виявлявся хронічний поширений біль, більш високий ризик якого асоціювався з віком, жіночою статтю та тривожністю [179]. Rencber N. et al. (2019) також відмічались більш високі показники активності захворювання (ASDAS-CPB, ASDAS-ШОЕ, BASFI, ВАШ), зниження якості життя (ASQoL), погіршення якості сну (PSQI) за наявності ФМ у хворих на АС [205]. Більш високі показники активності захворювання та погіршення якості життя у пацієнтів з АС за наявності ФМ відмічались також в ряді інших досліджень [44; 37, 38; 91; 52].

Високу поширеність втоми серед пацієнтів з АС відмічали також інші автори. Наприклад, Li T. et al. (2019) було засвідчено, що з 120 пацієнтів з АС втома виявлялась у 103 (85,8%) осіб, в тому числі у 33 осіб - тяжка втома (BASDAI-Fatigue ≥ 5) і у 70 осіб – легка та помірна втома. У пацієнтів з тяжкою втомою реєструвались більш високі показники активності захворювання (BASDAI, ASDAS-CPB), тривожності та депресії [157]. При обстеженні 681 пацієнтів з АС та рентген-негативним аксіальним спондилоартритом (axSpA) важка втома в середньому виявлялась у 67,3 % осіб загальної групи, або у 67,2 % осіб з АС та 68,2 % осіб з axSpA, відповідно [49].

Підсумовуючи вищезазначене, можна констатувати значиму фенотипову неоднорідність когорти хворих на АС, адже у кожного третього пацієнта виявляється ФМ. Виникає питання щодо механізмів, які можуть лежати в

основі центральної сенситизації та прогресування полісимптомного дистресу у хворих на АС.

За сучасними уявленнями, тригерами центральної сенситизації та психологічних розладів можуть виступати порушення циркадної регуляції, супряжені з дисбалансом в системі мелатонін / кортизол [76; 85]. Так, у пацієнтів з ФМ підвищення секреції мелатоніну у денний період корелює зі збільшенням кількості ЧТ, зниженням порогу больової чутливості, погіршенням якості сну та депресивними розладами [Caumo W et al. 2019]. Порушення секреції вказаних гормонів-регуляторів добових ритмів впливає на продукцію низки інших медіаторів, зокрема BDNF [160; 272]. Відомо, що даний нейротрофін залучений до розвитку нейропатичного болю, депресивних розладів, когнітивної дисфункції [204; 92, 165]. В ряді експериментальних досліджень було доведено зв'язок між регуляцією циркадних ритмів та продукцією BDNF у ЦНС [Liang F, 2000; Sun W, 2019; 241]. Циркадні коливання рівня BDNF були виявлені у плазмі крові практично здорових осіб з певними статевими особливостями [51, 197, 79; 67]. Тому ми вважали за доцільне оцінити циркадні ритми плазмового рівня BDNF у хворих на АС залежно від коморбідності з ФМ.

Спочатку дослідження ранкового (о 08:00) та вечірнього (о 20:00) рівнів BDNF у плазмі крові було проведено у осіб групи контролю. За результатами наших досліджень, у практично здорових осіб плазмовий рівень BDNF був істотно вищим вранці (о 8:00), ніж ввечері (о 20:00) і становив $785,2 \pm 109,7$ пг/мл проти $450,6 \pm 358,9$ пг/мл ($p < 0,0001$), відповідно. За цих умов співвідношення рівнів BDNF у ранковий та вечірній час (індекс BDNF «8:00 / 20:00») склало $1,96 \pm 0,58$. Аналіз добових ритмів BDNF залежно від статі засвідчив, що у чоловіків рівні BDNF о 8:00 та 20:00 були нижчими, ніж у жінок (в 1,20 та 2,31 рази, $p < 0,05$); відмінності між ранковим та вечірнім рівнем - більш виразними, про що свідчить вищий індекс BDNF «8:00 / 20:00» ($2,17 \pm 0,44$ проти $1,10 \pm 0,10$, $p < 0,001$). Вікові відмінності у осіб контрольної групи були менш значними і реєструвались лише за ранковим рівнем BDNF,

який у осіб віком ≥ 45 років був на 11,5 % ($p < 0,05$) нижчим, ніж у осіб віком < 45 років.

У хворих на АС рівні BDNF в плазмі крові о 8:00 та 20:00 були статистично значуще вищими (в 1,23 та 1,85 рази, $p < 0,001$), а індекс BDNF «8:00 / 20:00» - нижчим (в 1,18 рази, $p < 0,05$), ніж в групі контролю. У хворих на АС, як і в групі контролю, добова варіабельність рівня BDNF виявлялась переважно у чоловіків (зі зниженням рівня BDNF о 20:00 в 1,23 рази порівняно з такою о 8:00, $p < 0,01$). У жінок з АС вечірній рівень BDNF був вищим (в 1,30 рази, $p < 0,05$), а індекс BDNF «8:00 / 20:00» - в 1,67 рази нижчим, ніж у чоловіків, хоча за ранковим рівнем BDNF суттєвих відмінностей не було. У хворих на АС з віком спостерігалось зменшення добової варіабельності BDNF, про що свідчить нижчий (в 1,28 рази, $p < 0,05$) індекс BDNF «8:00 / 20:00» у пацієнтів віком ≥ 45 років порівняно із таким у пацієнтів віком < 45 років.

Отримані нами результати щодо циркадних коливань рівня BDNF у практично здорових осіб різної статі в цілому узгоджуються з результатами досліджень інших авторів [Piccinni A. et al. 2008; Begliuomini S. et al., 2008; Pluchino N. et al. 2009]. Наприклад, в роботах Piccinni A. (2008) та Begliuomini S. (2008) було показано, що у практично здорових чоловіків рівні BDNF у ранкові години (о 08:00) є вищими, ніж ввечері (о 22:00) та вночі (о 24:00) [197, 51]. У чоловіків реєструються більш низькі плазмові рівні BDNF, ніж у жінок [197; 95]. Слід відзначити, що існуючі дані щодо циркадних коливань рівня BDNF у жінок залишаються суперечливими. Так, Piccinni A. et al. (2008) засвідчено відсутність добових коливань рівня BDNF в плазмі та сироватці крові у жінок у різні фази оваріо-менструального циклу (ОМЦ) [197]. За даними Pluchino N. et al. (2009), у жінок добові коливання рівня BDNF реєструються у фолікуліновій фазі і пригнічуються у лютеїнову фазу [199]. Begliuomini S. et al. (2007) засвідчили, що в лютеїнову фазу рівень BDNF є значно вищим, ніж у фолікулінову фазу, позитивно корелює з рівнем естрадіолу та прогестерону [50]. Зауважимо, що ми не оцінювали

гормональний статус включених у дослідження жінок, але більшість осіб була у фертильному та ранньому пременопаузальному віці: середній вік у жінок групи контролю становив $42,3 \pm 9,18$ років, а жінок з АС - $39,8 \pm 10,8$ років, відповідно. Зниження рівня BDNF в плазмі та сироватці крові з віком було засвідчено також в інших роботах [163; Erickson KI, 2010].

Стосовно хворих на АС добова варіабельність плазмового рівня BDNF з урахуванням статі та віку була описана нами вперше. Однак, дані щодо більш високого рівня BDNF у хворих із суглобовим синдромом були засвідчені в інших роботах. Наприклад, у жінок з РА реєструвались більш високі рівні BDNF в сироватці крові (забір крові здійснювався вранці з 8-00 до 9-00), ніж у практично здорових жінок, при цьому найвищі рівні виявлялись за коморбідної ФМ [11]. У пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів реєструвались більш високі рівні BDNF в плазмі крові, ніж у здорових осіб ($2\ 378 \pm 1067$ проти $1756 \pm 804,3$ пг/мл), дещо нижчі рівні BDNF виявлені в синовіальній рідині ($358,9 \pm 178,4$ пг/мл) [233]. Нещодавно показано, що у пацієнтів з гострими стесовими порушеннями на тлі фізичної травми у денний період виявлялись більш високі рівні BDNF в крові, ніж у ранкові години [272]. Тому подальше вивчення циркадного патерну BDNF у хворих на АС, асоційований з ФМ, є перспективним.

На наступному етапі ми проаналізували зв'язок добової варіабельності рівня BDNF у хворих на АС з показниками перебігу та активності основного захворювання, а також з клінічними симптомами ФМ. Були виявлені наступні закономірності:

1) збільшення тривалості захворювання асоціювалось з підвищенням переважно вечірнього рівня BDNF і тенденцією зниження індексу «8:00 / 20:00». У пацієнтів з тривалістю захворювання понад 10 років показники о 20:00 та середньодобовий були вищими (в 1,31 та 1,21 рази, $p < 0,05$) порівняно із такими у пацієнтів з тривалістю до 5 років;

2) у пацієнтів з HLA B27+ вечірній та середньодобовий рівні BDNF були вищими (в 1,36 та 1,17 рази, $p < 0,05$), ніж у пацієнтів з HLAB27-;

3) зі збільшенням активності спостерігалось зростання ранкового та вечірнього рівня BDNF, при цьому індекс «8:00 / 20:00» зменшувався. Наприклад, у хворих з BASDAI $\geq 6,0$ (дуже висока активність) рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий були вищими в 1,43; 1,81 та 1,60 рази ($p < 0,05$), а індекс «8:00 / 20:00» - нижчим в 1,47 рази ($p < 0,05$), ніж у хворих з BASDAI 2,0 – 3,9 (помірна активність). Подібні закономірності були виявлені і при аналізі та функціональних розладів: збільшення індексів BASFI, BASMI, HAQ, ASAS HI супроводжувалось підвищенням вечірнього рівня BDNF та зниженням індексу «8:00 / 20:00»; BASDAI, BASFI та HAQ достовірно корелювали з індексом BDNF «8:00 / 20:00» ($r_s = -0,285; -0,457; -0,323, p < 0,001$) та вечірнім рівнем BDNF ($r_s = 0,430; 0,457; 0,348, p < 0,001$);

4) наростання ознак полісимптомного дистресу асоціювалось з поглибленням розладів циркадних ритмів: за умов тяжкого (PSD 12-19) та дуже тяжкого дистресу (PSD 20-31) не спостерігалось зниження рівня BDNF о 20:00, навпаки, цей показник зростав порівняно із таким о 8:00 (на 16,6 та 14,8%, відповідно);

5) у пацієнтів з ФМ змінювався вектор циркадних коливань з підвищенням вечірнього рівня BDNF (в 1,20 рази, $p < 0,05$) порівняно з ранковим рівнем; у пацієнтів з ФМ рівні BDNF о 8:00, 20:00 та середньодобовий були достовірно вищими в 1,19; 2,18 та 1,58 рази, а індекс «8:00 / 20:00» - нижчим в 2,45 рази, ніж у пацієнтів без ФМ;

б) аналіз клінічних показників залежно від індексу BDNF «8:00 / 20:00» засвідчив, що зниження даного параметру асоціюється з погіршенням показників стану здоров'я та якості життя, підвищенням ознак центральної сенситизації, втоми та розладів сну. Найбільш сильні обернені зв'язки виявлялись між індексом BDNF «8:00 / 20:00» та шкалами PSD та FIQR ($r_s = -0,592; -0,517; p < 0,001$), зв'язки середньої сили – з кількістю ЧТ, шкалою FiRST, шкалою втоми MAF, індексом сну PSQI та шкалою депресії HAM-D ($r_s = -0,427; -0,466; -0,489; -0,337$ та $-0,398; p < 0,001$). Сильні прямі зв'язки засвідчені між вечірнім рівнем BDNF та шкалами PSD, FiRST, FIQR, ЧТ ($r_s =$

0,672; 0,535; 0,551 та 0,513, $p < 0,001$). За результатами ROC-аналізу зниження індексу BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ є предиктором прогресування полісимптомного дистресу та наростання центральної сенситизації, що багаторазово підвищує шанси коморбідної ФМ у хворих на АС (ВШ = 20,9; 95% ДІ: 8,66-50,39, $p < 0,001$) з чутливістю 86,2 % та специфічністю 79,6 %.

Отже, порушення циркадних ритмів продукції BDNF слід вважати одним із патогенетичних механізмів центральної сенситизації та психологічних розладів у хворих на АС. Встановлено, що у пацієнтів з АС в суглобових тканинах та синовіальній рідині експресуються окремі нейротрофіни та їх рецептори, зокрема BDNF, NT-3, NT-4 та NGFRp75 [209]. Не виключено, що у хворих на АС порушення периферичної продукції BDNF на фоні запального процесу також може впливати на коливання плазмового рівня цього нейротрофіну і стимулювати прогресування больового синдрому. Можливість такого механізму засвідчують результати нещодавно опублікованих експериментальних досліджень [112]. Так, внутрішньосуглобове введення BDNF викликало розвиток больового синдрому у тварин з остеоартрозом на відміну від здорових тварин [112]. При дослідженні синовії пацієнтів з остеоартрозом виявлений прямий зв'язок між експресією прозапального хемокіну фракталкіну та високоафінних рецепторів TrkB (tropomyosin receptor kinase B), які взаємодіють з BDNF [112].

