

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Кононенко Юлія Леонтіївна

УДК: 616.721-002-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ОСИФІКАЦІЇ У ХВОРИХ ЗІ
СПОНДИЛОАРТРИТОМ**

галузі знань 22: Охорона здоров'я
спеціальності 222: Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії

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

_____ Ю.Л. Кононенко

Науковий керівник (консультант) Яременко Олег Борисович, доктор медичних
наук, професор

Київ-2021

АНОТАЦІЯ

Кононенко Ю.Л. Клініко-діагностичне і прогностичне значення маркерів запалення та осифікації у хворих зі спондилоартитом. – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» - Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена діагностиці та лікуванню спондилоартриту (СпА). Середній термін від часу виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу СпА складає 6,5 років для чоловіків та 8,8 років для жінок [1]. Причини такої затримки комплексні. Незважаючи на типові клінічні ознаки СпА, іноді встановлення діагнозу на ранньому етапі захворювання залишається досить складним навіть для кваліфікованого ревматолога, оскільки зміни традиційних лабораторних маркерів системного запалення (С-реактивного білка (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)) виявляються менше, ніж у половини хворих зі СпА і не завжди корелюють з активністю та прогнозом захворювання. Діагностично значущі рентгенологічні зміни в хребті та сакроіліальних сполученнях (СІС) виявляються пізно - лише через кілька років від початку захворювання, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) може бути застосована не у всіх хворих і нерідко візуалізує недостатньо специфічні зміни. У зв'язку з цим перспективним і актуальним можна вважати визначення маркерів запалення кісткової тканини та осифікації, які могли б ідентифікувати СпА на початку захворювання та мали б перевагу перед стандартними лабораторними маркерами запалення (СРБ та ШОЕ) та інструментальними методами у відображенні запалення в кістках і суглобах хребта.

Складнощі ранньої діагностики СпА, широкий спектр клінічних проявів, недостатня ефективність оцінки активності захворювання, низька

інформативність традиційних лабораторних показників, відсутність специфічних лабораторних змін та методів прогнозування відповіді на лікування спонукали до проведення цього дослідження.

Мета роботи - удосконалення діагностики та прогнозування відповіді на лікування у хворих зі СПА на основі комплексного вивчення клінічних показників, інтегральних індексів, запальних та хронічних змін в СІС за даними МРТ, традиційних та імунобіохімічних лабораторних маркерів запалення та осифікації (TGF- β 1, склеростин, Dkk-1 та WNT3).

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів, результати лабораторно-інструментальних обстежень залежно від статі та віку у хворих з аксіальною та периферичною формами СПА.

2. Провести аналіз взаємозв'язку між традиційними лабораторними маркерами запалення, індексами активності захворювання та функціонального статусу, активними та хронічними змінами в СІС за даними МРТ у хворих зі СПА.

3. Дослідити сироваткові рівні імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації (TGF- β 1, склеростин, Dkk-1 та WNT3), їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та МРТ-ознаками активних і хронічних змін СІС у хворих зі СПА.

4. Визначити діагностичне значення імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації у хворих зі СПА.

5. Оцінити залежність ефективності медикаментозного лікування СПА від клінічних, лабораторно-інструментальних показників, рівня імунобіохімічних маркерів запалення.

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору хворих) та візит після проведеного лікування. На момент первинного звернення було проаналізовано клініко-лабораторні показники та сироваткові рівні TGF- β 1, склеростину та Dkk-1 та WNT3 у 102 хворих (67 чоловіків та 35 жінок у віці від 20 до 74 років) та МРТ СІС у 67 хворих (40 чоловіків та 27 жінок у віці від 20 до 63 років). 44 хворих завершили курс лікування та з'явилися на повторний візит для контролю його ефективності, повторно МРТ СІС проведено 15 хворим. Для

отримання нормативних значень лабораторних маркерів запалення та осифікації було обстежено 15 здорових добровольців відповідного віку та статі.

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Застосовували такі методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу захворювання, оцінка тривалості захворювання, тривалості ранкової скутості, оцінка суглобового статусу, позасуглобових проявів захворювання), анкетування (опитувальники BASDAI (см) та BASFI (см)), лабораторні (ШОЕ (мм/год), СРБ (мг/л), HLA-B27, TGF- β 1 (пмоль/л), WNT3 (нг/мл), склеростин (пмоль/л) та Dkk-1 (пмоль/л)), розрахунок інтегральних індексів активності захворювання (ASDAS-СРБ, ASDAS-ШОЕ), інструментальні (рентгенографія, MPT СІС з розрахунком індексу активних змін – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) та хронічних змін – Датський рахунок), статистичний аналіз. Діапазони можливих значень опитувальників і розрахункових показників: BASDAI – від 0 до 10 см (запальна активність вважається високою при BASDAI \geq 4), BASFI – від 0 до 10 см (функціональні порушення вважаються вираженими при BASFI \geq 4), ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ: <1,3 – низький ступінь активності та неактивний СпА, \geq 1,3, але <2,1 – помірний, від 2,1 до 3,5 – високий, >3,5 – дуже високий ступінь активності; SPARCC – від 0 до 72, Датський рахунок – від 0 до 48.

У загальній когорті хворих зі СпА в середньому була висока активність захворювання за BASDAI (4,53 \pm 1,86), рівнем СРБ (20,9 \pm 31,5), ASDAS-СРБ (3,07 \pm 1,07), ASDAS-ШОЕ (3,00 \pm 0,96). Ці показники краще відображали ступінь клінічної активності порівняно з ШОЕ, зміни якої були менш вираженими (27,1 \pm 22,1). За даними MPT хворі мали досить високі показники як активних (SPARCC індекс 22,5 \pm 11,9), так і хронічних (Датський рахунок 20,1 \pm 9,4) змін в СІС. При цьому середній рівень функціональних порушень, оцінений за BASFI, був порівняно невисоким (3,17 \pm 2,29).

У ході дослідження вікових та статевих особливостей СпА було встановлено, що у хворих з дебютом СпА у віці до 35 років, насамперед жінок, частіше зустрічалася периферична форма захворювання, тоді як при дебюті СпА у старшому віці більше, ніж половина хворих обох статей мали центральну форму. Найнижчий рівень лабораторних маркерів запалення спостерігався у хворих з дебютом СпА у віці до 23 років, при цьому найвищі показники ШОЕ виявлялися у разі дебюту захворювання після 35 років, а СРБ – у чоловіків з початком розвитку СпА у віці 23-35 років. Рентгенологічне прогресування сакроіліїту відбувалося повільніше у хворих з дебютом СпА у віці до 23 років. За HLA-B27-статусом, частотою позасуглобових проявів, величинами індексів активності, функціональних порушень та вираженістю запальних і хронічних змін в СІС за даними МРТ суттєвих відмінностей залежно від статі та часу дебюту захворювання не відмічалось. Чоловіки та жінки не відрізнялися за віком, в якому розпочинався СпА.

Результати дослідження відмінностей у клініко-лабораторних та інструментальних показників у хворих з аксіальною та периферичною формами СпА показали, що середня величина тривалості ранкової скутості була достовірно більшою у хворих з периферичною формою ($51,0 \pm 33,04$ проти $38,3 \pm 29,6$ центральною, $p < 0,05$). Хворі з центральною та периферичною формами СпА не відрізнялись за ступенем активності хвороби, визначеним згідно прийнятої в Україні клінічної класифікації. Глюкокортикоїди (ГК) частіше приймали хворі з периферичним ураженням суглобів (48,4% порівняно з 20% з аксіальною формою, $p < 0,05$). Показники активності захворювання за рівнем СРБ та ASDAS-ШОЕ виявились вірогідно вищими у хворих з периферичним СпА ($26,1 \pm 37,6$ проти $12,8 \pm 15,8$ з центральною, $p < 0,04$, та $3,16 \pm 1,01$ проти $2,76 \pm 0,82$ відповідно, $p < 0,04$), однак рівні ШОЕ та ASDAS-СРБ в цих двох категоріях хворих виявились співставними. Хворі з аксіальним СпА мали вищі індекси активних (SPARCC індекс $26,6 \pm 12,7$ проти $19,6 \pm 9,81$ у хворих з периферичним СпА, $p < 0,002$) та хронічних (Датський рахунок $23,7 \pm 9,64$ проти $17,8 \pm 7,72$ з периферичною формою,

$p < 0,0009$) змін в СІС за даними МРТ. Отримані результати свідчать про те, що у хворих з периферичним СПА назагал реєструється вища активність системного запального процесу за традиційними показниками (тривалість ранкової скутості, сироватковий рівень СРБ та ASDAS-ШОЕ), що обумовлює необхідність застосування активнішої системної протизапальної терапії, включаючи призначення ГК, порівняно з хворими з центральною формою.