Результати наших досліджень в цілому узгоджуються з іншими роботами, в яких відмічався зв'язок між рівнем BDNF в крові та маркерами центральної сенситизації, розладами сну, депресивними станами за інших патологій. Так, у пацієнтів з синдромом обструктивного апное сну збільшення рівня BDNF в крові асоціювалось з підвищенням денної сонливості за Epworth [183], а часткова депривація сну викликала підвищення рівня BDNF в сироватці крові у хворих з великими депресивними розладами [110]. У жінок з ФМ був засвідчений обернений кореляційний зв'язок між рівнем BDNF в сироватці крові та порогом больової чутливості і obsесивно-компульсивними

розладами [270]. За іншими даними, у жінок з ФМ реєструвалось підвищення рівня BDNF в плазмі крові, але не виявлялось зв'язку з віком, тривалістю хвороби, шкалою болю, кількістю ЧТ, та HAM-D [115]. У хворих на ревматоїдний артрит, асоційований з ФМ, підвищення рівня BDNF в сироватці крові корелювало з кількістю ЧТ, індексом поширеності болю, шкалою психологічних симптомів і не корелювало з маркерами активності запального процесу [11]. Слід зауважити, що в окремих роботах не виявлено суттєвого зв'язку між рівнем нейротрофінів та больовим синдромом у пацієнтів з ФМ. Так, за даними Vaumeister D. (2019), рівні BDNF та NGF в плазмі крові у пацієнтів з ФМ практично не відрізнялись від таких у осіб без больового синдрому («pain-free» осіб) [Vaumeister D., 2019].

Слід відзначити, що в усіх зазначених дослідження у пацієнтів добові коливання рівня BDNF не враховувались, і традиційно оцінювався лише ранковий показник. За результатами наших досліджень, зв'язок ранкового рівня BDNF з показниками активності АС та маркерами ФМ був слабким, а з віком та тривалістю захворювання взагалі не виявлявся, на відміну від статистично значущих асоціацій з вечірнім рівнем BDNF та індексом «8:00 / 20:00».

Останній етап нашого дослідження був присвячений вивченню ефективності лікування у хворих на АС залежно від супутньої ФМ. Існують дані, що включення у схему лікування антидепресантів прискорює регрес больового та інших клінічних симптомів за умов коморбідності ФМ, зокрема з ревматоїдним артритом [13]. На даному етапі у дослідження було включено 106 хворих на АС, які були розподілені на 3 групи: 1) хворі на АС без ФМ (n=57), стандартне лікування; 2) хворі на АС з ФМ (n=27), стандартне лікування; 3) хворих на АС з ФМ (n=22), модифіковане лікування (із включенням дулоксетину). Групи хворих на АС були репрезентативними за основними клініко-демографічними параметрами та показниками активності захворювання. Стандартна схема лікування (згідно Наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676) включала прийом будь-якого НПЗЗ (у стабільній дозі,

яка не змінювалась упродовж останніх 2-х тижнів); хворобомодифікуючий засіб (метотрексат або сульфасалазин) у стабільній дозі, що не змінювалась щонайменше 4 останні тижні, модифікована схема додатково включала дулоксетин (перорально 30 мг на добу упродовж 1-го тижня, з переходом на 60 мг на добу з 2-го тижня). Період відкритого контрольованого лікування склав 12 тижнів. Ефективність лікування оцінювали за критеріями ASAS20 та ASAS40.

Встановлено, що супутня ФМ є вагомим чинником резистентності хворих на АС до стандартної фармакотерапії. Стандартна терапія забезпечувала статистично значуще зниження показників активності захворювання ASDAS та BASDAI (на $12,8 \pm 10,8$ % та $11,9 \pm 10,0$ %, $p < 0,05$), функціонального стану (BASFI, ASAS HI, ASAS EF, HAQ) та якості життя (ASQoL) у хворих на АС без ФМ, але у пацієнтів із супутньою ФМ не викликала значимого регресу клінічних симптомів основного захворювання та складових полісимптомного дистресу.

Включення дулоксетину у схему лікування забезпечувало регрес запального та больового синдрому, полісимптомного дистресу, депресивних розладів та інсомнії. У хворих на АС з ФМ, які отримували дулоксетин, відмічалась суттєво вища динаміка показників активності захворювання - ASDAS, BASDAI та BASFI (в 1,70; 1,71 та 1,59 рази, $p < 0,05$); показників стану здоров'я Patient global, ASAS HI та ASAS (в 2,17; 2,20 та 2,27 рази, $p < 0,05$); більш ефективно зменшувались ознаки центральної сенситизації та психологічні розлади – кількість ЧТ, показники WPI та SSS (в 1,49; 1,78 та 2,75 рази, $p < 0,05$), шкали PSD та FIQR (в 2,19 та 1,61 рази, $p < 0,001$), ніж у хворих на ФМ, які отримували стандартну схему лікування.

Через 12 тижнів у хворих на АС без ФМ реєструвалось зменшення больового синдрому за ВАШ та депресивних розладів за HAM-D (на 19,6 % та 23,4 %, $p < 0,01$), але не було статистично значущих змін показників якості сну (PSQI), втоми (MAF) та когнітивних розладів (MMSE). У хворих з ФМ виявлено зниження ВАШ (на 17,8 %, $p < 0,05$), але HAM-D, PSQI, MAF

практично не змінилися, проте прийом дулоксетину забезпечив більш значну динаміку PSQI, HAM-D та MAF.

Через 12 тижнів серед хворих на АС без ФМ, які отримували стандартне лікування, було виявлено 36,8 % респондерів ASAS 20 та 10,5 % респондерів ASAS 40, а серед хворих на АС з ФМ – тільки 14,8% респондерів ASAS 20. ФМ втричі підвищувала шанси резистентності до лікування у хворих на АС (ВШ = 3,35; 95 % ДІ 1,02 – 11,03). Включення у схему лікування дулоксетину значимо підвищувало шанси хворих на АС з ФМ досягнути ASAS 20 через 12 тижнів (ВШ = 10,7; 95 % ДІ 2,85 – 40,9, $p < 0,01$).

Нами вперше було встановлено, що порушення циркадних ритмів плазмового рівня BDNF (зі зниженням різниці між ранковим та вечірнім показниками) є предиктором резистентності до лікування у хворих на АС. У нереспондерів індекс BDNF «8:00 / 20:00» був суттєво нижчим (в 1,45 рази, $p < 0,001$), ніж у осіб групи контролю, та нижчим (в 1,41 рази, $p < 0,05$), ніж у респондерів ASAS 20. У хворих на АС дисбаланс добових коливань рівня BDNF зі зниженням індексу «8:00 / 20:00» $< 0,95$ підвищує шанси резистентності до стандартної фармакотерапії та недосягнення ASAS 20 через 12 тижнів (ВШ = 2,95; 95 % ДІ 1,01 – 8,60, $p < 0,05$).

Не виключено, що позитивний ефект дулоксетину у хворих на АС з ФМ може реалізуватись через нормалізацію добових коливань рівня BDNF, але ми не вивчали цей аспект, що є обмеженням нашого дослідження. Існують дані, що антидепресанти здатні коригувати рівень BDNF у пацієнтів з депресією. Так, у пацієнтів з великими депресивними розладами та важкою депресією ($\text{HAM-D} \geq 25$) прийом флуоксетину та агомелатину упродовж 12 тижнів викликав зниження показників шкали HAM-D, що супроводжувалось підвищенням рівня BDNF [Gupta K, 2017]. У пацієнтів з депресією прийом антидепресантів викликав підвищення рівня BDNF в плазмі крові та покращенням функції пам'яті [Engelmann J et al., 2020]. Порушення епігенетичної регуляції експресії BDNF (гіпометилування промотора гена

BDNF у CpG-87 сайті IV регіону) впливає на ефективність антидепресантів у пацієнтів з великими депресивними розладами [158].

Введення антидепресанту агомелатину викликало нормалізацію циркадних ритмів та локомоторної активності у тварин, що асоціювалось з підвищенням експресії BDNF та рецепторів до мелатоніну у гіпокампі [241]. З іншого боку, у пацієнтів з ФМ антиноцицептивний ефект, який спостерігався при прийомі регулятора циркадних ритмів мелатоніну, асоціювався зі зниженням сироваткового рівня BDNF [270]. За даними Laske С. (2007) сироватковий рівень BDNF у пацієнтів з ФМ взагалі не залежав від наявності депресії та прийому антидепресантів [149]. Тому питання щодо впливу дулоксетину на рівень BDNF у хворих на АС залишається відкритим і є перспективним напрямком подальших досліджень.

Наприкінці даного розділу слід відзначити, що діагностичні та лікувальні підходи у хворих на АС потребують персоніфікації з огляду на значну фенотипову неоднорідність даної когорти і високу частоту коморбідної ФМ. Узагальнення та аналіз результатів дисертаційного дослідження дозволили сформулювати наступні висновки та запропонувати практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної задачі сучасної ревматології – підвищення ефективності діагностики та лікування анкілозивного спондиліту (АС) за коморбідності з фіброміалгією (ФМ) на основі встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання, їх зв'язків з добовою варіабельністю мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та ефективністю фармакотерапії із включенням дулоксетину.

1. Здійснено крос-культуральну адаптацію та валідацію опитувальника ASAS HI/ EF для мультифакторіальної клінічної оцінки здоров'я у хворих на анкілозивний спондиліт (АС) та опитувальника FiRST, специфічного для фіброміалгії (ФМ). Валідність україномовної версії ASAS HI та ASAS EF підтверджена наявністю сильних кореляційних зв'язків з показниками активності захворювання BASDAI ($r = 0,85$ та $0,75$, $p < 0,001$) та BASFI ($r = 0,54$ та $0,45$, $p < 0,01$), а валідність україномовної версії FiRST підтверджена наявністю сильних кореляційних зв'язків з критеріями mACR 2010 ($r = 0,72$, $p < 0,001$).

2. У хворих на АС ($n=143$, середній вік $42,1 \pm 11,3$ роки, $81,8\%$ чоловіків) частота вперше виявленої ФМ за критеріями ACR 1990, mACR 2010, ACR 2016 та AAPT становила $21,0$; $34,3$; $28,7$ та $35,7\%$, а за україномовною версією FiRST - $34,7\%$, відповідно. Найбільш сильна узгодженість відмічалась між критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,87$, $p < 0,001$). Україномовна версія FiRST найбільшу узгодженість виявляла з критеріями mACR 2010 та ACR 2016 (Cohen's $\kappa = 0,785$ та $0,713$, $p < 0,001$). Серед хворих на АС частота ФМ була вищою серед жінок та осіб віком ≥ 45 років.

3. У хворих на АС з супутньою ФМ реєструвались вищі показники активності захворювання за BASDAI (на $30,2\%$, $p < 0,001$), більші функціональні розлади за BASFI, BASMI та HAQ (на $53,2$; $33,2$ та $34,7\%$, $p < 0,01$), гірші показники якості життя за ASQoL (на $65,2\%$, $p < 0,001$).

Супутня ФМ асоціювалась із значним погіршенням стану здоров'я зі зростанням ASAS HI ≥ 10 (ВШ = 6,95, 95 % ДІ 1,96; 24,65), більш високими показниками втоми, розладів сну та депресивних розладів (в 1,43; 1,6; 1,85 рази, $p < 0,001$). У хворих на АС між шкалою полісимптомного дистресу (PSD) та індексами BASDAI, BASFI та ASAS HI виявлялись прямі кореляційні зв'язки ($r=0,52$; $0,57$ та $0,42$, $p < 0,01$).

4. В загальній групі хворих на АС виявлено зниження плазмового рівня BDNF у вечірній час: з $962,5 \pm 357,2$ (8:00) до $834,7 \pm 510,0$ (20:00) пг/мл ($p < 0,01$). У хворих на АС рівні BDNF о 8:00 та 20:00 були вищими (в 1,23 та 1,85 рази, $p < 0,001$), а індекс BDNF «8:00 / 20:00» нижчим ($1,66 \pm 1,20$ проти $1,96 \pm 0,58$, $p < 0,05$), ніж в групі контролю. У хворих на АС, як і в групі контролю, циркадні ритми рівня BDNF реєструвались лише у чоловіків і були більш виразними у осіб віком < 45 років. За супутньої ФМ у хворих на АС змінювався вектор циркадних ритмів з підвищенням вечірнього рівня BDNF та зниженням індексу BDNF «8:00 / 20:00». Зниження індексу BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ асоціювалось з тяжким полісимптомним дистресом (ВШ = 20,9; 95% ДІ: 8,66-50,39, $p < 0,001$) і свідчило про наявність ФМ з чутливістю 86,2% та специфічністю 79,6 %.

5. Стандартна терапія забезпечувала зниження показників активності захворювання, функціонального стану та якості життя у хворих на АС без ФМ і не викликала значимого регресу клінічних симптомів у пацієнтів з супутньою ФМ. Через 12 тижнів стандартного лікування серед хворих на АС без ФМ було виявлено 36,8 % респондерів ASAS 20 та 10,5 % респондерів ASAS 40, а серед хворих на АС з супутньою ФМ – лише 14,8% респондерів ASAS 20. У хворих на АС за наявності ФМ шанси резистентності до лікування істотно зростають (ВШ = 3,35; 95 % ДІ 1,02 – 11,03). Застосування дулоксетину підвищувало ефективність лікування хворих на АС з супутньою ФМ і збільшувало шанси досягнення ASAS 20 (ВШ = 10,7; 95 % ДІ 2,85 – 40,9, $p < 0,01$) через 12 тижнів.

6. Додатковим предиктором резистентності до лікування у хворих на АС є порушення циркадних ритмів плазматичного рівня BDNF зі зменшенням різниці між ранковим та вечірнім показниками. У нереспондерів індекс BDNF «8:00 / 20:00» є нижчим в 1,41 рази ($p < 0,05$), ніж у респондерів ASAS 20. При зменшенні індексу BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ у хворих на АС зростають шанси недодержання ASAS 20 через 12 тижнів стандартного лікування (ВШ = 2,95; 95 % ДІ 1,01 – 8,60, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки стану здоров'я у хворих на АС доцільно використовувати україномовну версію специфічного опитувальника ASAS HI (ASAS Health Index). Показник ASAS HI вище 10 балів свідчить про тяжкі розлади стану здоров'я у хворих на АС.
2. З метою скринінгу на ФМ у хворих на АС доцільно використовувати україномовну версію опитувальника FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool). Чутливість та специфічність україномовної версії FiRST щодо виявлення супутньої ФМ у пацієнтів з АС становлять 91,3% та 86,2%.
3. Хворим на АС з супутньою ФМ доцільно визначати рівень BDNF о 8:00 та 20:00 та оцінювати індекс BDNF «8:00 / 20:00». Хворі з індексом BDNF «8:00 / 20:00» $< 0,95$ мають вищі шанси щодо недостатньої клінічної відповіді на стандартну схему лікування і можуть вважатись потенційними нереспондерами, що вимагає завчасної фармакотерапевтичної корекції (із включенням у схему лікування дулоксетину).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борткевич, О.П. (2001). Вторичный остеопенический синдром при анкилозирующем спондилоартрите. *Український ревматологічний журнал*, (2), 4.
2. Головач, І.Ю., Чіпко, Т.М., Семенів, І.П., Авраменко, О.М., Лазоренко, О.О. (2015) Оцінка нейропатичного болю у пацієнтів із хронічним суглобовим синдромом. *Український ревматологічний журнал*. №60 (2), 64-69
3. Егудина, Е. Д., & Головач, И. Ю. (2018). Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом: обзор литературы и собственные наблюдения. *Украинский ревматологический журнал*, (3 (73)), 44-53.
4. Коваленко, В. М., & Корнацький, В. С. (2019). Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. *Київ, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска»*, 224 с.
5. Коваленко, С.О., Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Якушко Л.В. (2015) Особливості проявів імунної відповіді у хворих на анкілозивний спондилоартрит. *Український ревматологічний журнал*, (4 (62)), 62-65.
6. Коляденко, С. В., & Станіславчук, М. А. (2006). Мелатоніновий профіль і рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у хворих на фіброміалгію. *Український ревматологічний журнал*, (1), 23.
7. Куржос, А.С., Шаповал, І.І. (2016) Визначення нейропатичного компоненту болю у хворих на анкілозивний спондиліт. *Матеріали XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2016»*, 7-8 квітня 2016 р., Вінниця, 2016, 249
8. Масик, О.М., Козій, Н.І., Господарський, І.Я. (2009) Оцінка та корекція впливу фактора м'язового спазму на результати тестування хворих на анкілозивний спондиліт за шкалами BASDAI та BASFI. *Укр. мед. часопис*, (5 (73)-IX/X, 86-88
9. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 року № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із

анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерєва)» Електронний документ. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-06#Text> 24.

10. Перебетюк Л.С., Станіславчук М.А. Поширеність та клінічні особливості фіброміалгії за критеріями ACR1990, mACR2010 та шкалою SIQR в українській когорті хворих на ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*. №3, 40-45.

11. Перебетюк, Л. С., Станіславчук, М. А., Заїчко, Н. В., & Остапчук, О. І. (2015). Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактору та інтерлейкіну-1 β у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з фіброміалгією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, (19, № 2), 385-390.

12. Перебетюк, Л.С., Мороз, Л.В., Шевчук, С.В., Сегеда, Ю.С, & Штатсько О.І. (2019) Добова варіабельність рівня інтерлейкіну-1 β у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, асоційований з фіброміалгією. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 23,(4): 616-620.

13. Перебетюк, Л.С., Станіславчук М.А. (2015) Вплив прегабаліну на ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит, асоційований із фіброміалгією. *Український ревматологічний журнал* 62 (4), 25-29.

14. Проценко, Г.О., Коваленко, С.О. (2013) Роль нестероїдних протизапальних препаратів при анкілозивному спондилоартриті. *Укр. мед. часопис*, (3 (95)-V/VI, 112-114.

15. Сміян, С. І., Кошак, Б. О., & Слаба, У. С. (2018). Застосування квінаприлу та L-аргініну з метою корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із анкілозивним спондилоартритом та в поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Вісник наукових досліджень*, (2), 29-33.

16. Сміян, С. І., Кошак, Б. О., Білуха, А.В., Кошак Д.О. (2018) Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на анкілозивний спондиліт. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, 2 (76), 54-58.

17. Станіславчук, М.А., Шаповал, І.І., Перебетюк, Л.С., Мовчан, Г.О., Веденко, Л.Б., Школіна, Н.В., Шелест Ю.О. (2017) Використання ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит у клінічній практиці. *Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» 25-26 квітня 2017 р., Вінниця, 2017, 80-81.*

18. Станіславчук, М. А., Шаповал, І.І. (2016) Досвід використання опитувальників LANSS та DN4 для визначення нейропатичного компоненту болю у хворих на анкілозивний спондиліт. *Матеріали 2-го Східно-Європейського Конгресу з Болю, 1-3 червня 2016 р., Одеса, 2016. Український Журнал Болю (спеціальний випуск). №1 (5), 46.*

19. Станіславчук, М.А., Шаповал, І.І. (2016) Оцінка втоми у хворих на анкілозивний спондилоартрит та за умов коморбідності з фіброміалгією. *Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» 27-28 квітня 2016 р., Вінниця, 2016, 73-74.*

20. Станіславчук, М.А., Андрушко, І.І. Перебетюк, Л.С. Шаповал, І.І. Криворучко, С.Г. Веденко, Л.Б. Школіна, Н.В. Антонюк М.Ю. Частота виявлення депресії у хворих на анкілозивний спондилоартрит та за умов коморбідності з фіброміалгією. *Матеріали науково-практичної конференції до 100-річчя ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, 23 листопада 2017 р., Вінниця, 2017, 100-101.*

21. Станіславчук, М.А., Шаповал, І.І., Заїчко К.О. (2016) Адаптація та валідація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит *Український ревматологічний журнал. №3 (65), 55-58.*

22. Станіславчук, М.А., Шаповал, І.І. (2015) Вплив фіброміалгії на показники захворювання у хворих на анкілозивний спондилоартрит *Матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю*

«Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини», 9-10 листопада 2015 р., Вінниця, 2015, 235

23. Станіславчук, М.А., Шаповал, І.І. (2018) Депресія, тривога та алекситимія у хворих на фіброміалгію: можливості фармакологічної корекції. *Український ревматологічний журнал*. №2 (72), 58-64

24. Станіславчук, М.А., Шаповал, І.І. (2016) Оцінка активності захворювання у пацієнтів з анкілозивним спондилітом та при поєднанні його з фіброміалгією *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодні», 24 лютого 2016 р., Вінниця, 2016, 87*

25. Станіславчук, М.А., Шаповал, І.І., Заїчко, К.О. (2016) Адаптація та валідизація україномовної версії ASAS Health Index and Environmental Factors у хворих на анкілозивний спондилоартрит. *Український ревматологічний журнал*, 65 (3), 55-58.

26. Шаповал, І.І., Станіславчук, М.А. (2019) Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника FIRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондиліт. *Український ревматологічний журнал*. №2 (76), 32-35.

27. Шаповал, І.І., Станіславчук, М.А. (2021) Вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на анкілозивний спондиліт за умов коморбідності з фіброміалгією *Український ревматологічний журнал*. №1 (83), 27-33.

28. Шаповал, І.І. (2021) Показники активності захворювання, стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт, асоційований з фіброміалгією *Вісник Вінницького національного медичного університету*. №1 (25), 165-170.

29. Шаповал, І.І., Станіславчук, М.А. (2015) Порушення когнітивних функцій у хворих на анкілозивний спондилоартрит у поєднанні з фіброміалгією. *Матеріали Четвертого міжнародного конгресу*

«Профілактика. Антиейджинг. Україна». 9-10 липня 2015 р., Одеса, 2015. Ліки України. №2 (23), 20.

30. Шаповал, І.І. (2016) Поширеність фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт. *Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції «Uzhhorod Medical Students Conference», 20-23 квітня 2016 р., Ужгород, 2016, 167*

31. Шаповал, І.І., Станіславчук, М.А., Скальський, Б.Б., Аршутова Н.О. (2018) Поширеність фіброміалгії у хворих ревматологічного профілю на основі швидкого скрінінгового тесту FIRST та критеріїв ACR (1990, m2010). *Збірник тез III Міжнародної науково-практичної конференції: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка), 4-5 жовтня 2018 р., Івано-Франківськ-Яремче, 2018, 86.*

32. Шаповал, І.І., Станіславчук, М.А., Перебетюк, Л.С. (2017) Частота виявлення фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR1990 та mACR2010 *Матеріали VII Національного конгресу ревматологів України, 18-20 жовтня 2017 р., Київ, 2017. Український ревматологічний журнал. №3 (69), 81.*

33. Шаповал, І.І., Станіславчук, М.А., Перебетюк, Л.С. (2018) Частота виявлення фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR1990 та mACR2010 *Український ревматологічний журнал. №3 (73), 81*

34. Шевчук, С.В., Звягіна, О.В. (2020) Якість життя у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, зв'язок із перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому. *Український ревматологічний журнал, 1 (79), 76-82.*

35. Шевчук, С. В., Звягіна, О. В., & Звягіна, О. В. (2020). Якість життя у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, зв'язок із перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому.

36. Abdulaziez, O., & Asaad, T. (2012). Sleep problems in ankylosing spondylitis: polysomnographic pattern and disease related variables. *The Egyptian Rheumatologist, 34(2), 59-65.*

37. Almodovar, R., Carmona, L., Zarco, P., Collantes, E., Mulero, J., Fernandez Sueiro, J. L., ... & Ariza, R. (2010). Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 28(6), S33.
38. Aloush, V., Ablin, J. N., Reitblat, T. et al. (2007). Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 27(9), 865-868.
39. Amiri, A. H., & Sedighi, O. (2014). Prevalence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Medical Journal of Dr. DY Patil University*, 7(3), 338.
40. Azevedo, V. F., Serrato, V., & Grande, M. A. A. (2011). Duloxetine to treat chronic inflammatory low back pain in ankylosing spondylitis patients. *Revista Dor*, 12(4), 358-361.
41. Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., ... & Buskila, D. (2019). AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 20(6), 611-628.
42. Anderson, J. J., Baron, G., Van Der Heijde, D., Felson, D. T., & Dougados, M. (2001). Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 44(8), 1876-1886.
43. Atzeni, F., Boccassini, L., Di Franco, M., Alciati, A., Marsico, A., Cazzola, M., ... & Sarzi-Puttini, P. (2014). Chronic widespread pain in spondyloarthritis. *Reumatismo*, 66(1), 28-32.
44. Azevedo V. (2010) Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Bras J Rheumatol*;50(6):646-54
45. Bal, A, Unlu, E., Bahar, G., Aydog, E., Eksioglu, E., Yorgancioglu, R. (2007). Comparison of serum IL – 1 beta sIL – 2 R, Il – 6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*, 26(2), 211-215.
46. Barnett, R., Ingram, T., & Sengupta, R. (2020). Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe. *Rheumatology*, 59(Supplement_4), iv25-iv37.