Результати дослідження взаємозв'язків між клініко-лабораторними показниками між собою та з активними і хронічними змінами в СІС за даними МРТ показали, що всі клінічні індекси корелювали з рівнями ШОЕ та СРБ (r від 0,225 до 0,773, $p < 0,05$), ШОЕ з СРБ ($r=0,589$, $p < 0,01$), індекс активності BASDAI з індексом функціональних порушень BASFI ($r=0,540$, $p < 0,01$), інтегральні індекси ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ між собою ($r=0,763$, $p < 0,01$), усі клінічні індекси достовірно корелювали між собою: ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ з BASDAI та BASFI (r від 0,557 до 0,670, $p < 0,01$), активні та хронічні зміни в СІС між собою ($r=0,294$, $p < 0,05$). Клініко-лабораторні показники не мали достовірних зв'язків ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

Дослідження сироваткових рівнів імунобіохімічних маркерів кісткового метаболізму на момент первинного звернення показало, що загалом у хворих зі СПА виявились значно нижчі рівні Dkk-1 ($45,5 \pm 36,5$ проти $106,8 \pm 34,2$, $p < 0,0001$), TGF- β 1 ($285,3 \pm 186,9$ проти $443,2 \pm 84,3$, $p=0,0017$) та склеростину ($21,7 \pm 13,5$ проти $31,2 \pm 10,5$, $p < 0,0001$) порівняно з групою контролю. Достовірної різниці у рівні WNT3 між хворими та здоровими особами не було ($p=0,117$).

При вивченні взаємозв'язків між біомаркерами та клініко-лабораторними показниками виявлено кореляційний зв'язок Dkk-1 з СРБ ($r=0,218$, $p=0,029$). Інших кореляцій між показниками активності захворювання, BASFI та біомаркерами не було. Спостерігались достовірні взаємозв'язки маркерів осифікації та запалення між собою: позитивна кореляція Dkk-1 з TGF- β 1 та склеростином, а також негативна - WNT3 зі склеростином. Схожі результати були отримані в двох інших дослідженнях, в яких виявлено позитивний кореляційний зв'язок між склеростином та Dkk-1 [2].

Аналіз кореляційних залежностей між біомаркерами та показниками запальних і хронічних змін в СІС за даними МРТ виявив негативну кореляцію Dkk-1 з хронічними змінами СІС ($r=-0,293$, $p=0,018$) та негативний кореляційний зв'язок склеростину з активними запальними змінами в СІС ($r=-0,266$, $p=0,030$). В одному з нещодавніх досліджень взаємозв'язків між рівнем Dkk-1 та МРТ-змінами у хребті та СІС було виявлено, що Dkk-1 корелює з набряком кісткового мозку в хребті, але не корелює з активними змінами у СІС [3]. TGF- β 1 та WNT3 не мали достовірних зв'язків ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

При вивченні діагностичної значущості маркерів кісткового метаболізму встановлено, що лише сироватковий рівень інгібітора остеобластогенезу – Dkk-1 демонструє добру розділову здатність стосовно хворих зі СпА та здорових осіб. Встановлено, що порогове значення рівня Dkk-1 $\leq 0,88$ пмоль/л з високою вірогідністю свідчить на користь СпА (специфічність - 78,9% та чутливість - 86,7%). Перевагами пропонованого способу діагностики СпА є можливість встановлення діагнозу у HLA-B27-негативних хворих і хворих, яким неможливо провести МРТ через наявність протипоказань (наявність в організмі електронних медичних приладів, металевих елементів тощо) або ж коли МРТ візуалізує в СІС непереконливі, діагностично не значущі зміни.

На першому візиті хворим було призначено клінічно обгрунтовану терапію, яка могла включати синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати (сХМППП: метотрексат, сульфасалазин чи лефлуномід), імунобіологічну терапію (ІБТ: адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб, голімумаб), ГК та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). У подальшому хворі приймали НПЗП у режимі «за потребою», інші препарати – згідно інструкції на постійній основі.

На повторний візит для оцінки ефективності проведеного лікування з'явилися 44 хворих (через $168,7 \pm 12,0$ днів), які повністю виконували рекомендації лікаря. Ефективність терапії оцінювали за динамікою індексу ASDAS-СРБ: зменшення на $\geq 1,1$ свідчило про клінічно значуще покращення. Хворі зі СпА розподілились на дві групи: «відповідачі» – 20 осіб, «не-відповідачі» - 24 особи. Групи «відповідачів» та «не-відповідачів» практично не відрізнялись за основними

демографічними, анамнестичними показниками та складовими діагнозу. Можна лише відзначити переважання чоловіків (80% порівняно з 20% жінок, $p=0,03$) в групі «відповідачів», тоді як в альтернативній групі кількість хворих чоловічої та жіночої статі була однаковою (по 50%). Вірогідно відрізнялась лише кількість хворих, що отримували в процесі лікування ІБТ: серед «відповідачів» їх було достовірно більше - 30% порівняно з 4,2% у «не-відповідачів» ($p=0,021$). До початку лікування вірогідно вищим (на 25,7%) в групі «відповідачів» був лише індекс ASDAS-CPB порівняно з групою «не-відповідачів». Результати аналізу змін основних клініко-лабораторних та інструментальних показників свідчать про вірогідне зниження всіх проаналізованих показників в групі «відповідачів»: ШОЕ знизилась у 3,7 рази, рівень CPB – в 7,4, BASDAI – в 2,6, ASDAS-CPB – в 2,9, ASDAS-ШОЕ – в 2,3, BASFI – в 1,7, SPARCC – в 1,4 рази. В групі хворих, які не відповіли на лікування, жоден з цих показників вірогідно не змінився.

На початку дослідження значущих відмінностей між групами у сироваткових рівнях маркерів кісткового метаболізму не було. Після проведеного лікування відзначено достовірне збільшення рівня Dkk-1 як у «відповідачів», так і у «не-відповідачів»: з $46,7 \pm 34,1$ до $84,8 \pm 44,1$ та з $37,5 \pm 31,2$ до $77,4 \pm 34,6$ відповідно.

За результатами багатофакторного регресійного аналізу встановлено, що серед всіх демографічних, клінічних, лабораторних та інструментальних показників єдиним незалежним предиктором відповіді на лікування був індекс ASDAS-CPB, вищі величини якого свідчать про вищі шанси отримання позитивного лікувального ефекту. При застосуванні ROC-аналізу та побудові характерної кривої для значень індексу ASDAS-CPB виявлено дуже добру прогностичну здатність цієї моделі згідно експертної шкали для значень AUC ($0,81 \pm 0,07$, $p < 0,0001$): вихідні значення ASDAS-CPB $> 1,45$ з високою чутливістю (80%) та специфічністю (83,3%) дозволяють передбачити значуще покращання внаслідок лікування у хворих зі СПА.

Наукова новизна отриманих результатів

Доповнено дані про клініко-лабораторні та інструментальні особливості СПА в українського контингенту хворих залежно від віку, статі та форми

захворювання, встановлено взаємозв'язок між традиційними лабораторними маркерами запалення, індексами активності захворювання, функціонального статусу та змінами в СІС за даними МРТ.

Вперше доведено, що зміни клінічних та лабораторних показників у хворих зі СпА не корелюють ні з активними, ні з хронічними змінами в СІС за даними МРТ.

Вперше у хворих зі СпА комплексно вивчено клініко-діагностичне та прогностичне значення імунобіохімічних маркерів запалення кісткової тканини та осифікації (TGF- β 1, WNT3, склеростин та Dkk-1), включаючи їх взаємозв'язок з традиційними лабораторними маркерами запалення, інтегральними індексами, запальними та хронічними змінами в СІС за даними МРТ та особливостями клінічного перебігу захворювання.

Вперше продемонстровано діагностичне значення змін сироваткового рівня Dkk-1 у хворих зі СпА та можливість прогнозування відповіді на лікування за вихідними значеннями ASDAS-СРБ.

Практичне значення роботи

Виявлені відмінності в частоті аксіальної та периферичної форм СпА, рівнях СРБ у чоловіків і жінок, рівнях лабораторних маркерів запалення залежно від віку, в якому дебютувало захворювання, ступені активності захворювання при периферичній та аксіальній формах СпА можуть бути використані при встановленні діагнозу та визначенні лікувальної тактики у хворих зі СпА.

Встановлена за результатами дослідження відсутність кореляції між клінічними та лабораторними показниками у хворих зі СпА та активними чи хронічними змінами в СІС за даними МРТ обґрунтовує необхідність проведення МРТ СІС незалежно від клініко-лабораторних даних з метою об'єктивізації вираженості запальних змін в кістковій тканині та оцінки ефективності лікування.

У осіб, у яких не виявлено HLA-B27 та/чи не візуалізовано діагностично значущих змін в СІС за даними променевих методів, діагноз СпА може бути

встановлено в разі визначення сироваткового рівня Dkk-1 $\leq 0,88 \pm 0,05$ пмоль/л (патент України на корисну модель UA №143632 МПК G01N33/49, A61B8/13 № u 2020 00491; патент на винахід UA №123530 МПК G01N33/49, A61B8/13 № a 2020 00363).