47. Batmaz, I., Sarıyıldız, M. A., Dilek, B., Bez, Y., Karakoç, M., & Cevik, R. (2013). Sleep quality and associated factors in ankylosing spondylitis: relationship with disease parameters, psychological status and quality of life. *Rheumatology international*, 33(4), 1039-1045.
48. Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*, 25(24), 3186-3191
49. Bedaiwi, M., Sari, I., Thavaneswaran, A., Ayearst, R., Haroon, N., & Inman, R. D. (2015). Fatigue in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: analysis from a longitudinal observation cohort. *The Journal of rheumatology*, 42(12), 2354-2360.
50. Begliuomini, S., Casarosa, E., Pluchino, N., Lenzi, E., Centofanti, M., Freschi, L., ... & Genazzani, A. R. (2007). Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Human Reproduction*, 22(4), 995-1002.
51. Begliuomini, S., Lenzi, E., Ninni, F., Casarosa, E., Merlini, S., Pluchino, N., ... & Genazzani, A. R. (2008). Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *Journal of Endocrinology*, 197(2), 429-436.
52. Bello, N., Etcheto, A., Béal, C., Dougados, M., & Moltó, A. (2016). Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 1-7.
53. Belza, B., Miyawaki, C. E., Liu, M., Aree-Ue, S., Fessel, M., Minott, K. R., & Zhang, X. (2018). A systematic review of studies using the Multidimensional Assessment of Fatigue scale. *Journal of Nursing Measurement*, 26(1), 36-74.
54. Belza, B., Miyawaki, C. E., Liu, M., Aree-Ue, S., Fessel, M., Minott, K. R., & Zhang, X. (2018). A systematic review of studies using the Multidimensional Assessment of Fatigue scale. *Journal of Nursing Measurement*, 26(1), 36-74.
55. Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., & Ross, R. L. (2009). The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and

psychometric properties. *Arthritis research & therapy*, 11(4), R120.
<https://doi.org/10.1186/ar2783>

56. Bidad, K., Gracey, E., Hemington, K. S., Mapplebeck, J., Davis, K. D., & Inman, R. D. (2017). Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nature reviews. Rheumatology*, 13(7), 410–420.
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.92>

57. Bijlsma, J. (2018). EULAR textbook on rheumatic diseases. 3rd ed. *BMJ Publishing Group*. pp.368-377.

58. Blasco-Blasco, M., Ruiz-Cantero, M. T., Juárez-Herrera Y Cairo, L. A., Jovaní, V., & Pascual, E. (2017). Sex and Gender Interactions in the Lives of Patients with Spondyloarthritis in Spain: A Quantitative-qualitative Study. *The Journal of rheumatology*, 44(10), 1429–1435. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170128>

59. Boonen, A., Braun, J., van der Horst Bruinsma, I. E., Huang, F., Maksymowych, W., Kostanjsek, N., ... & van der Heijde, D. (2010). 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*, 69(01), 102-107.

60. Braakenburg, A. M., De Valk, H. W., De Boer, J., & Rothova, A. (2008). Human leukocyte Antigen-B27–associated uveitis: Long-term follow-up and gender differences. *American journal of ophthalmology*, 145(3), 472-479.

61. Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Carbonell, J. A., Blotman, F., Spaeth, M., ... & Le Lay, K. (2010). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 39 (6), 448-453.

62. Brewerton, D. A., Hart, F. D., Nicholls, A., Caffrey, M., James, D. C. O., & Sturrock, R. D. (1973). Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *The Lancet*, 301(7809), 904-907.

63. Bruce, B., & Fries, J. F. (2003). The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of rheumatology*, 30(1), 167-178.

64. Bruce, B., & Fries, J. F. (2005). The health assessment questionnaire (HAQ). *Clinical and experimental rheumatology*, 23(5), S14.

65. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213.
66. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (2000). Pittsburgh Sleep Quality Index. [PSQI]. *Handbook of Psychiatric Measures*, 653-655.
67. Cain, S. W., Chang, A. M., Vlasac, I., Tare, A., Anderson, C., Czeisler, C. A., & Saxena, R. (2017). Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women. *Journal of biological rhythms*, 32(1), 75-82.
68. Calin, A., Garrett, S., Whitelock, H., Kennedy, L. G., O'hea, J., Mallorie, P., & Jenkinson, T. (1994). A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *The Journal of rheumatology*, 21(12), 2281-2285.
69. Carvalho, A. L., Caldeira, M. V., Santos, S. D., & Duarte, C. (2008). Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *British journal of pharmacology*, 153(S1), S310-S324.
70. Caumo, W., Hidalgo, M. P., Souza, A., Torres, I. L., & Antunes, L. C. (2019). Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *Journal of pain research*, 12, 545.
71. Chatzikyriakidou, A., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2011). What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies?. *Autoimmunity reviews*, 10(8), 464-468.
72. Chen, B., Li, J., He, C., Li, D., Tong, W., Zou, Y., & Xu, W. (2017). Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Molecular medicine reports*, 15(4), 1943–1951. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6248>
73. Chen, B., Li, D., & Xu, W. (2013). Association of ankylosing spondylitis with HLA-B27 and ERAP1: pathogenic role of antigenic peptide. *Medical hypotheses*, 80(1), 36–38. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.10.003>

74. Chen, J. T. C., Guo, D., Campanelli, D., Frattini, F., Mayer, F., Zhou, L., ... & Hu, J. (2014). Presynaptic GABAergic inhibition regulated by BDNF contributes to neuropathic pain induction. *Nature communications*, 5, 5331.
75. Chen, J., Lin, S., & Liu, C. (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (11), CD004800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004800.pub3>
76. Chen, W. W., Zhang, X., & Huang, W. J. (2016). Pain control by melatonin: Physiological and pharmacological effects. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(4), 1963-1968.
77. Chen, W., Walwyn, W., Ennes, H. S., Kim, H., McRoberts, J. A., & Marvizón, J. C. G. (2014). BDNF released during neuropathic pain potentiates NMDA receptors in primary afferent terminals. *European Journal of Neuroscience*, 39(9), 1439-1454.
78. Chisălău, B. A., Crînguș, L. I., Vreju, F. A., Pârvănescu, C. D., Firulescu, S. C., Dinescu, Ș. C., ... & Bărbulescu, A. L. (2020). New insights into IL-17/IL-23 signaling in ankylosing spondylitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(4), 3493-3497.
79. Choi, S. W., Bhang, S., & Ahn, J. H. (2011). Diurnal variation and gender differences of plasma brain-derived neurotrophic factor in healthy human subjects. *Psychiatry research*, 186(2-3), 427-430. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.07.028>
80. Citera, G., Arias, M. A., Maldonado-Cocco, J. A., La, M. A., Rosemffet, M. G., Brusco, L. I., ... & Cardinalli, D. P. (2000). The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clinical rheumatology*, 19(1), 9-13.
81. Colbert, R. A., Tran, T. M., & Layh-Schmitt, G. (2014). HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Molecular immunology*, 57(1), 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.07.013>
82. Crofford, L. J., Young, E. A., Engleberg, N. C., Korszun, A., Brucksch, C. B., McClure, L. A., ... & Demitrack, M. A. (2004). Basal circadian and pulsatile

ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain, behavior, and immunity*, 18(4), 314-325.

83. Cutolo M. (2016). Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD open*, 2(1), e000203. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000203>

84. Cutolo, M., Sulli, A., Pizzorni, C., Secchi, M. E., Soldano, S., Seriola, B., Straub, R. H., Otsa, K., & Maestroni, G. J. (2006). Circadian rhythms: glucocorticoids and arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1069, 289–299. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.027>

85. Danilov, A., & Kurganova, J. (2016). Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain and therapy*, 5(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s40122-016-0049-y>

86. de Almeida, R. N., Galvão, A., da Silva, F. S., Silva, E., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J. P., de Araújo, L. B., Lobão-Soares, B., & Galvão-Coelho, N. L. (2019). Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychology*, 10, 1234. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01234>

87. De Angelis, R., Salaffi, F., Grassi, W., & on behalf of the MArche Pain Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. (2007). Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scandinavian journal of rheumatology*, 36(1), 14-21.

88. de Bruin, F., de Koning, A., van den Berg, R., Baraliakos, X., Braun, J., Ramiro, S., van Gaalen, F. A., Reijniere, M., & van der Heijde, D. (2018). Development of the CT Syndesmophyte Score (CTSS) in patients with ankylosing spondylitis: data from the SIAS cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(3), 371–377. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212553>

89. de Winter, J. J., van Mens, L. J., van der Heijde, D., Landewé, R., & Baeten, D. L. (2016). Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 196.

90. Dean, L. E., Jones, G. T., MacDonald, A. G., Downham, C., Sturrock, R. D., & Macfarlane, G. J. (2014). Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, *53*(4), 650-657.
91. Demirdal, S., Cakir, T., Tugrul, T., & Subasi, V. (2013). Coexisting of fibromyalgia syndrome and ankylosing spondylitis. *Acta Medica Mediterranea*, *29*, 827-833.
92. Ding, X., Cai, J., Li, S., Liu, X. D., Wan, Y., & Xing, G. G. (2015). BDNF contributes to the development of neuropathic pain by induction of spinal long-term potentiation via SHP2 associated GluN2B-containing NMDA receptors activation in rats with spinal nerve ligation. *Neurobiology of disease*, *73*, 428-451.
93. Doward, L., Spoorenberg, A., Cook, S. A., Whalley, D., Helliwell, P. S., Kay, L. J., ... & Chamberlain, M. A. (2003). Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, *62*(1), 20-26.
94. Drakopoulos, P., Casarosa, E., Bucci, F., Piccinino, M., Wenger, J. M., Nappi, R. E., Polyzos, N., Genazzani, A. R., & Pluchino, N. (2015). Diurnal Variation of Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Neuroendocrinology*, *101*(3), 256–262. <https://doi.org/10.1159/000381456>
95. Driscoll, I., Martin, B., An, Y., Maudsley, S., Ferrucci, L., Mattson, M. P., & Resnick, S. M. (2012). Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. *PloS one*, *7*(4), e35217.
96. Duba, A. S., & Mathew, S. D. (2018). The Seronegative Spondyloarthropathies. *Primary care*, *45*(2), 271–287. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.005>
97. Duffield, S. J., Miller, N., Zhao, S., & Goodson, N. J. (2018). Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, *57*(8), 1453-1460.

98. Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of general psychiatry*, *54*(7), 597-606.
99. El-Rabbat M, S., Mahmoud, N. K., & Gheita, T. A. (2018). Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life. *Reumatologia clinica*, *14*(5), 285–289. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.02.008>
100. Enomoto, H., Fujikoshi, S., Funai, J., Sasaki, N., Ossipov, M. H., Tsuji, T., ... & Ushida, T. (2017). Assessment of direct analgesic effect of duloxetine for chronic low back pain: post hoc path analysis of double-blind, placebo-controlled studies. *Journal of pain research*, *10*, 1357.
101. Eyileten, C., Kaplon-Cieslicka, A., Mirowska-Guzel, D., Malek, L., & Postula, M. (2017). Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, *2017*, 2823671. <https://doi.org/10.1155/2017/2823671>
102. Eyileten, C., Mirowska-Guzel, D., Milanowski, L., Zaremba, M., Rosiak, M., Cudna, A., Kaplon-Cieslicka, A., Opolski, G., Filipiak, K. J., Malek, L., & Postula, M. (2019). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor is Related to Platelet Reactivity and Metformin Treatment in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian journal of diabetes*, *43*(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.01.014>
103. Fan, A., Tournadre, A., Pereira, B., Tatar, Z., Couderc, M., Malochet-Guinamand, S., ... & Dubost, J. J. (2016). Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology*, *55*(10), 1746-1750.
104. Faraguna, U., Vyazovskiy, V. V., Nelson, A. B., Tononi, G., & Cirelli, C. (2008). A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. *Journal of Neuroscience*, *28*(15), 4088-4095.
105. Fatima, G., Das, S. K., Mahdi, A. A., Verma, N. S., Khan, F. H., Tiwari, A. M. K., ... & Anjum, B. (2013). Circadian rhythm of serum cortisol in female patients

with fibromyalgia syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(2), 181-184.

106. Feldtkeller, E., Khan, M., van der Heijde, D., van der Linden, S., & Braun, J. (2003). Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*, 23(2), 61-66.

107. Focan, C., Alvin, M., Focan-Hensard, D., Lévi, F., & Franchimont, P. (1988). Chronobiological aspects of spondylarthritis. *Ann Rev Chronopharmac*, 5, 17-20.

108. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

109. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G. at al. (1994). A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 21(12), 2286-2291.