Продемонстровано, що позитивна відповідь на лікування хворих зі СПА згідно існуючих протоколів може бути спрогнозована за величинами індексу ASDAS-CPB $> 1,45$.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено в навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України), в практику роботи ревматологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №3».

Апробація матеріалів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на щорічному з'їзді Британського товариства ревматологів BSR (Бірмінгем, 2015), II Міжнародному симпозиумі «Захворювання кістково-м'язевої системи та вік» (Львів, 2016), VII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» та V Ювілейному Міжнародному Медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016), VIII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» та науково-практичній конференції «Трансфер новітніх медичних та стоматологічних технологій в охорону здоров'я України» (Київ, 2017), VII Національному конгресі ревматологів України (Київ, 2017), щорічному Європейському конгресі ревматологів EULAR (Мадрид, 2017, Мадрид, 2019), Світовому конгресі з остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату ESCEO (Париж, 2019), науково-практичній конференції «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування» (2021).

Апробацію дисертації проведено на фаховому семінарі кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (17.05.2021 р., протокол №43).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових праць, з яких 3 статті у фахових періодичних наукових виданнях, серед них 2 – у виданнях, що внесені до переліку наукових фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, одна – в зарубіжному журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS (група Q2 за SCImago), а також розділ в зарубіжній монографії, розділ в зарубіжному збірнику наукових праць, патент України на корисну модель та винахід, 23 публікації в збірниках тез та матеріалів зарубіжних і вітчизняних конгресів і науково-практичних конференцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася відповідно до планових комплексних науково-дослідних тем кафедри внутрішньої медицини №3 НМУ імені О.О. Богомольця «Удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування системних ревматичних захворювань на основі вивчення патогенетичної ролі імунобіохімічних маркерів запалення та ураження судинної стінки» (за держзамовленням, № держреєстрації 0115U000909) і «Особливості перебігу та лікування імуніопосередкованих запальних захворювань залежно від ендогенних чинників розвитку» (№ держреєстрації 0117U002675). Автор був співвиконавцем фрагменту цих робіт.

Висновки

У дисертаційній роботі наведено узагальнення результатів проведеного дослідження та вирішено науково-практичне завдання ревматології – удосконалено діагностику СпА та прогнозування відповіді на лікування на основі визначення клініко-лабораторних та інструментальних особливостей СпА залежно від віку, статі та форми захворювання, встановлення взаємозв'язку між традиційними лабораторними маркерами запалення,

індексами активності захворювання, функціонального статусу та змінами в СІС за даними МРТ, рівнями імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації.

1. У чоловіків частіше порівняно з жінками спостерігається аксіальна форма СпА (відношення частоти аксіальної до периферичної форми у чоловіків 1:1,2, у жінок – 1:2,5) та виявляються вищі (в 2,6 рази) величини СРБ, тоді як за віком дебюту захворювання, HLA-B27-статусом, частотою позасуглобових проявів, величинами ШОЕ, індексів активності та функціональних порушень, вираженістю МРТ-змін в сакроіліальних сполученнях суттєвих відмінностей залежно від статі немає.

2. У хворих обох статей з дебютом СпА у віці до 23 років спостерігається найнижчий рівень лабораторних маркерів запалення та повільніше рентгенологічне прогресування сакроіліїту; при дебюті СпА у віці до 35 років частіше зустрічається периферична форма захворювання, тоді як у старшому віці – аксіальна; найвищі показники ШОЕ виявляються у разі дебюту захворювання після 35 років, а СРБ - у чоловіків з початком СпА у віці 23-35 років. Інших відмінностей залежно від віку, в якому почалось захворювання, немає.

3. Для хворих з периферичною формою СпА порівняно з аксіальною характерні вища активність захворювання (за тривалістю ранкової скутості, СРБ та ASDAS-ШОЕ), менша вираженість активних і хронічних змін в СІС за даними МРТ, у них частіше застосовують глюкокортикоїди.

4. У хворих зі СпА традиційні маркери запалення ШОЕ та СРБ корелюють з індексами активності (BASDAI, ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ) та функціональних порушень (BASFI), усі клінічні індекси достовірно корелюють між собою, існує достовірна слабка залежність між активними та хронічними МРТ-змiнами в СІС, але клініко-лабораторні показники не корелюють ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

5. Сироваткові рівні Dkk-1, TGF- β 1 та склеростину, але не WNT3, достовірно нижчі у хворих зі СпА порівняно зі здоровими особами (відповідно

в 2,3, 1,6 та 1,4 рази), що може відображати активацію формування нової кісткової тканини та одночасний розвиток остеопорозу/остеопенії.

6. Імунобіохімічні маркери кісткового метаболізму достовірно корелюють між собою (позитивно - Dkk-1 з TGF- β 1 та склеростином, негативно - WNT3 зі склеростином), Dkk-1 позитивно корелює з СРБ та негативно – з хронічними МРТ-змінами в СІС (Датський рахунок), а склеростин має негативний кореляційний зв'язок із рахунком активних запальних змін в СІС SPARCC, що назагал свідчить про здатність Dkk-1 та склеростину краще порівняно з TGF- β 1 та WNT3 відображати процеси кісткової трансформації при СпА.

7. Серед імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації діагностичне значення має тільки сироватковий рівень Dkk-1: при його величинах $\leq 0,88$ пмоль/л з високою ймовірністю (специфічність - 78,9%, чутливість - 86,7%) може бути встановлено діагноз СпА.

8. Ефективність медикаментозного лікування СпА не залежить ні від клініко-демографічних, ні від вихідних лабораторно-інструментальних показників, за винятком індексу ASDAS-СРБ: при його величинах $>1,45$ з високою чутливістю (80%) та специфічністю (83,3%) передбачається значуща позитивна відповідь на медикаментозне лікування.

Практичні рекомендації

1. В діагностичному процесі за підозри на СпА слід враховувати статеві та вікові особливості захворювання, зокрема – вищу частоту аксіальної форми та підвищення СРБ у чоловіків, вищий ступінь активності захворювання при периферичній формі СпА, вищу частоту периферичної форми захворювання та ступеня підвищення ШОЕ у разі дебюту захворювання після 35 років.

2. У зв'язку з вищою активністю системного запального процесу у хворих із периферичною формою СпА слід проводити інтенсивнішу, порівняно з хворими з центральною формою, протизапальну терапію, включаючи застосування глюкокортикоїдів.

3. З метою об'єктивізації вираженості змін у хребті у хворих зі СПА необхідно проводити МРТ-дослідження СІС, оскільки клініко-лабораторні показники не корелюють ні з активними запальними, ні з хронічними змінами в СІС.

4. Для діагностики СПА в якості додаткового діагностичного методу можна використовувати визначення рівня Dkk-1 в сироватці крові: його значення $\leq 0,88$ пмоль/л з високою вірогідністю свідчать на користь СПА (специфічність - 78,9%, чутливість - 86,7%).

5. Позитивну відповідь на стандартне медикаментозне лікування СПА можна передбачити за вихідними значеннями ASDAS-СРБ: при його величинах $> 1,45$ ефективність лікування прогнозується з чутливістю 80%, специфічністю – 83,3%.

Ключові слова: спондилоартрит, магнітно-резонансна томографія, сакроіліальні сполучення, TGF- β 1, WNT3, склеростин, Dkk-1.

Наукові праці, в яких опубліковані результати дисертації:

1. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2017) Взаємозв'язок між клініко-лабораторною активністю та запальними змінами в сакроілеальних сполученнях за даними магнітно-резонансної томографії у хворих з аксіальною та периферичною формами спондилоартриту. Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України, 24, с 480-495.

2. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Мазанко КВ (2020) Вікові та статеві особливості спондилоартриту. Укр ревматол журн, 80(2):59-65.

3. Iaremenko O, Shynkaruk I, Fedkov D, Iaremenko K, Petelytska L (2020) Bone turnover biomarkers, disease activity, and MRI changes of sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis. Rheumatol Int 40 (12):2057-2063.

4. Yaremenko OB, Shynkaruk YL, Fedkov DL (2017) TGF- β 1, sclerostin and dickkopf-1 serum levels and their correlation with disease activity and sacroiliitis in spondyloarthritis. International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine», Lublin, 28-29 April 2017, с 105-108.

5. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Корреляция клинических индексов с лабораторной активностью у больных с серонегативными спондилоартритами. Сборник научных трудов научно-практической конференции, посвященной 85-летию БелМАПО «Научные исследования в медицине: от теории к практике», Минск, 25 ноября 2016, с 843-846.

6. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ. Спосіб діагностики спондилоартриту. Патент України UA №143632 МПК G01N33/49, A61B8/13 № u 2020 00491; заявл. 28.01.20; опубл. 10.08.20. Бюлетень №15 від 10.08.2020.

7. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ. Спосіб діагностики спондилоартриту. Патент на винахід UA №123530 МПК G01N33/49, A61B8/13 № a 2020 00363; заявл. 22.01.20; опубл. 14.04.21. Бюлетень №15 від 14.04.2021.

8. Shynkaruk I (2015) Ankylosing spondylitis involves the sacroiliac joints and often the axial skeleton, entheses and peripheral joints. The British Society for Rheumatology Autumn Conference 2015, Birmingham, 15-16 October 2015, p 30.

9. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2015) Рівень С-реактивного білка та інтегральний індекс активності захворювання у хворих з серонегативними спондилоартритами. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання медичної теорії та практики», Дніпропетровськ, 11-12 грудня 2015, с 97-99.

10. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Кореляція інтегральних індексів активності захворювання та швидкості осідання

еритроцитів у хворих із серонегативними спондилоартритами. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття», Київ, 5-6 лютого 2016, с 106-108.

11. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Кореляція інтегральних індексів активності захворювання та рівня С-реактивного білка у хворих із серонегативними спондилоартритами. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук», Дніпропетровськ, 12-13 лютого 2016, с 114-116.

12. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Взаємозв'язок рівня С-реактивного білка та функціонального статусу хворих із серонегативними спондилоартритами. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя», Львів, 25-26 березня 2016, с 69-71.

13. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D (2016) Relationship between disease activity and MRI inflammatory changes in patients with spondyloarthritis. *Боль. Суставы. Позвоночник* 1 (21):84.

14. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D (2016) Disease activity and inflammatory MRI lesions in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 75(2):1140.

15. Яременко ОБ, Федьков ДЛ, Шинькарук ЮЛ (2016) Клініко-лабораторно-інструментальні кореляції при аксіальному та периферичному спондилоартритах. 7-ий Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації», Український науково-медичний молодіжний журнал 2(94):44.

16. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2016) Характеристика хворих зі спондилоартритами за основними демографічними, анамнестичними, клінічними та рентгенологічними

показниками залежно від форми захворювання. Збірник тез II Міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Івано-Франківськ – Яремче, 6-7 жовтня 2016, с 292.

17. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2016) Взаємозв'язок між клініко-лабораторними показниками та хронічними змінами на МРТ у хворих зі спондилоартритами. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє», Харків, 4 листопада 2016, с 251.

18. Яремчук ПО, Федьков ДЛ, Шинькарук ЮЛ (2017) Візуалізуючі методи досліджень у хворих зі спондилоартритом. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика ХХІ століття», Київ, 3-4 лютого 2017, с 76-78.

19. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2017) Взаємозв'язок сироваткового рівня склеростину з клініко-лабораторними та інструментальними показниками активності у хворих зі спондилоартритами. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього», Київ, 31 березня – 1 квітня 2017, с 112-114.

20. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2017) Сироватковий рівень Dickkopf-1 та його зв'язок з активністю захворювання і запальними змінами на МРТ у хворих зі спондилоартритами. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання», Дніпро, 7-8 квітня 2017, с 94-96.

21. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2017) Біомаркери запалення та осифікації у хворих зі спондилоартритами: асоціація з

активністю захворювання. VII Національний конгрес ревматологів України, Укр ревматол журн, Київ, 18-20 жовтня 2017, 3(69):85-86.

22. Дідик ОК, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2017) Вплив фізичного навантаження на рівень кальпротектину у хворих з анкілозивним спондилітом та дорентгенологічним аксіальним спондилоартритом. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень», Одеса, 20-21 жовтня 2017, с 39-40.

23. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2017) Рівень маркера осифікації та репарації тканин залежно від клініко-інструментальних показників активності спондилоартриту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність», Харків, 3 листопада 2017, с 188.

24. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D, Iaremenko K (2017) Relationship of sclerostin and dickkopf-1 serum levels with disease activity and inflammatory MRI lesions in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76(2):925.

25. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2018) Подвійна рентгенівська денситометрія у хворих зі спондилоартритом: кореляція зі змінами в сакроіліальних суглобах та активністю захворювання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики», Харків, 20 квітня 2018, с 261.

26. Mazanko K, Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D (2018) Results of dual energy X-ray absorptiometry in patients with spondyloarthritis: correlation with disease duration, changes in sacroiliac joints on magnetic resonance imaging and disease activity. Abstract book «Antwerp Medical Student's Congress», Antwerp, 11-15 September 2018, p 30.

27. Iaremenko O, Shynkaruk I, Fedkov D, Mazanko K (2019) Correlation of DXA with disease duration, changes in sacroiliac joints on magnetic resonance imaging, disease activity and serum levels of sclerostin and dickkopf-1 in patients with spondyloarthritis. World Congress on Osteoporosis Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Paris, 4-7 April 2019, Osteoporos Int 30(2):357.
28. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D, Iaremenko K (2019) Dickkopf-1 serum levels and their correlation with active and chronic MRI-changes of sacroiliac joints and clinical indices in patients with spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 78(2):488-489.
29. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D, Iaremenko K, Mazanko K (2020) Serum levels of transforming growth factor beta1 and sclerostin and their correlations with MRI and laboratory findings in patients with spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 79(1):1652.
30. Яременко ОБ, Кононенко ЮЛ, Мазанко КВ, Федьков ДЛ (2021) Можливості прогнозування відповіді на лікування хворих на спондилоартрит за клініко-лабораторними показниками. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика ХХІ століття», Київ, 5-6 лютого 2021, с 77-81.

ANNOTATION

Kononenko I. Clinical, diagnostic and prognostic value of markers of inflammation and ossification in patients with spondyloarthritis. – Qualification study on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Healthcare» in the specialty 222 «Medicine» - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2021.

Annotation content

This dissertation is devoted to the diagnosis and treatment of spondyloarthritis (SpA). The average time from the onset of the first symptoms to the diagnosis of SpA is 6.5 years for men and 8.8 years for women [1]. The reasons for this delay are complex. Despite the typical clinical signs of SpA, sometimes the diagnosis at an early stage of the disease remains quite difficult even for a qualified rheumatologist because less than half of patients with SpA have changes in traditional laboratory markers of systemic inflammation (C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)). Also CRP and ESR do not always correlate with activity and prognosis. Diagnostically significant radiological changes in the spine and sacroiliac joints (SIJ) are revealed late - only a few years after the onset of the disease, and magnetic resonance imaging (MRI) may not be used in all patients as it often visualizes insufficiently specific changes. In this regard, it is promising and relevant to identify markers of inflammation of bone tissue and ossification, which could help in diagnosing of SpA at the beginning of the disease and would have an advantage over standard laboratory markers of inflammation (CRP and ESR) and instrumental methods in reflecting of inflammation in bone and joints of the spine.

Difficulties in the early diagnosing of SpA, a wide range of clinical manifestations, insufficient effectiveness in assessing of disease activity, low informativeness of traditional laboratory parameters, lack of specific laboratory changes and methods for predicting response to treatment prompted this study.

The aim of this study is to improve the diagnosis and predict the response to treatment in patients with SpA, based on a comprehensive study of clinical indicators, integrated indices, inflammatory and chronic changes in SIJ according to MRI, traditional and immunobiochemical laboratory markers of inflammation and ossification (TGF- β 1, sclerostin, Dkk-1 and WNT3).

Objectives of the study:

1. To review the features of clinical manifestations, the results of laboratory and instrumental examinations depend on sex and age in patients with axial and peripheral forms of SpA.
2. To analyze the relationship between traditional laboratory markers of inflammation, indices of disease activity and functional status, active and chronic changes in the SIJ according to MRI in patients with SpA.
3. To measure the serum levels of immunobiochemical markers of inflammation and ossification (TGF- β 1, sclerostin, Dkk-1 and WNT3), to determine their relationship with clinical, laboratory and MRI signs of active and chronic changes in the SIJ in patients with SpA.
4. To determine the diagnostic value of immunobiochemical markers of inflammation and ossification in SpA patients.
5. To evaluate the dependence of the effectiveness of drug treatment of SpA on the clinical, laboratory, instrumental indicators and on the level of immunobiochemical markers of inflammation.

The study included the following stages: screening (recruitment period) and post-treatment visit. At the time of initial treatment, clinical and laboratory parameters and serum levels of TGF- β 1, sclerostin, Dkk-1 and WNT3 in 102 patients (67 men and 35 women between ages 20 to 74) and MRI of SIJ in 67 patients (40 men and 27 women between ages 20 to 63) were analyzed. 44 patients completed a treatment course and had a secondary visit to monitor its effectiveness, 15 patients re-performed SIJ MRI. To obtain the normative values of laboratory markers of inflammation and ossification, 15 healthy volunteers of the appropriate age and sex were examined.