110. Giese, M., Beck, J., Brand, S., Muheim, F., Hemmeter, U., Hatzinger, M., Holsboer-Trachsler, E., & Eckert, A. (2014). Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapeutic response after partial sleep deprivation. *Journal of psychiatric research*, 59, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.005>

111. Gnocchi, D., & Bruscalupi, G. (2017). Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications. *Biology*, 6(1), 10.

112. Gowler, P. R., Li, L., Woodhams, S. G., Bennett, A. J., Suzuki, R., Walsh, D. A., & Chapman, V. (2020). Peripheral brain-derived neurotrophic factor contributes to chronic osteoarthritis joint pain. *Pain*, 161(1), 61-73.

113. Gracey, E., Yao, Y., Green, B., Qaiyum, Z., Baglaenko, Y., Lin, A., Anton, A., Ayearst, R., Yip, P., & Inman, R. D. (2016). Sexual Dimorphism in the Th17 Signature of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(3), 679-689. <https://doi.org/10.1002/art.39464>

114. Grant, L. K., Cain, S. W., Chang, A. M., Saxena, R., Czeisler, C. A., & Anderson, C. (2018). Impaired cognitive flexibility during sleep deprivation among

carriers of the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met allele. *Behavioural brain research*, 338, 51-55.

115. Haas, L., Portela, L. V., Böhmer, A. E., Oses, J. P., & Lara, D. R. (2010). Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochemical research*, 35(5), 830-834.

116. Halappa, N. G., Thirthalli, J., Varambally, S., Rao, M., Christopher, R., & Nanjundaiah, G. B. (2018). Improvement in neurocognitive functions and serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression treated with antidepressants and yoga. *Indian journal of psychiatry*, 60(1), 32.

117. Haliloglu, S., Carlioglu, A., Akdeniz, D., Karaaslan, Y., & Kosar, A. (2014). Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatology international*, 34(9), 1275-1280.

118. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.

119. Hamilton, M. A. X. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British journal of social and clinical psychology*, 6(4), 278-296.

120. Heiberg, T., Lie, E., van der Heijde, D., & Kvien, T. K. (2011). Sleep problems are of higher priority for improvement for patients with ankylosing spondylitis than for patients with other inflammatory arthropathies. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(5), 872–873. <https://doi.org/1>

121. Hussain, S. A. R., Al-Khalifa, I. I., Jasim, N. A., & Gorial, F. I. (2011). Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *Journal of pineal research*, 50(3), 267-271.

122. Imrich, R., Rovensky, J., Zlnay, M., Radikova, Z., Macho, L., Vidas, M., & Koska, J. (2004). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(6), 671-674.

123. Jasim, H., Carlsson, A., Gerdle, B., Ernberg, M., & Ghafouri, B. (2019). Diurnal variation of inflammatory plasma proteins involved in pain. *Pain reports*, 4(5).

124. Jenkinson, T. R., Mallorie, P. A., Whitelock, H. C., Kennedy, L. G., Garrett, S. L., & Calin, A. (1994). Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *The Journal of rheumatology*, 21(9), 1694-1698.
125. Jiang, D. G., Jin, S. L., Li, G. Y., Li, Q. Q., Li, Z. R., Ma, H. X., Zhuo, C. J., Jiang, R. H., & Ye, M. J. (2016). Serotonin regulates brain-derived neurotrophic factor expression in select brain regions during acute psychological stress. *Neural regeneration research*, 11(9), 1471–1479. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.191222>
126. Jiang, Y., Yang, M., Lv, Q., Qi, J., Lin, Z., Liao, Z., ... & Liu, S. (2018). Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients
127. Jiang, Y., Yang, M., Wu, H., Song, H., Zhan, F., Liu, S., ... & Zhang, S. (2015). The relationship between disease activity measured by the BASDAI and psychological status, stressful life events, and sleep quality in ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 34(3), 503-510.
128. Jones, G. T., Mallawaarachchi, B., Shim, J., Lock, J., & Macfarlane, G. J. (2020). The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatology international*, 40(10), 1581–1591. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04621-5>
129. Jones, S. D., Steiner, A., Garrett, S. L., & Calin, A. (1996). The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). *Rheumatology*, 35(1), 66-71.
130. Jones, G. T., Ratz, T., Dean, L. E., Macfarlane, G. J., & Atzeni, F. (2017). Disease Severity in Never Smokers, Ex-Smokers, and Current Smokers With Axial Spondyloarthritis: Results From the Scotland Registry for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis care & research*, 69(9), 1407-1413.
131. Jones, S. D., Porter, J., Garrett, S. L., Kennedy, L. G., Whitelock, H., & Calin, A. (1995). A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *The Journal of Rheumatology*, 22(8), 1609
132. Jones, S.D., A. Steiner, S.L. Garrett & A. Calin. (1996). The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *British Journal of Rheumatology*, Vol 35, 66 – 71

133. Jones, S. D., Steiner, A., Garrett, S. L., & Calin, A. (1996). The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). *Rheumatology*, *35*(1), 66-71.
134. Jovaní, V., Blasco-Blasco, M., Ruiz-Cantero, M. T., & Pascual, E. (2017). Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Rheumatology*, *44*(2), 174-183
135. Jung, Y. O., Kim, I., Kim, S., Suh, C. H., Park, H. J., Park, W., ... & Park, Y. B. (2010). Clinical and radiographic features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: comparisons between males and females. *Journal of Korean medical science*, *25*(4), 532-535.
136. Kebapcilar, L., Bilgir, O., Alacacioglu, A., Yildiz, Y., Taylan, A., Gunaydin, R., ... & Sari, I. (2010). Impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of endocrinological investigation*, *33*(1), 42-47.
137. Kiltz U., van der Heijde D., Boonen A., Cieza A., Stucki G., Khan M.A., Maksymowych W.P., Marzo-Ortega H., Reveille J., Stebbings S., Bostan C., Braun J. (2014) Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*, 0:1–6.
138. Kiltz U., van der Heijde D., Cieza A., Boonen A., Stucki G., Ustün B., Braun J. (2011) Developing and validating an index for measuring health in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, *50*: 894-8.
139. Kılıçarslan, A., Yurdakul, F. G., & Bodur, H. (2018). Diagnosing fibromyalgia in rheumatoid arthritis: The importance of assessing disease activity. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*, *64*(2), 133–139. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2018.1618>
140. Konno, S., Oda, N., Ochiai, T., & Alev, L. (2016). Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine monotherapy in japanese patients with chronic low back pain. *Spine*, *41*(22), 1709.
141. Korszun, A., Sackett-Lundeen, L., Papadopoulos, E., Brucksch, C., Masterson, L., Engelberg, N. C., ... & Crofford, L. (1999). Melatonin levels in

women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *The Journal of rheumatology*, 26(12), 2675-2680.

142. Kronenberg, G., Mosienko, V., Gertz, K., Alenina, N., Hellweg, R., & Klempin, F. (2016). Increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein concentrations in mice lacking brain serotonin. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 266(3), 281–284. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0611-3>

143. Kroon, F. P., van der Burg, L. R., Ramiro, S., Landewé, R. B., Buchbinder, R., Falzon, L., & van der Heijde, D. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD010952. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010952.pub2>

144. Kuon, W., Kuhne, M., Busch, D. H., Atagunduz, P., Seipel, M., Wu, P., Morawietz, L., Fernahl, G., Appel, H., Weiss, E. H., Krenn, V., & Sieper, J. (2004). Identification of novel human aggrecan T cell epitopes in HLA-B27 transgenic mice associated with spondyloarthropathy. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 173(8), 4859–4866. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.8.4859>

145. Kwon, O. C., Lee, E. J., Lee, J. Y., Youn, J., Kim, T. H., Hong, S., Lee, C. K., Yoo, B., Robinson, W. H., & Kim, Y. G. (2019). Prefoldin 5 and Anti-prefoldin 5 Antibodies as Biomarkers for Uveitis in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in immunology*, 10, 384. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00384>

146. Khan M. A. (2013). Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Current rheumatology reports*, 15(10), 362. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0362-y>

147. Landi, M., Maldonado-Ficco, H., Perez-Alamino, R., Maldonado-Cocco, J. A., Citera, G., Arturi, P., Sampaio-Barros, P. D., Flores Alvarado, D. E., Burgos-Vargas, R., Santos, E., Palleiro, D., Gutiérrez, M. A., Vieyra-Sousa, E., Pimentel-Santos, F., Paira, S. O., Berman, A., Barrezueta, C. V., Vazquez-Mellado, J., Collantes-Estevez, E., & RESPONDIA Group. Fundación Reumatológica Argentina “Dr. Osvaldo García Morteo (2016). Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory

bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine*, 95(51), e5652.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005652>

148. Lange, U., Velsler, R., Teichmann, J., Neeck, G., & Stracke, H. (1999). Zirkadiane Rhythmik von Osteocalcin, knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und Kortisol bei ankylosierender Spondylitis. *Aktuelle Rheumatologie*, 24(05), 146-152.

149. Laske, C., Stransky, E., Eschweiler, G. W., Klein, R., Wittorf, A., Leyhe, T., ... & Schott, K. (2007). Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *Journal of psychiatric research*, 41(7), 600-605.

150. Lawson, K. (2019). Is there a role for melatonin in fibromyalgia?. *AIMS Molecular Science*, 6(4), 73-86.

151. Leal, G., Comprido, D., & Duarte, C. B. (2014). BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76, 639-656.

152. Lee, W., Reveille, J. D., Davis, J. C., Learch, T. J., Ward, M. M., & Weisman, M. H. (2007). Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(5), 633-638.

153. Lee, Y. H., & Song, G. G. (2016). Associations between ERAP1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Clinical rheumatology*, 35(8), 2009-2015.

154. Lee, Y. H., & Song, G. G. (2019). Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 78(3), 272-280.

155. Lever, I. J., Bradbury, E. J., Cunningham, J. R., Adelson, D. W., Jones, M. G., McMahon, S. B., ... & Malcangio, M. (2001). Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *Journal of Neuroscience*, 21(12), 4469-4477.

156. Leverment, S., Clarke, E., Wadeley, A., Sengupta, R. (2017) Prevalence and factors associated with disturbed sleep in patients with ankylosing spondylitis and

non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*, 37(2), 257-271.

157. Li, T., Zhou, L., & Xu, H. (2019). Fatigue in ankylosing spondylitis is associated with the psychological factors and brain gray matter. *Frontiers in medicine*, 6, 271.

158. Lieb, K., Dreimüller, N., Wagner, S., Schlicht, K., Falter, T., Neyazi, A., ... & Frieling, H. (2018). BDNF plasma levels and BDNF exon IV promoter methylation as predictors for antidepressant treatment response. *Frontiers in psychiatry*, 9, 511.

159. Linden, S. V. D., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.

160. Linz, R., Puhlmann, L. M. C., Apostolakou, F., Mantzou, E., Papassotiriou, I., Chrousos, G. P., ... & Singer, T. (2019). Acute psychosocial stress increases serum BDNF levels: an antagonistic relation to cortisol but no group differences after mental training. *Neuropsychopharmacology*, 44(10), 1797-1804.

161. Liu, Q., Liao, Z., Zhang, Y., Lin, C., He, B., Fang, L., Tu, L., Zhao, M., Wu, X., & Gu, J. (2020). Pain- and Fatigue-Related Functional and Structural Changes in Ankylosing Spondylitis: An fMRI Study. *Frontiers in medicine*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00193>

162. Liu, Y., Zhou, L. J., Wang, J., Li, D., Ren, W. J., Peng, J., Wei, X., Xu, T., Xin, W. J., Pang, R. P., Li, Y. Y., Qin, Z. H., Murugan, M., Mattson, M. P., Wu, L. J., & Liu, X. G. (2017). 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*, 37(4), 871–881. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2235-16.2016>

163. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*, 26(1), 115-123.

164. López-Medina, C., & Moltó, A. (2020). Comorbid pain in axial spondyloarthritis, including fibromyalgia. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 12, 1759720X20966123. <https://doi.org/10.1177/1759720X20966123>
165. Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In *Neurotrophic factors* (pp. 223-250). Springer, Berlin, Heidelberg.
166. Lubrano, E., Perrotta, F. M., Manara, M., D'Angelo, S., Addimanda, O., Ramonda, R., ... & Marchesoni, A. (2018). The sex influence on response to tumor necrosis factor- α inhibitors and remission in axial spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology*, 45(2), 195-201.
167. Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L.E. et al. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 76(2), 318-328.
168. Macfarlane, G. J., Pathan, E., Siebert, S., Packham, J., Gaffney, K., Choy, E., ... & Dean, L. E. (2019). AxSpA patients who also meet criteria for fibromyalgia: identifying distinct patient clusters using data from a UK national register (BSRBR-AS). *BMC rheumatology*, 3(1), 19.
169. Macfarlane, G. J., Rotariu, O., Jones, G. T., Pathan, E., & Dean, L. E. (2020). 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*, 79(2), 202-208.
170. Machado, P., Landewé, R., Lie, E., Kvien, T. K., Braun, J., Baker, D., ... & Assessment of SpondyloArthritis international Society. (2011). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(1), 47-53.
171. Mahdi, A. A., Fatima, G., Das, S. K., & Verma, N. S. (2011). Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. *Indian journal of biochemistry & biophysics*, 48(2), 82-87.

172. Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(2), 89-98.

173. Matsuki, C., To, M., Kondo, Y., Sugiyama, H., Yamamoto, Y., Shimizu, T., ... & Tsukinoki, K. (2014). Associations between brain-derived neurotrophic factor and estradiol in women's saliva. *Neuroendocrinology Letters*, 35(3), 236-241.

174. McGonagle, D. G., McInnes, I. B., Kirkham, B. W., Sherlock, J., & Moots, R. (2019). The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(9), 1167-1178.

175. Magrey, M. N., & Khan, M. A. (2016). FRI0426 Do The Validated Tools of Disease and Functional Activity in Ankylosing Spondylitis Measure fibromyalgia Symptoms?. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2016) 8–11 June, 2016, London, UK. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75 (Suppl 2). – P. 589-590.

176. Meier, K., Schloegl, A., Poddubnyy, D., & Ghoreschi, K. (2020). Skin manifestations in spondyloarthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 12, 1759720X20975915. <https://doi.org/10.1177/1759720X20975915>

177. Micheroli, R., Hebeisen, M., Wildi, L. M., Exer, P., Tamborrini, G., Bernhard, J., ... & Ciurea, A. (2017). Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*, 19(1), 164.

178. Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 363.

179. Mogard, E., Lindqvist, E., Bremander, A., & Bergman, S. (2019). Risk factors for development and persistence of chronic widespread pain in spondyloarthritis: a population-based two-year follow-up study. *Scandinavian journal of rheumatology*, 48(6), 460–468. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1602163>

180. Moldofsky H. (2009). The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 35(2), 275–283. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.05.008>

181. Moltó, A., Etcheto, A., Gossec, L., Boudersa, N., Claudepierre, P., Roux, N., ... & Dougados, M. (2018). Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(4), 533-540.

182. Montero-Marin, J., Andrés-Rodríguez, L., Tops, M., Luciano, J. V., Navarro-Gil, M., Feliu-Soler, A., ... & Garcia-Campayo, J. (2019). Effects of attachment-based compassion therapy (ABCT) on brain-derived neurotrophic factor and low-grade inflammation among fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *Scientific reports*, 9(1), 1-14.

183. More, C. E., Papp, C., Harsanyi, S., Gesztelyi, R., Mikaczo, A., Tajti, G., ... & Zsuga, J. (2019). Altered irisin/BDNF axis parallels excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Respiratory research*, 20(1), 67.

184. Mülkoğlu, C., & Ayhan, F. F. (2020). The impact of coexisting fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Modern Rheumatology*, 1-7.

185. Naveen, G. H., Varambally, S., Thirthalli, J., Rao, M., Christopher, R., & Gangadhar, B. N. (2016). Serum cortisol and BDNF in patients with major depression—effect of yoga. *International review of psychiatry*, 28(3), 273-278.

186. Neikrug, A. B., Donaldson, G., Iacob, E., Williams, S. L., Hamilton, C. A., & Okifuji, A. (2017). Activity rhythms and clinical correlates in fibromyalgia. *Pain*, 158(8), 1417.

187. Naveen, G. H., Varambally, S., Thirthalli, J., Rao, M., Christopher, R., & Gangadhar, B. N. (2016). Serum cortisol and BDNF in patients with major depression—effect of yoga. *International review of psychiatry*, 28(3), 273-278.

188. Nie, A., Wang, C., Song, Y., Xie, X., Yang, H., & Chen, H. (2018). Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing

spondylitis. *Clinical rheumatology*, 37(8), 2161–2168.
<https://doi.org/10.1007/s10067-018-4190-3>

189. Nikiphorou, E., Ramiro, S., van der Heijde, D., Norton, S., Moltó, A., Dougados, M., van den Bosch, F., Landewé, R., & Assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study Task Force (2018). 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*, 70(8), 1257–1262. <https://doi.org/10.1002/acr.23468>

190. Ogdie, A., Nowell, W. B., Reynolds, R., Gavigan, K., Venkatachalam, S., de la Cruz, M., ... & Park, Y. (2019). Real-world patient experience on the path to diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology and therapy*, 6(2), 255-267.

191. Oliveira-Toré, C. F., Moraes, A. G., Martinez, G. F., Neves, J. S., Macedo, L. C., Rocha-Loures, M. A., ... & Visentainer, J. E. (2019). Genetic polymorphisms of toll-like receptors 2 and 9 as susceptibility factors for the development of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Journal of immunology research*, 2019.

192. Onen, F., Akar, S., Birlik, M., Sari, I., Khan, M. A., Gurler, O., ... & Akkoc, N. (2008). Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *The Journal of rheumatology*, 35(2), 305-309.

193. Perdiz, P., Wachter, N., Laredo-Sanchez, F., Halabe, C. J., & Lifshitz, A. (1996). Circadian variation of human acute phase response. *Archives of medical research*, 27(2), 157.

194. Permpoonputtana, K., Tangweerasing, P., Mukda, S., Boontem, P., Nopparat, C., & Govitrapong, P. (2018). Long-term administration of melatonin attenuates neuroinflammation in the aged mouse brain. *EXCLI journal*, 17, 634.

195. Pernambuco, A. P., Schetino, L. P., Viana, R. S., Carvalho, L. S., & d'Avila Reis, D. (2015). The involvement of melatonin in the clinical status of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 33(1 Suppl 88), S14-9.

196. Perrot, S., Bouhassira, D., & Fermanian, J. (2010). Development and validation of the fibromyalgia rapid screening tool (FiRST). *Pain*, 150(2), 250-256.

197. Piccinni, A., Marazziti, D., Del Debbio, A., Bianchi, C., Roncaglia, I., Mannari, C., ... & Catena, D. O. (2008). M., Massimetti, G., Domenici, L. *Dell'Osso, L. Diurnal variation of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in humans: an analysis of sex differences. Chronobiol. Int*, 25(5), 819-826.
198. Pinho-Ribeiro, F. A., Verri, W. A., Jr, & Chiu, I. M. (2017). Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends in immunology*, 38(1), 5–19. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>
199. Pluchino, N., Cubeddu, A., Begliuomini, S., Merlini, S., Giannini, A., Bucci, F., ... & Genazzani, A. R. (2009). Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Human Reproduction*, 24(9), 2303-2309.
200. Points, T. (2003). Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *The Journal of rheumatology*, 30(8), 1671-1672.
201. Ramos, P. M., Garbers, L., Silva, N., Castro, C., Andrade, H. S., Souza, A. S., Castelli, E. C., & Miot, H. A. (2020). A large familial cluster and sporadic cases of frontal fibrosing alopecia in Brazil reinforce known human leucocyte antigen (HLA) associations and indicate new HLA susceptibility haplotypes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(10), 2409–2413. <https://doi.org/10.1111/jdv.16629>
202. Ranzolin, A., Duarte, A. L., Bredemeier, M., da Costa Neto, C. A., Ascoli, B. M., Wollenhaupt-Aguiar, B., Kapczinski, F., & Xavier, R. M. (2016). Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. *Cytokine*, 84, 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.011>
203. Redeker, I., Callhoff, J., Hoffmann, F., Haibel, H., Sieper, J., Zink, A., & Poddubnyy, D. (2019). Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology*, 58(9), 1634-1638.

204. Ren, K., & Dubner, R. (2007). Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Molecular neurobiology*, *35*(3), 224-235.

205. Rencber, N., Saglam, G., Huner, B., & Kuru, O. (2019). Presence of Fibromyalgia Syndrome and Its Relationship with Clinical Parameters in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Pain physician*, *22*(6), E579–E585.

206. Rihl, M., Kruithof, E., Barthel, C., De Keyser, F., Veys, E. M., Zeidler, H., ... & Baeten, D. (2005). Involvement of neurotrophins and their receptors in spondyloarthritis synovitis: relation to inflammation and response to treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, *64*(11), 1542-1549.

207. Rizzo, F. R., Musella, A., De Vito, F., Fresegna, D., Bullitta, S., Vanni, V., Guadalupi, L., Stampanoni Bassi, M., Buttari, F., Mandolesi, G., Centonze, D., & Gentile, A. (2018). Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 β Modulate Synaptic Plasticity during Neuroinflammation. *Neural plasticity*, *2018*, 8430123. <https://doi.org/10.1155/2018/8430123>

208. Robinson, P. C., & Brown, M. A. (2012). The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheumatic Disease Clinics*, *38*(3), 539-553.

209. Robinson, P. C., Costello, M. E., Leo, P., Bradbury, L. A., Hollis, K., Cortes, A., ... & Brown, M. A. (2015). ERAP2 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients. *Annals of the rheumatic diseases*, *74*(8), 1627-1629.

210. Rihl, M., Kruithof, E., Barthel, C., De Keyser, F., Veys, E. M., Zeidler, H., ... & Baeten, D. (2005). Involvement of neurotrophins and their receptors in spondyloarthritis synovitis: relation to inflammation and response to treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, *64*(11), 1542-1549.

211. Romero-Sanchez, C., Jaimes, D. A., Londoño, J., De Avila, J., Castellanos, J. E., Bello, J. M., Bautista, W., & Valle-Oñate, R. (2011). Association between Th-17 cytokine profile and clinical features in patients with spondyloarthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, *29*(5), 828–834.

212. Roussou, E., & Ciurtin, C. (2012). Clinical overlap between fibromyalgia tender points and enthesitis sites in patients with spondyloarthritis who present with inflammatory back pain. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 24-30.

213. Rudwaleit, M., Metter, A., Listing, J., Sieper, J., & Braun, J. (2006). Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54(2), 569-578.

214. Rudwaleit, M., Metter, A., Listing, J., Sieper, J., & Braun, J. (2006). Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54(2), 569-578.

215. Rusman, T., van Bentum, R. E., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2020). Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology*, 59(Supplement_4), iv38-iv46.

216. Rusman, T., van Vollenhoven, R. F., & van der Horst-Bruinsma, I. E. (2018). Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky. *Current rheumatology reports*, 20(6), 35.

217. Salaffi, F., De Angelis, R., Carotti, M., Gutierrez, M., Sarzi-Puttini, P., & Atzeni, F. (2014). Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatology international*, 34(8), 1103-1110.

218. Salaffi, F., 2018

219. Senel, K., Baygutalp, F., Baykal, T., Erdal, A., & Ugur, M. (2013). Melatonin levels in premenopausal women with fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*, 33(6), 1609-1610.

220. Seo, M. R., Baek, H. L., Yoon, H. H., Ryu, H. J., Choi, H. J., Baek, H. J., & Ko, K. P. (2015). Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable

treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clinical rheumatology*, 34(8), 1397-1405.

221. Shapoval, I., Maievskiy, O., Kovalchuk, O., Tsyryuk, O., Pellicano, R., Stanislavchuk, M. (2021). Circadian rhythms of plasma brain-derived neurotrophic factor in ankylosing spondylitis patients: the fibromyalgia relationship. *Minerva Biotechnol Biomol Res. №2 (33)*, 102-108.

222. Shapoval, I., Stanislavchuk, M., Zaichko, K. (2018). ASAS Health Index and Environmental Factors (ASAS HI/EF) in patients with ankylosing spondylitis and concomitant fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology. Vol. 36 (No. 1)*, 66-67.

223. Shapoval, I., Stanislavchuk, M., Movchan, H. (2020). Experience using different criteria of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: 1990 American College of Rheumatology classification criteria vs. new. *Annals of the Rheumatic Diseases. 79 (Suppl 1)*, 477-478.

224. Shapoval, I., Stanislavchuk, M., Perebetyuk, L., Movchan, G. (2018). Functioning categories by ASAS Health Index in patients with active ankylosing spondylitis and concomitant fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases. 77 (Suppl 2)*, 640-641.

225. Shapoval, I., Zaichko, K., Stanislavchuk, M. (2021). Increased BDNF levels as a predictor of central sensitization in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases. 80 (Suppl 1)*, 436.

226. Shapoval, I., Stanislavchuk, M., Zaichko, K., Perebetyuk, L. (2017). The effect of fibromyalgia on disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases. 76 (Suppl 2)*, 654.

227. Shapoval, I., Stanislavchuk, M., Perebetyuk, L. (2019). The impact of fibromyalgia on sleep disturbance and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases. 78 (Suppl 2)*, 1255.