The design of the study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and on Research Ethics at the Bogomolets National Medical University. Such research methods were used as: general clinical (collection of complaints, anamnesis of the disease, evaluation of disease duration, of morning stiffness duration (min), assessment of joint status and extra-articular manifestations), questionnaires (BASDAI (cm) and BASFI (cm) questionnaires), laboratory (ESR (mm/h), CRP (mg/l), HLA-B27, TGF- β 1 (pmol/l), WNT3 (ng/ml), sclerostin (pmol/l) and Dkk-1 (pmol/l)), calculation of integrated indices (ASDAS-CRP, ASDAS-ESR), instrumental (radiography, SIJ MRI with the calculation of the index of active changes - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) and chronic changes - Danish score), statistical analysis. Ranges of possible values of questionnaires and calculated indicators: BASDAI - from 0 to 10 cm (inflammatory activity is considered high at BASDAI \geq 4), BASFI - from 0 to 10 cm (functional disturbances are considered expressed at BASFI \geq 4), ASDAS-CRP and ASDAS- ESR: <1.3 - low degree of activity and inactive SpA, \geq 1.3, but <2.1 - moderate, from 2.1 to 3.5 - high, > 3.5 - very high degree of activity; SPARCC - from 0 to 72, Danish score - from 0 to 48.

In the general cohort of patients with SpA there was on average high activity of the disease according to BASDAI (4.53 ± 1.86), CRP (20.9 ± 31.5), ASDAS-CRP (3.07 ± 1.07), ASDAS-ESR (3.00 ± 0.96). These indicators better reflected the degree of clinical activity compared with ESR (27.1 ± 22.1), the changes of which were less expressed. According to MRI, patients had a fairly high rate of both active (SPARCC index 22.5 ± 11.9) and chronic (Danish score 20.1 ± 9.4) changes in the SIJ. The average level of functional disorders, estimated by BASFI, was relatively low (3.17 ± 2.29).

During the study of age and sex characteristics of SpA, it was found that patients with the onset of SpA under the age of 35, especially women, were more likely to have a peripheral form of the disease, while more than half of patients of both sexes with the onset of SpA in older age had a central form. The lowest level of laboratory markers of inflammation was observed in patients with the onset of

SpA before the age of 23, with the highest ESR in the case of the onset of the disease after 35 years, and CRP - in men with the onset of SpA at the age of 23-35 years. Radiographic progression of sacroiliitis occurred more slowly in patients with the onset of SpA under the age of 23 years. There were no significant differences in HLA-B27 status, frequency of extra-articular manifestations, values of activity indices, functional disorders, severity of inflammatory and chronic changes in SIJ according to MRI data depending on sex and the age of disease onset. Men and women did not differ in the age which the SpA began at.

The results of the study of differences in clinical, laboratory and instrumental parameters in patients with axial and peripheral forms of SpA showed that the average duration of morning stiffness was significantly higher in patients with peripheral form (51.0 ± 33.04 vs. 38.3 ± 29.6 central, $p < 0.05$). Patients with central and peripheral forms of SpA did not differ in the degree of disease activity determined according to the clinical classification adopted in Ukraine. Glucocorticoids (GC) were more often taken by patients with peripheral joint damage (48.4% compared with 20% with axial form, $p < 0.05$). Indicators of activity of CRP and ASDAS-ESR were significantly higher in patients with peripheral SpA ($26,1 \pm 37,6$ vs. $12,8 \pm 15,8$ with central, $p < 0.04$, and 3.16 ± 1.01 vs. 2.76 ± 0.82 respectively, $p < 0.04$) but the levels of ESR and ASDAS-CRP in these two categories of patients were comparable. Patients with axial SpA had higher indices of active (SPARCC index 26.6 ± 12.7 vs. 19.6 ± 9.81 in patients with peripheral SpA, $p < 0.002$) and chronic (Danish score 23.7 ± 9.64 vs. 17.8 ± 7.72 with peripheral form, $p < 0.0009$) changes in the SIJ according to MRI. The results indicate that patients with peripheral SpA generally have higher activity of the systemic inflammatory process according to traditional indicators (duration of morning stiffness, serum CRP and ASDAS-ESR), which necessitates more active systemic anti-inflammatory therapy, including the GC, compared with patients with the central form.

The results of study of the relationship between clinical and laboratory parameters and with active and chronic changes in the SIJ according to MRI in patients with SpA showed that all clinical indices correlated with the levels of ESR

and CRP ($r=0.225-0.773$, $p < 0.05$), ESR with CRP ($r=0.589$, $p < 0.01$), BASDAI activity index with BASFI functional impairment index ($r=0.540$, $p < 0.01$), integrated ASDAS-CRP and ASDAS-ESR indices ($r=0.763$, $p < 0.01$), all clinical indices significantly correlated with each other: ASDAS-CRP and ASDAS-ESR with BASDAI and BASFI ($r=0.557-0.670$, $p < 0.01$), active and chronic changes in SIJ with each other ($r=0.294$, $p < 0.05$). Clinical and laboratory indicators had no reliable relationship with either the SPARCC index or the Danish score.

The analysis of serum levels of immunobiochemical markers of bone metabolism at the time of initial treatment demonstrated that patients with SpA in general showed significantly lower levels of Dkk-1 (45.5 ± 36.5 vs. 106.8 ± 34.2 , $p < 0.0001$), TGF- β 1 (285.3 ± 186.9 vs. 443.2 ± 84.3 , $p=0.0017$) and sclerostin (21.7 ± 13.5 vs. 31.2 ± 10.5 , $p < 0.0001$) compared with the control group. There was no significant difference in the level of WNT3 in SpA patients and healthy individuals ($p=0.1170$).

While determining the relationships between biomarkers and clinical and laboratory parameters, a correlation between Dkk-1 and CRP was detected ($r=0.218$, $p = 0.029$). There were no other correlations between disease activity, BASFI, and biomarkers. Significant correlations between ossification and inflammation markers were observed: a positive correlation of Dkk-1 with TGF- β 1 and sclerostin, and a negative correlation of WNT3 with sclerostin. Similar results were obtained in two other studies that found a positive correlation between sclerostin and Dkk-1 [2].

The analysis of correlation dependencies between biomarkers and indicators of inflammatory and chronic changes in SIJ according to MRI revealed a negative correlation of Dkk-1 with chronic changes in SIJ ($r=-0.293$, $p=0.018$) and a negative correlation between sclerostin and active inflammatory changes in SIJ ($r=-0.266$, $p=0.030$) were revealed. A recent study of the relationship between Dkk-1 levels and MRI changes in the spine and SIJ found that Dkk-1 correlated with bone marrow edema but did not correlate with active changes in SIJ [3]. TGF- β 1 and WNT3 had no significant association with either the SPARCC index or the Danish score.

While studying the diagnostic significance of biomarkers of bone metabolism, it was found that only the serum level of the inhibitor of osteoblastogenesis - Dkk-1 shows good resolution in patients with SpA and healthy individuals. It was found that the threshold value of the level of Dkk-1 ≤ 0.88 pmol/l with a high probability indicates presence of SpA in a patient (specificity – 78.9% and sensitivity – 86.7%). The advantages of the proposed method of diagnosing SpA are the ability to diagnose HLA-B27-negative patients and patients who can not perform MRI due to contraindications (the presence of electronic medical devices in the body, metal elements etc.) or when MRI visualizes in the SIJ unconvincing, diagnostically insignificant changes.

At the first visit, patients were prescribed clinically substantiated therapy, which may include synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARD: methotrexate, sulfasalazine or leflunomide), immunobiological therapy (IBT: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab). Subsequently, patients took nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as needed, other drugs - according to the instructions on a regular basis.

44 patients, who fully complied with the doctor's recommendations, came for a re-visit to evaluate the effectiveness of the treatment (168.7 ± 12.0 days). The efficacy of therapy was assessed by the dynamics of the ASDAS-CRP index: a decrease of ≥ 1.1 indicated a clinically significant improvement. Patients with SpA were divided into two groups: "responders" - 20 people, and "non-responders" - 24 people. The groups of "responders" and "non-responders" did not differ in the main demographic, anamnestic indicators and components of the diagnosis. One can only note a predominance of men (80% compared to 20% of women, $p=0.03$) in the group of "responders", while in the alternative group the number of male and female patients was the same (50%). A treatment difference was also present in patients who received IBT: 30% by "responders" vs. 4.2% among "non-responders" ($p=0.021$). Before treatment only the ASDAS-CRP index was probably higher (by 25.7%) in the group of "responders" compared to the group of "non-responders". The results of the analysis of changes in the main clinical, laboratory and

instrumental indicators indicate a probable decrease in all analyzed indicators in the group of "responders": ESR decreased in 3.7 times, the level of CRP - in 7.4, BASDAI - in 2.6, ASDAS-CRP - in 2.9, ASDAS-ESR – 2.3, BASFI – 1.7, SPARCC – 1.4 times. In the group of patients who did not respond to treatment, none of these indicators changed.