228. Sharip, A., & Kunz, J. (2020). Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis. *Biomolecules*, 10(10), 1461.

229. Shresher, N. M., Mohamed, A. E., & Elshahaly, M. H. (2019). Performance of 2016 revised fibromyalgia diagnostic criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, *39*(10), 1703-1710.
230. Sidiropoulos, P. I., Hatemi, G., Song, I. H., Avouac, J., Collantes, E., Hamuryudan, V., ... & Olivieri, I. (2008). Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology*, *47*(3), 355-361.
231. Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., ... & Van Der Heijde, D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, *68*(Suppl 2), ii1-ii44.
232. Sikandar, S., Minett, M. S., Millet, Q., Santana-Varela, S., Lau, J., Wood, J. N., & Zhao, J. (2018). Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. *Brain*, *141*(4), 1028-1039.
233. Simão, A. P., Mendonça, V. A., de Oliveira Almeida, T. M., Santos, S. A., Gomes, W. F., Coimbra, C. C., & Lacerda, A. C. R. (2014). Involvement of BDNF in knee osteoarthritis: the relationship with inflammation and clinical parameters. *Rheumatology international*, *34*(8), 1153-1157.
234. Singh, S., Facciorusso, A., Singh, A. G., Castele, N. V., Zarrinpar, A., Prokop, L. J., ... & Sandborn, W. J. (2018). 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*, *13*(5), e0195123.
235. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, Alaka KJ, Palacios S, Miazgowski T, & Patrick K. (2010). Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *The Journal of Pain*, *11*(12), 1282-1290.
236. Spies, C. M., Cutolo, M., Straub, R. H., Burmester, G. R., & Buttgerit, F. (2010). More night than day—circadian rhythms in polymyalgia rheumatica and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*, *37*(5), 894-899.

237. Srinivasan, S., Maloney, E., Wright, B., Kennedy, M., Kallail, K. J., Rasker, J. J., ... & Wolfe, F. (2019). The problematic nature of fibromyalgia diagnosis in the community. *ACR open rheumatology*, *1*(1), 43-51.
238. Stanislavchuk, M., Shapoval, I. (2016). The impact of neuropathic pain on clinical features and quality of life of patients with ankylosing spondylitis [abstract number: 60]. *Materials of 1 EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain*, 66.
239. Sun, W., Li, J., Cui, S., Luo, L., Huang, P., Tang, C., & An, L. (2019). Sleep deprivation disrupts acquisition of contextual fear extinction by affecting circadian oscillation of hippocampal-infralimbic proBDNF. *Eneuro*, *6*(5).
240. Sun, C., Zhang, J., Chen, L., Liu, T., Xu, G., Li, C., ... & Su, Z. (2017). IL-17 contributed to the neuropathic pain following peripheral nerve injury by promoting astrocyte proliferation and secretion of proinflammatory cytokines. *Molecular medicine reports*, *15*(1), 89-96.
241. Tchekalarova, J., Kortenska, L., Ivanova, N., Atanasova, M., & Marinov, P. (2020). Agomelatine treatment corrects impaired sleep-wake cycle and sleep architecture and increases MT 1 receptor as well as BDNF expression in the hippocampus during the subjective light phase of rats exposed to chronic constant light. *Psychopharmacology*, *237*(2), 503-518.
242. Tournadre, A., Pereira, B., Lhoste, A., Dubost, J. J., Ristori, J. M., Claudepierre, P., Dougados, M., & Soubrier, M. (2013). Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis care & research*, *65*(9), 1482–1489. <https://doi.org/10.1002/acr.22001>
243. Ugur, M., Baygutalp, N. K., Melikoglu, M. A., Baygutalp, F., Altas, E. U., & Seferoglu, B. (2015). Elevated serum interleukin-23 levels in ankylosing spondylitis patients and the relationship with disease activity. *Nagoya journal of medical science*, *77*(4), 621–627.
244. van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewé, R., Baraliakos, X., Van den Bosch, F., Sepriano, A., Regel, A., Ciurea, A., Dagfinrud, H., Dougados, M., van Gaalen, F.,

Géher, P., van der Horst-Bruinsma, I., Inman, R. D., Jongkees, M., Kiltz, U., Kvien, T. K., Machado, P. M., Marzo-Ortega, H., Molto, A., ... Braun, J. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 978–991. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>

245. Vaidya, V. A., Marek, G. J., Aghajanian, G. K., & Duman, R. S. (1997). 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(8), 2785–2795. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-08-02785.1997>

246. van Gaalen, F. A., Verduijn, W., Roelen, D. L., Böhringer, S., Huizinga, T. W., van der Heijde, D. M., & Toes, R. E. (2013). Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(6), 974-978.

247. Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, 62(5), 600-610.

248. Wadeley, A., Clarke, E., Leverment, S., & Sengupta, R. (2018). Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood. *Clinical rheumatology*, 37(4), 1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-3984-7>

249. Wallis, D., Haroon, N., Ayearst, R., Carty, A., & Inman, R. D. (2013). Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases?. *The Journal of rheumatology*, 40(12), 2038-2041.

250. Walsh, J., Hunter, T., Schroeder, K., Sandoval, D., & Bolce, R. (2019). Trends in diagnostic prevalence and treatment patterns of male and female ankylosing spondylitis patients in the United States, 2006–2016. *BMC rheumatology*, 3(1), 1-6.

251. Wang, C. M., Ho, H. H., Chang, S. W., Wu, Y. J. J., Lin, J. C., Chang, P. Y., ... & Chen, J. Y. (2012). ERAP1 genetic variations associated with HLA-B27 interaction and disease severity of syndesmophytes formation in Taiwanese ankylosing spondylitis. *Arthritis research & therapy*, *14*(3), 1-10.
252. Wang, R., & Ward, M. M. (2018). Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Current opinion in rheumatology*, *30*(2), 137–143. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000475>
253. Walsh, J., Hunter, T., Schroeder, K., Sandoval, D., & Bolce, R. (2019). Trends in diagnostic prevalence and treatment patterns of male and female ankylosing spondylitis patients in the United States, 2006–2016. *BMC rheumatology*, *3*(1), 1-6.
254. Wang, R., & Ward, M. M. (2018). Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Current opinion in rheumatology*, *30*(2), 137.
255. Wei, J. C. C., Sung-Ching, H. W., Hsu, Y. W., Wen, Y. F., Wang, W. C., Wong, R. H., ... & Chang, W. C. (2015). Interaction between HLA-B60 and HLA-B27 as a Better Predictor of Ankylosing Spondylitis in a Taiwanese Population. *PLoS One*, *10*(10), e0137189.
256. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. 1995. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf
257. Wikner, J., Hirsch, U., Wetterberg, L., & Röjdmarm, S. (1998). Fibromyalgia—a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clinical endocrinology*, *49*(2), 179-183.
258. Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis care & research*, *65*(5), 777-785.
259. Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., ... & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary

Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 38(6), 1113-1122.

260. Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., ... & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 46, No. 3, pp. 319-329). WB Saunders

261. Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, 62(5), 600-610.

262. Wolfe, F., Schmukler, J., Jamal, S., Castrejon, I., Gibson, K. A., Srinivasan, S., ... & Pincus, T. (2019). Diagnosis of fibromyalgia: Disagreement between fibromyalgia criteria and clinician-based fibromyalgia diagnosis in a university clinic. *Arthritis care & research*, 71(3), 343-351.

263. Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... & Fam, A. G. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 33(2), 160-172.

264. Wright, C. L., Mist, S. D., Ross, R. L., & Jones, K. D. (2010). Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Expert review of clinical immunology*, 6(5), 745-756.

265. Wright, P. B., McEntegart, A., McCarey, D., McInnes, I. B., Siebert, S., & Milling, S. W. (2016). Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(1), 120–132. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev245>

266. Wu, Q., Inman, R. D., & Davis, K. D. (2013). Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis and rheumatism*, 65(6), 1494–1503. <https://doi.org/10.1002/art.37920>

267. Yi, E., Ahuja, A., Rajput, T., George, A. T., & Park, Y. (2020). Clinical, Economic, and Humanistic Burden Associated With Delayed Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Rheumatology and therapy*, 1-23.
268. Yin, J. B., Wu, H. H., Dong, Y. L., Zhang, T., Wang, J., Zhang, Y., ... & Li, Y. Q. (2014). Neurochemical properties of BDNF-containing neurons projecting to rostral ventromedial medulla in the ventrolateral periaqueductal gray. *Frontiers in neural circuits*, 8, 137.
269. Yunus, M. B. (2012). The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain research and treatment*, 2012.
270. Zanette, S. A., Dussan-Sarria, J. A., Souza, A., Deitos, A., Torres, I. L., & Caumo, W. (2014). Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. *Molecular pain*, 10, 46. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-46>
271. Zarco, P., González, C. M., de la Serna, A. R., Peiró, E., Mateo, I., Linares, L., ... & Marín-Jiménez, I. (2015). Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 11(2), 83-89.
272. Zatti, C., Guimarães, L. S. P., Santana, M. R. M., Scherner, E. F. G., Salle, E., Piltcher, R., ... & Freitas, L. H. M. (2019). Evaluation of BDNF levels in patients hospitalized for physical trauma at an emergency hospital in Porto Alegre, southern Brazil. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 41, 237-246.
273. Zanette, S. A., Dussan-Sarria, J. A., Souza, A., Deitos, A., Torres, I. L., & Caumo, W. (2014). Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. *Molecular pain*, 10, 46. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-10-46>
274. Zhao, S. S., Duffield, S. J., & Goodson, N. J. (2019). The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(3), 101423.
275. Zhao, S. S., Robertson, S., Reich, T., Harrison, N. L., Moots, R. J., & Goodson, N. J. (2020). Prevalence and impact of comorbidities in axial

spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, 59(Supplement_4), iv47-iv57.

276. Zhao, S., Jones, G. T., Macfarlane, G. J., Hughes, D. M., Dean, L. E., Moots, R. J., & Goodson, N. J. (2019). 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*, 58(5), 811-819.

277. Zhao, S., Thong, D., Miller, N., Duffield, S. J., Hughes, D. M., Chadwick, L., & Goodson, N. J. (2018). The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 140.

278. Zhu, W., He, X., Cheng, K., Zhang, L., Chen, D., Wang, X., Qiu, G., Cao, X., & Weng, X. (2019). Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone research*, 7, 22. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8>

279. Zhu, Y., Jia, H., Li, J., Ren, S., Huang, Z., Li, F., ... & Yang, X. (2018). Associations between variants in BDNF/BDNFOS gene and lumbar disc herniation risk among Han Chinese people. *Scientific reports*, 8(1), 1-8.

280. Zochling, J., van der Heijde, D., Burgos-Vargas, R., Collantes, E., Davis, J. C., Dijkmans, B., ... & Kvien, T. K. (2006). ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(4), 442-452

281. Zsuga, J., More, C. E., Erdei, T., Papp, C., Harsanyi, S., & Gesztelyi, R. (2018). Blind spot for sedentarism: redefining the diseasome of physical inactivity in view of circadian system and the irisin/BDNF axis. *Frontiers in neurology*, 9, 818.

ДОДАТКИ**Додаток А****НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Станіславчук, М.А. Адаптація та валідація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит / М.А. Станіславчук, І.І. Шаповал, К.О. Заїчко // Український ревматологічний журнал. – 2016. - №3 (65). – С. 55-58.
2. Станіславчук, М.А. Депресія, тривога та алекситимія у хворих на фіброміалгію: можливості фармакологічної корекції/ М.А. Станіславчук, І.І. Шаповал // Український ревматологічний журнал. – 2018. - №2 (72). – С. 58-64
3. Шаповал, І.І. Валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника FIRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондилоартрит / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2019. - №2 (76). – С. 32-35.
4. Шаповал, І.І. Вплив дулоксетину на ефективність лікування хворих на анкілозивний спондиліт за умов коморбідності з фіброміалгією / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук // Український ревматологічний журнал. – 2021. - №1 (83). – С. 27-33.
5. Шаповал, І.І. Показники активності захворювання, стану здоров'я та якості життя у хворих на анкілозивний спондиліт, асоційований з фіброміалгією / І.І. Шаповал // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. - №1 (25). – С. 165-170.
6. Shapoval I. Circadian rhythms of plasma brain-derived neurotrophic factor in ankylosing spondylitis patients: the fibromyalgia relationship / I. Shapoval, O. Maievskiy, O. Kovalchuck, O. Tsyryuk, R. Pellicano, M. Stanislavchuk//

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

7. Шаповал, І.І. Порухення когнітивних функцій у хворих на анкілозивний спондилоартрит у поєднанні з фіброміалгією / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук, // Матеріали Четвертого міжнародного конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна». 9-10 липня 2015 р., Одеса, 2015. Ліки України. - 2015. - №2 (23). - С. 20.
8. Станіславчук, М.А. Вплив фіброміалгії на показники захворювання у хворих на анкілозивний спондилоартрит / М.А. Станіславчук, І.І. Шаповал // Матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини», 9-10 листопада 2015 р., Вінниця, 2015. – С.235
9. Станіславчук, М.А. Оцінка активності захворювання у пацієнтів з анкілозивним спондилітом та при поєднанні його з фіброміалгією / М.А. Станіславчук, І.І. Шаповал // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання лабораторної діагностики та медицини сьогодні», 24 лютого 2016 р., Вінниця, 2016. – С.87
10. Куржос, А.С. Визначення нейропатичного компоненту болю у хворих на анкілозивний спондиліт / А.С. Куржос, І.І. Шаповал // Матеріали XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2016», 7-8 квітня 2016 р., Вінниця, 2016. - С. 249
11. Шаповал, І.І. Поширеність фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт / І.І. Шаповал // Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції «Uzhhorod Medical Students Conference», 20-23 квітня 2016 р., Ужгород, 2016. - С. 167

12. Станіславчук, М. А. Оцінка втоми у хворих на анкілозивний спондилоартрит та за умов коморбідності з фіброміалгією/ М.А. Станіславчук, І.І. Шаповал // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» 27-28 квітня 2016 р., Вінниця, 2016. - С. 73-74.
13. Станіславчук, М. А. Досвід використання опитувальників LANSS та DN4 для визначення нейропатичного компонента болю у хворих на анкілозивний спондиліт / М.А. Станіславчук, І.І. Шаповал // Матеріали 2-го Східно-Європейського Конгресу з Болю, 1-3 червня 2016 р., Одеса, 2016. Український Журнал Болю (спеціальний випуск). - 2016. - №1 (5). - С. 46.
14. Stanislavchuk, M. The impact of neuropathic pain on clinical features and quality of life of patients with ankylosing spondylitis [abstract number: 60] / Stanislavchuk M., Shapoval I. // 1 EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain, September 21-23, 2016, Dubrovnik, Croatia. – 2016. - – P. 66.
15. Станіславчук, М. А. Використання ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит у клінічній практиці / М.А. Станіславчук, І.І. Шаповал, Л.С. Перебетюк, Г.О. Мовчан, Л.Б. Веденко, Н.В. Школіна, Ю.О. Шелест // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» 25-26 квітня 2017 р., Вінниця, 2017. - С. 80-81.
16. Shapoval, I. The effect of fibromyalgia on disease activity in patients with ankylosing spondylitis / I. Shapoval, M. Stanislavchuk, K. Zaichko, L. Perebetiuk // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2017), 14–17 June, 2017, Madrid, Spain. Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. - 76 (Suppl 2). – P. 654. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3967
17. Шаповал, І.І. Частота виявлення фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR1990 та mACR2010 / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук, Л.С. Перебетюк // Матеріали VII Національного конгресу

- ревматологів України, 18-20 жовтня 2017 р., Київ, 2017. Український ревматологічний журнал. – 2017. - №3 (69). – С. 81
18. Станіславчук, М. А. Частота виявлення депресії у хворих на анкілозивний спондилоартрит та за умов коморбідності з фіброміалгією / М.А. Станіславчук, І.І. Андрушко, Л.С. Перебетюк, І.І. Шаповал, С.Г. Криворучко, Л.Б. Веденко, Н.В. Школіна, М.Ю. Антонюк // Матеріали науково-практичної конференції до 100-річчя ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, 23 листопада 2017 р., Вінниця, 2017. - С. 100-101.
 19. Shapoval, I. ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS (ASAS HI/EF) in patients with ankylosing spondylitis and concomitant fibromyalgia / I. Shapoval, M. Stanislavchuk, K. Zaichko // XVII Mediterranean Congress of Rheumatology, 12-14 April, 2018, Genoa, Italy. Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. - Vol. 36 (No. 1). - P. 66-67.
 20. Shapoval, I. Functioning categories by ASAS Health Index in patients with active ankylosing spondylitis and concomitant fibromyalgia / I. Shapoval, M. Stanislavchuk, L. Perebetiuk, G. Movchan // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2018), 13–16 June, 2018, Amsterdam, Netherlands. Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. - 77 (Suppl 2). – P. 640-641. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4011
 21. Шаповал, І.І. Поширеність фіброміалгії у хворих ревматологічного профілю на основі швидкого скрінінгового тесту FIRST та критеріїв ACR (1990, m2010) / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук, Б.Б. Скальський, Н.О. Арштутова // Збірник тез III Міжнародної науково-практичної конференції: «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка), 4-5 жовтня 2018 р., Івано-Франківськ-Яремче, 2018 - С. 86.
 22. Шаповал, І.І. Частота виявлення фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондиліт за критеріями ACR1990 та mACR2010 / І.І. Шаповал, М.А. Станіславчук, Л.С. Перебетюк // Тези науково-практичної конференції

- Асоціації ревматологів України, 28-29 листопада 2018 р., Київ, 2018. Український ревматологічний журнал. – 2018. - №3 (73). – С. 81
23. Shapoval, I. The impact of fibromyalgia on sleep disturbance and quality of life in patients with ankylosing spondylitis / I. Shapoval, M. Stanislavhuk, L. Perebetiuk // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2019), 12–15 June, 2019, Madrid, Spain. *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. - 78 (Suppl 2). – P. 1255. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1761
24. Shapoval, I. Experience using different criteria of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: 1990 American College of Rheumatology classification criteria vs. new/I. Shapoval, M. Stanislavhuk, H. Movchan // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2020 E-Congress), *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. - 79 (Suppl 1). – P. 477-478. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2615
25. Shapoval, I. Increased BDNF levels as a predictor of central sensitization in patients with ankylosing spondylitis/ I. Shapoval, K. Zaichko, M. Stanislavhuk, // Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2021). *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. - 80 (Suppl 1). – P. 436. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3908

Додаток Б**АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Усна доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 9-10 листопада 2015 року)
2. Усна доповідь на XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2016» (м. Вінниця, 7-8 квітня 2016 року) . Нагороджена дипломом III ступеню за зайняте призове місце.
3. Усна доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 27-28 квітня 2016 року)
4. Усна доповідь на VII Національному конгресі ревматологів України (м. Київ, 18-20 жовтня 2017 року)
5. Усна доповідь на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 26 квітня 2018 року)
6. Усна доповідь на Науково-практичній конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів України «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні і системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування» (м. Київ, 28-29 листопада 2018 року) – диплом I ступеня на конкурсі молодих вчених
7. Усна доповідь на Науково-практичній мультидисциплінарній конференції «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії», присвяченій 70-річчю від дня народження проф. О.О. Пентюка (м. Вінниця, 17 жовтня 2019 року)
8. Усна доповідь на Науково-практичній конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів України «Коморбідність у ревматології:

особливості діагностики та лікування» (м. Київ, 17-19 березня 2021 року) -
II місце на конкурсі молодих вчених

9. Стендова доповідь на 1 EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain (Dubrovnik, 21-23 september 2016)
10. Стендова доповідь» на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 25-26 квітня 2017 року)
11. Стендова доповідь на EULAR 2017:
12. Стендова доповідь на XVII Mediterranean Congress of Rheumatology Genoa (Italy)
13. Стендова доповідь на EULAR 2018
14. Стендова доповідь на EULAR 2019
15. Стендова доповідь на EULAR 2020 E-Congress
16. Стендова доповідь на EULAR 2021

Додаток В
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ
В1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника швидкого скринінгу фіброміалгії FiRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондилоартрит.

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 Шаповал Ірина Іванівна.

3. Джерела інформації:

1. Станіславчук М.А. Валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника FIRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондилоартрит / Станіславчук М.А., Шаповал І.І. // Український ревматологічний журнал. – 2019. - №2(76). – С.32-35.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2019-2020 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.І. Шаповал в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо діагностики фіброміалгії у пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності оцінки стану здоров'я 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



М.А. Станіславчук

B2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит.

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 Шаповал Ірина Іванівна.

3. Джерела інформації:

1. Станіславчук М.А. Адаптація та валідація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит. / Станіславчук М.А., Шаповал І.І., Заїчко К.О. // Український ревматологічний журнал. – 2016. №3(65) – С. 53-55.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2019-2020 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.І. Шаповал в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки стану здоров'я пацієнтів із усіма формами спондилоартриту, в тому числі з анкілозивним спондилоартритом, 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

М.А. Станіславчук

ВЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДМУ України «Буковинський державний
медичний університет»,



доцент І.В. Геруш

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника швидкого скринінгу фіброміалгії FIRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондилоартрит.
- 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 Шаповал Ірина Іванівна.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника FIRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондилоартрит / Станіславчук М.А., Шаповал І.І. // Український ревматологічний журнал. – 2019. - №2(76). – С.32-35.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету у вересні 2019 року – лютому 2020 року.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.І. Шаповал в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо діагностики фіброміалгії у пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідизації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності оцінки стану здоров'я пацієнтів ревматологічними захворюваннями та коморбідними станами.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини та інфекційних хвороб,
д.мед.н., професор

О.І. Федів

В4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Хмельницька обласна лікарня
Хмельницької обласної Ради»
Цуглевич Я.М.



20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** застосування україномовної версії опитувальника опитувальника ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит.
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 Шаповал Ірина Іванівна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Станіславчук М.А. Адаптація та валідація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит. / Станіславчук М.А., Шаповал І.І., Заїчко К.О. // Український ревматологічний журнал. – 2016. №3(65) – С. 53-55.
4. **Де і коли впроваджено:** в клінічну роботу ревматологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної Ради» у 2019 році.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.І. Шаповал, а саме україномовної версії опитувальника ASAS HI/EF, у клінічній практиці лікаря-ревматолога підвищує ефективність оцінки стану здоров'я пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка ревматологічним відділенням,
к.мед.н

Н.Б. Урсол

B5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
 Комунального некомерційного підприємства
 «Вінницька обласна клінічна лікарня
 імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради»
 Жупанов О.Б.

«20» _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** застосування україномовної версії опитувальника швидкого скринінгу фіброміалгії FiRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) для діагностики фіброміалгії у хворих на анкілозивний спондилоартрит.
- 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 Шаповал Ірина Іванівна.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника FiRST (FIBROMYALGIA RAPID SCREENING TOOL) у хворих на анкілозивний спондилоартрит / Станіславчук М.А., Шаповал І.І. // Український ревматологічний журнал. – 2019. - №2(76). – С.32-35.
- 4. Де і коли впроваджено:** в клінічну роботу Високоспеціалізованого клінічного центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради» у 2019-2020 р.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.І. Шаповал, а саме україномовної версії опитувальника FiRST, у клінічній практиці лікаря-ревматолога підвищує ефективність діагностики фіброміалгії у пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувачка
 Високоспеціалізованого клінічного
 центру ревматології,
 остеопорозу та біологічної терапії



Н.В. Школіна

B6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова

МН України.

Д. мед. н., асистент В.М. Мороз



2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит.

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 Шаповал Ірина Іванівна.

3. Джерела інформації:

1. Станіславчук М.А. Адаптація та валідація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит. / Станіславчук М.А., Шаповал І.І., Заїчко К.О. // Український ревматологічний журнал. – 2016. №3(65) – С. 53-55.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2019-2020 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень І.І. Шаповал в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо оцінки стану здоров'я пацієнтів із усіма формами спондилоартриту, в тому числі з анкілозивним спондилоартритом, 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 №2
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д. мед. н., професор

С.В. Шевчук

В7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ДУ ННЦ
 «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»
 НАМН України, акад. НАМН України,
 проф. Коваленко В.М.
 «23» 12 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** застосування україномовної версії опитувальника опитувальника ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS (ASAS HI/EF) у хворих на анкілозивний спондилоартрит.
- 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 Шаповал Ірина Іванівна.
- 3. Джерела інформації:**
 Станіславчук М.А. Адаптація та валідизація україномовної версії ASAS HEALTH INDEX AND ENVIRONMENTAL FACTORS у хворих на анкілозивний спондилоартрит. / Станіславчук М.А., Шаповал І.І., Заїчко К.О. // Український ревматологічний журнал. – 2016. №3(65) – С. 53-55.
- 4. Де і коли впроваджено:** відділення некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України у 2019 році.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень І.І. Шаповал, а саме україномовної версії опитувальника ASAS HI/EF у клінічній практиці лікаря-ревматолога підвищує ефективність оцінки стану здоров'я пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження, в/о завідуючого
 відділенням некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії
 ДУ ННЦ «Інститут кардіології
 ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України


 Адарічев В.В.

«23» 12 2019 р.