At the beginning of the study, there were no significant differences in serum levels of markers of bone metabolism between groups. After the treatment there was a significant increase in the level of Dkk-1 among "responders" and "non-responders": from 46.7 ± 34.1 to 84.8 ± 44 and from 37.5 ± 31.2 to 77.4 ± 34.6 respectively.

According to the results of multivariate regression analysis, it was found that among all demographic, clinical, laboratory and instrumental indicators, the only independent predictor of treatment response was the ASDAS-CRP index, the higher values of which indicate a higher chance of a positive therapeutic effect. When applying ROC-analysis and constructing a characteristic curve for the values of the ASDAS-CRP index, a very good prognostic ability of this model according to the expert scale for AUC values (0.81 ± 0.07 , $p < 0.0001$) was revealed: initial values of ASDAS-CRP > 1.45 with high sensitivity (80%) and specificity (83.3%) allow to predict significant improvement after the treatment in patients with SpA.

Scientific novelty of the obtained results

Updated data about clinical, laboratory and instrumental features of SpA in the Ukrainian contingent of patients depending on age, sex and form of SpA were determined, the relationship between traditional laboratory markers of inflammation, activity indices, functional status and changes in SIJ according to MRI was identified.

It was proved for the first time that changes in clinical and laboratory parameters in patients with SpA do not correlate with either active or chronic changes in the SIJ according to MRI.

The clinical, diagnostic and prognostic value of immunobiochemical markers of inflammation and ossification (TGF- β 1, WNT3, sclerostin and Dkk-1) in patients

with SpA was studied for the first time in a comprehensive manner, including their relationship with traditional laboratory markers of inflammation, with integrated indices, inflammatory and chronic changes in SIJ due to MRI data and features of the clinical course of the disease.

For the first time, the diagnostic value of changes in serum Dkk-1 levels in patients with SpA and the ability to predict the response to treatment from baseline ASDAS-CRP were demonstrated.

The practical significance of the study

The differences in the frequency of axial and peripheral forms of SpA, levels of CRP in men and women, levels of laboratory markers of inflammation depending on the age at which the disease debuted, were identified, the stage of activity in peripheral and axial forms of SpA can be used to diagnose and determine treatment tactics in patients with SpA.

The lack of correlation between clinical and laboratory parameters and active or chronic changes in SIJ according to MRI in patients with SpA justifies the need for SIJ MRI regardless of clinical and laboratory data in order to objectify the severity of inflammatory changes in bone tissue and evaluate the treatment effectiveness.

In individuals who were HLA-B27 negative and/or did not have diagnostically significant changes in the SIJ according to radiological methods, the diagnosis of SpA can be established by determining the serum level of Dkk-1 $\leq 0.88 \pm 0.05$ pmol/l (patent of Ukraine UA №143632 IPC G01N33/49, A61V8/13 № u 2020 00491; invention UA №123530 МПК G01N33/49, A61B8/13 № a 2020 00363).

It was demonstrated that a positive response to treatment of patients with SpA according to existing protocols can be predicted by the values of the ASDAS-CRP index >1.45 .

Implementation of research results in practice. The results of scientific research presented in the dissertation were implemented into the educational process (used in lectures and practical classes with students at the Department of Internal Medicine №3 of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health

of Ukraine), in the practice at the Department of Rheumatology, Kyiv City Clinical Hospital №3.

Approbation of dissertation materials. The main theoretical and practical points of the dissertation research were reported and discussed at the annual congress of the British Society of Rheumatologists BSR (Birmingham, 2015), at the II International Symposium "Musculoskeletal Diseases and Age" (Lviv, 2016), at the VII International Medical Forum "Innovations in Medicine - Health of the Nation", V Anniversary International Medical Congress "Implementation of modern achievements in medical science in the practice of healthcare in Ukraine" (Kiev, 2016), at the VIII International Medical Forum "Innovations in Medicine - Health of the Nation", Scientific and Practical Conference "Transfer of New Medical and Dental Technologies to Healthcare of Ukraine" (Kyiv, 2017), at the VII National Congress of Rheumatologists of Ukraine (Kyiv, 2017), at the annual European Congress of Rheumatologists EULAR (Madrid, 2017 and 2019), at the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases ESCEO (Paris, 2019), Scientific and Practical Conference "Comorbidity in rheumatology: features of diagnosis and treatment" (2021).

The dissertation was hold at the interdepartmental meeting at the Departments of Internal Medicine №3 of Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (17.05.2021, protocol №43).

Publications. Based on the dissertation, 30 scientific works were published, three articles of which in professional periodicals, including two - in editions included in the list of scientific professional editions of Ukraine, the publication in which is among the main publications on the topic of the dissertation, one in foreign journal that is included in the list of the international database SCOPUS (group Q2 by SCImago), as well as a section in a foreign monograph, a section in a foreign collection of scientific papers, a patent of Ukraine for a utility model, an invention, 23 publications in collections of abstracts and materials of foreign and domestic congresses and scientific and practical conferences.

Connection of work with scientific programs, plans, topics. The study was performed in accordance with the planned comprehensive research topics of the Department of Internal Medicine №3 of Bogomolets National Medical University “Improvement of diagnosis, prognosis and treatment of systemic rheumatic diseases based on the study of the pathogenetic role of immunobiochemical markers of inflammation and lesions of the vascular wall” (by state order, state registration №0115U000909) and “Features of the course and treatment of immune-mediated inflammatory diseases depending on endogenous developmental factors” (state registration №0117U002675). The author was a co-performer of a fragment of these works.

Conclusions

The dissertation presents a theoretical generalization and solves the scientific and practical problem of rheumatology - determination of clinical, laboratory and instrumental features of SpA depending on age, sex and form of disease, establishing the relationship between traditional laboratory markers of inflammation, indices of disease activity, functional status with active and chronic changes in SIJ according to MRI, and the levels of immunobiochemical markers of inflammation and ossification, on this basis the diagnosis of SpA and prediction of response to treatment was improved.

1. The axial form of SpA is observed more often in men than in women (the ratio of the frequency of the axial to the peripheral form in men is 1:1.2, in women - 1:2.5) and there are higher (2.6 times) values of CRP, meanwhile there are no significant differences depending on gender in age of onset of the disease, HLA-B27-status, frequency of extraarticular manifestations, ESR values, indices of activity and functional disorders, the severity of MRI changes in the SIJ.

2. Patients of both sexes with the onset of SpA under the age of 23 have the lowest level of laboratory markers of inflammation and slower radiological progression of sacroiliitis; at the onset of SpA under the age of 35, the peripheral form of the disease is more common, while in the elderly - axial; the highest ESR rates are found in the case of the onset of the disease after 35 years, and CRP - in

men with the onset of SpA at the age of 23-35 years. There are no other differences depending on the age at which the disease began.

3. Patients with a peripheral form of SpA are characterized by higher disease activity (by the duration of morning stiffness, CRP and ASDAS-ESR) and less pronounced MRI changes in SIJ, comparison with axial, they also more often use glucocorticoids.

4. In patients with SpA, traditional markers of inflammation (ESR and CRP) correlate with activity indices (BASDAI, ASDAS-CRP and ASDAS-ESR) and functional disorders (BASFI), all clinical indices significantly correlate with each other, there is a significant weak relationship between active and chronic MRI changes in the SIJ, but clinical and laboratory parameters do not correlate with either the SPARCC index or the Danish score.

5. Serum levels of Dkk-1, TGF- β 1 and sclerostin, but not WNT3, were significantly lower in patients with SpA, compared to healthy individuals (2.3, 1.6 and 1.4 times, respectively), which may reflect the activation of new bone formation and the simultaneous development of osteoporosis/osteopenia.

6. Immunobiochemical markers of bone metabolism significantly correlate with each other (positively - Dkk-1 with TGF- β 1 and sclerostin, negatively - WNT3 with sclerostin), Dkk-1 positively correlates with CRP and negatively - with chronic MRI changes in SIJ), and sclerostin has a negative correlation with the active inflammatory changes in SIJ according to SPARCC, which generally indicates the ability of Dkk-1 and sclerostin (better than TGF- β 1 and WNT3) to reflect the processes of bone transformation in SpA.

7. Among immunobiochemical markers of inflammation and ossification, only serum Dkk-1 has diagnostic value: if its level is 0.88 pmol/l, with a high probability (specificity – 78.9%, sensitivity – 86.7%) the diagnosis of SpA can be established.

8. The effectiveness of drug treatment of SpA does not depend on either clinical, demographic or baseline laboratory and instrumental parameters, except for

the index ASDAS-CRP: if its level is over 1.45, a significant positive response to drug treatment with high sensitivity (80%) and specificity (83.3%) may be predicted.

Practical recommendations

1. In the diagnostic process for suspected SpA one should take into account gender and age characteristics of the disease, in particular - higher frequency of axial form and increased CRP in men, higher stage of activity in the peripheral form of SpA, higher frequency of peripheral form of the disease and the level of ESR in the case of disease onset after 35 years.

2. Due to the higher activity of the systemic inflammatory process in patients with peripheral form of SpA the anti-inflammatory treatment should be more intensive, compared to patients with central form, including the use of glucocorticoids.

3. In order to objectify the severity of changes in the spine in patients with SpA, it is necessary to conduct MRI of SIJ, as clinical and laboratory parameters do not correlate with either active inflammatory or chronic changes in SIJ.

4. To diagnose SpA as an additional diagnostic method, you can use the determination of the serum level of Dkk-1: if its level is 0.88 pmol/l, with a high probability (specificity – 78.9%, sensitivity – 86.7%) the diagnosis of SpA can be made.

5. A positive response to standard drug treatment of SpA can be predicted depending on the initial values of ASDAS-CRP: if its level is over 1.45, a significant positive response to drug treatment with high sensitivity (80%) and specificity (83.3%) may be predicted.

Key words: spondyloarthritis, magnetic resonance imaging, sacroiliac joints, TGF- β 1, WNT3, sclerostin, Dkk-1.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	35
ВСТУП.....	38
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	48
1.1.Номенклатура і класифікація спондилоартритів.....	48
1.2.Етіопатогенез спондилоартриту. Маркери кісткового метаболізму	54
1.3.Епідеміологія та смертність хворих зі спондилоартритом.....	58
1.4.Клінічна, лабораторна та інструментальна характеристика хворих зі спондилоартритом.....	62
1.5.Оцінка активності та підходи до лікування спондилоартриту.....	66
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1.Критерії включення хворих у дослідження	72
2.2.Клінічна характеристика обстежених хворих.....	73
2.3.Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	76
2.4.Методи моніторингу хворих, обробка результатів.....	80
РОЗДІЛ 3 ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ У ХВОРИХ НА СПОНДИЛОАРТРИТ.....	82

3.1.Клініко-лабораторна та інструментальна характеристика загального контингенту хворих зі спондилоартритом	82
3.2.Вікові та статеві особливості спондилоартриту.....	84
3.3.Відмінності у клініко-лабораторних та інструментальних проявах у хворих з аксіальною та периферичною формами спондилоартриту.....	87
РОЗДІЛ 4 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ЛАБОРАТОРНИМИ МАРКЕРАМИ ЗАПАЛЕННЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАТУСОМ ТА ЗМІНАМИ В САКРОІЛІАЛЬНИХ СПОЛУЧЕННЯХ ЗА ДАНИМИ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ У ХВОРИХ ЗІ СПОНДИЛОАРТРИТОМ.....	92
РОЗДІЛ 5 ЗМІНИ РІВНЯ ІМУНОБІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ОСИФІКАЦІЇ У ХВОРИХ ЗІ СПОНДИЛОАРТРИТОМ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	98
5.1.Зміни рівня маркерів осифікації та запалення у хворих зі спондилоартритом порівняно з групою контролю.....	98
5.2.Відмінності сироваткових рівнів імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації залежно від статі хворих, форми захворювання та віку дебюту спондилоартриту	100

5.3.Взаємозв'язки імунобіохімічних маркерів кісткового метаболізму з клініко-лабораторними показниками у хворих зі спондилоартритом.....	102
5.4.Кореляційні зв'язки біомаркерів з активними та хронічними змінами в сакроіліальних сполученнях за даними магнітно-резонансної томографії у хворих зі спондилоартритом.....	104
5.5.Діагностичне значення імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації у хворих зі спондилоартритом.....	105
РОЗДІЛ 6 ЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ СПОНДИЛОАРТРИТУ ВІД ВИХІДНОГО РІВНЯ КЛІНІЧНИХ І ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ.....	111
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	120
ВИСНОВКИ.....	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	129
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	130

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АС – аксіальний спондилоартрит

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВШ – відношення шансів

ГК – глюкокортикоїди

ДІ – довірчий інтервал

ЗЗК – запальне захворювання кишківника

ІБТ – імунобіологічна терапія

ІЛ – інтерлейкін

ІФН – інтерферон

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НВК – неспецифічний виразковий коліт

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

НВК – неспецифічний виразковий коліт

ОФЕКТ - однофотонна емісійна комп'ютерна томографія

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ПсА – псоріатичний артрит

РеА – реактивний артрит

РА – ревматоїдний артрит

РФ – ревматоїдний фактор

СІС – сакроіліальні суглоби

СпА – спондилоартрит

СРБ – С-реактивний білок

сХМПРП – синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати

УЗД - ультразвукове дослідження

ФНП – фактор некрозу пухлин

ФНС – функціональна недостатність суглобів

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ACR (American College of Rheumatology) – Американська колегія ревматологів

ARA (American Rheumatism Association) – Американська асоціація ревматизму

ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) – робоча група з оцінки спондилоартриту

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – інтегральний індекс активності спондилоартриту

AUC (Area Under Curve) – площа під кривою

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батський індекс активності захворювання спондилоартритом

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – Батський функціональний індекс спондилоартриту

BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) – Батський метрологічний індекс спондилоартриту

BMP (bone morphogenetic proteins) – кістковий морфогенетичний білок

CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) – Рада міжнародних організацій медичних наук

DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) – подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія

Dkk-1 – Dickkopf-споріднений протеїн 1

ESSG (European Spondyloarthritis Study Group criteria) – Європейська група з вивчення спондилоартропатій

EULAR (European League Against Rheumatism) – Європейська протиревматична ліга

HLA-B27 (human leukocyte antigen B27) – людський лейкоцитарний антиген B27

KIR3DL2 (killer-cell immunoglobulin-like receptor 3DL2) – мембранний білок сімейства імуноглобуліноподібних клітин-кілерів

MHC (Major Histocompatibility Complex) – головний комплекс гістосумісності

mSASSS (Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score) – модифікований індекс рентгенологічної прогресії спондилоартриту

SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) – індекс активних змін сакроіліальних суглобів

MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – Маастрихтський індекс ентезитів для спондилоартриту

OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) – оцінка результатів в ревматології

ROC (Receiver Operator Characteristic) – аналіз помилок

SAA (Spondylitis Association of America) – Асоціації спондиліту Америки

STIR (Short Tau Inversion Recovery) – інверсія-відновлення з коротким часом релаксації, режим магнітно-резонансної томографії

TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1) – член сімейства поліпептидного трансформуючого фактора росту β з родини цитокінів

UPR (unfolded protein response) – розгорнута реакція на білок

ВСТУП

Актуальність теми.

Спондилоартрити (СпА) – група хронічних запальних артропатій з ураженням хребта та широким спектром суглобових і позасуглобових проявів. Згідно сучасних рекомендацій міжнародної групи експертів ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) СпА розділяють на центральну [4] та периферичну форми [5]. Центральна форма СпА, або аксіальний спондилоартрит (АС), характеризується переважним ураженням сакроіліальних суглобів (СІС) і хребта з формуванням синдесмофітів та наступним анкілозуванням хребта. Периферичною вважають форму СпА з ураженням хребта та периферичних суглобів. Згідно останніх даних поширеність СпА коливалася від 0,5 до 1,9% [6]. Захворюваність на СпА складає від 9 до 30 на 10 000 населення [7]. Середній термін від часу виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу СпА складає 6,5 років для чоловіків та 8,8 років для жінок [1].

Абсолютно специфічних для СпА лабораторних змін не існує. Традиційними маркерами є С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та антиген HLA-B27 (human leukocyte antigen B27). Незважаючи на те, що близько 90% хворих зі СпА є HLA-B27-позитивними [8], негативність за цим антигеном не виключає можливий діагноз СпА. Підвищення СРБ та ШОЕ виявляються менше, ніж у половини хворих зі СпА [9-13] і вони не завжди корелюють з активністю та прогнозом захворювання [14].

Для оцінки активності захворювання та функціонального статусу використовують суб'єктивні індекси BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) та BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). З метою врахування і клінічних, і лабораторних показників активності СпА групою ASAS було розроблений комплексний індекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), який включає рівень СРБ або ШОЕ. Переважна більшість досліджень підтверджує існування кореляційного зв'язку між рівнем СРБ та

ступенем функціональних порушень за BASFI [15]. Однак особливості співвідношення лабораторної активності та функціонального статусу у субпопуляціях хворих на СПА з та без ураження периферичних суглобів залишаються остаточно не з'ясованими.

Однією з найбільш ранніх та постійних ознак СПА є сакроіліїт, діагноз якого встановлюється на основі інструментальних методів дослідження: ознаки активного запалення на магнітно-резонансній томографії (МРТ) (достовірний набряк кісткового мозку/остейт) чи рентгенологічно підтверджений сакроіліїт (згідно модифікованим Нью-Йоркським діагностичним критеріям) [16]. Згідно рекомендацій ASAS в 2009 році було опубліковано ASAS/OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) рекомендації з МРТ діагностики сакроіліїту для підтвердження АС [17]. Активні запальні зміни СІС візуалізуються на МРТ в режимах з пригніченням сигналу від жирової тканини, такими як STIR (Short Tau Inversion Recovery) та T2 Fat Sat. Їх використання дозволяє виявити накопичення рідини в тканині - набряк кісткового мозку. Згідно результатів сучасних досліджень, виконання МРТ інших відділів хребта має невелике значення, принаймні в плані діагностики [18]. Проте дані літератури щодо кореляційних зв'язків між клініко-лабораторними показниками та змінами в СІС за даними МРТ у хворих зі СПА обмежені та суперечливі: в деяких дослідженнях активні зміни в СІС за даними МРТ негативно корелюють з BASDAI та не корелюють ні з ASDAS, ні з рівнем СРБ [19], в інших – позитивно з BASDAI [20] та ASDAS [21].

Діагностично значущі рентгенологічні зміни в хребті та сакроіліїальних сполученнях виявляються пізно - лише через кілька років від початку захворювання [22], а МРТ може бути застосована не у всіх хворих і нерідко візуалізує недостатньо специфічні зміни [23]. У зв'язку з цим перспективним і актуальним можна вважати визначення маркерів запалення кісткової тканини та осифікації, які могли б ідентифікувати СПА на початку захворювання та

мали б перевагу перед стандартними лабораторними маркерами запалення (СРБ та ШОЕ) та інструментальними методами у відображенні запалення в кістках і суглобах хребта. Нещодавно виявлено переваги деяких біологічних маркерів у відображенні запалення (кальпротектин), ангиогенезу (фактор росту вазоактивного ендотелію) та ремоделюванні сполучної тканини (С2М, С3М, VIMC) перед клінічними показниками у хворих зі СпА [23], але порівняння з даними МРТ дуже обмежене. В цьому контексті патогенетично обґрунтованим виглядає вивчення діагностично-прогностичного потенціалу таких біомаркерів кісткового метаболізму, як WNT3, Dickkopf-1 (Dkk-1), склеростин та TGF- β . Wnt – це сигнальна система переважно внутрішньоклітинних комунікацій, яка регулює кістковий гомеостаз, зокрема, здатність остеобластів утворювати нову кісткову тканину при СпА [24]. Сигнальний шлях Wnt спрямовує диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин по лінії остеобластогенезу та є важливим регулятором маси кісткової тканини та функцій кісткових клітин. Цей шлях важливий в остеобластах для диференціювання, проліферації та синтезу кісткового матриксу, тоді як остеоцити використовують шлях Wnt/ β -катеніну для передачі сигналів механічного навантаження клітинам на поверхні кістки [25]. Сигнальна система Wnt регулюється двома антагоністами рецепторів: Dkk-1 (виражений головним чином остеобластами і остеоцитами) та склеростином (виражений виключно остеоцитами), які є негативними регуляторами утворення кісткової тканини шляхом зв'язування з корецепторами Wnt [26-27]. Недостатня або надмірна активність Dkk-1 або склеростину в кістці призводить до збільшення або зниження щільності кісткової тканини, відповідно [28]. Механічне навантаження остеоцитів стимулює кістковий морфогенетичний білок BMP (bone morphogenetic proteins), тоді як зниження рівня склеростину може активувати сигнальні системи BMP [25]. Це може пояснити, чому утворення нової кісткової тканини вибірково залучає ентезиси, які зазнають високого механічного навантаження. Dkk-1 - білок, який активується факторами некрозу пухлин (ФНП) і пригнічує утворення

нової кістки шляхом інгібування Wnt. Дослідження GESPIC продемонструвало, що хворі з низьким рівнем Dkk-1 є більш схильними до розвитку синдесмофітів, а його високий рівень прогнозує захист від утворення синдесмофітів у хворих зі СпА [29]. Dkk-1 та склеростин, зв'язуючись з корецептором LRP5/6 Wnt, пригнічують активність Wnt та відіграють важливу роль в ремоделюванні кістки під час прогресування захворювання [24] та, як вважають деякі автори [30], можуть використовуватись для прогнозування ризику прогресування анкілозу у хворих зі СпА. TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1) - член сімейства поліпептидного трансформуючого фактора росту β з родини цитокінів. Виявлено його локальну експресію в СІС у хворих зі СпА [31] і вплив на осифікацію та тканинну репарацію з остеонеогенезом [32-33], що пов'язані з розвитком анкілозу у хворих на СпА. Ерозивне запалення ентезисів супроводжується локальною гіперсекрецією TGF- β , який, в свою чергу, ініціює механізми загоєння і осифікації. Загострення спондиліту супроводжуються підвищенням утворення TGF- β 1, можливо, за рахунок запалення ентезисів хребта [34]. Патогенетичне та прогностичне значення цих маркерів кісткового метаболізму при СпА досліджувалось, як свідчать дані наведених вище публікацій, лише фрагментарно, в контексті зв'язку з деякими клініко-інструментальними проявами СпА, тоді як діагностичне значення та можливість прогнозування результату медикаментозного лікування СпА залишаються практично невивченими.

Складнощі ранньої діагностики СпА, широкий спектр клінічних проявів, недостатня ефективність оцінки активності захворювання, низька інформативність традиційних лабораторних показників, відсутність специфічних лабораторних змін та методів прогнозування відповіді на лікування спонукали до проведення цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалася відповідно до планових комплексних науково-дослідних тем кафедри внутрішньої медицини №3 НМУ імені О.О.

Богомольця «Удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування системних ревматичних захворювань на основі вивчення патогенетичної ролі імунобіохімічних маркерів запалення та ураження судинної стінки» (за держзамовленням, № держреєстрації 0115U000909) і «Особливості перебігу та лікування імуніопосередкованих запальних захворювань залежно від ендогенних чинників розвитку» (№ держреєстрації 0117U002675). Автор був співвиконавцем фрагменту цих робіт.

Метою дослідження є удосконалення діагностики та прогнозування відповіді на лікування у хворих зі СпА на основі комплексного вивчення клінічних показників, інтегральних індексів, запальних та хронічних змін в СІС за даними МРТ, традиційних та імунобіохімічних лабораторних маркерів запалення та осифікації (TGF- β 1, склеростин, Dkk-1 та WNT3).

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів, результати лабораторно-інструментальних обстежень залежно від статі та віку у хворих з аксіальною та периферичною формами СпА.

2. Провести аналіз взаємозв'язку між традиційними лабораторними маркерами запалення, індексами активності захворювання та функціонального статусу, активними та хронічними змінами в СІС за даними МРТ у хворих зі СпА.

3. Дослідити сироваткові рівні імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації (TGF- β 1, склеростин, Dkk-1 та WNT3), їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними та МРТ-ознаками активних і хронічних змін СІС у хворих зі СпА.

4. Визначити діагностичне значення імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації у СпА хворих.

5. Оцінити залежність ефективності медикаментозного лікування СпА від клінічних, лабораторно-інструментальних показників, рівня імунобіохімічних маркерів запалення.

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору хворих) та візит після проведеного лікування. На момент первинного звернення було проаналізовано клініко-лабораторні показники та сироваткові рівні TGF- β 1,

склеростину та Dkk-1 та WNT3 у 102 хворих (67 чоловіків та 35 жінок у віці від 20 до 74 років) та MPT C1C у 67 хворих (40 чоловіків та 27 жінок у віці від 20 до 63 років). 44 хворих завершили курс лікування та з'явилися на повторний візит для контролю його ефективності, повторно MPT C1C проведено 15 хворим. Для отримання нормативних значень лабораторних маркерів запалення та осифікації було обстежено 15 здорових добровольців відповідного віку та статі.

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу захворювання, оцінка тривалості захворювання, тривалості ранкової скруті, оцінка суглобового статусу, позасуглобових проявів захворювання), анкетування (опитувальники BASDAI (см) та BASFI (см)), лабораторні (ШОЕ (мм/год), СРБ (мг/л), HLA-B27, TGF- β 1 (пмоль/л), WNT3 (нг/мл), склеростин (пмоль/л) та Dkk-1 (пмоль/л)), розрахунок інтегральних індексів активності захворювання (ASDAS-СРБ, ASDAS-ШОЕ), інструментальні (рентгенографія, MPT C1C з розрахунком індексу активних змін – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) та хронічних змін – Датський рахунок), статистичний аналіз. Діапазони можливих значень опитувальників і розрахункових показників: BASDAI – від 0 до 10 см (запальна активність вважається високою при BASDAI \geq 4), BASFI – від 0 до 10 см (функціональні порушення вважаються вираженими при BASFI \geq 4), ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ: <1,3 – низький ступінь активності та неактивний СпА, \geq 1,3, але <2,1 – помірний, від 2,1 до 3,5 – високий, >3,5 – дуже високий ступінь активності; SPARCC – від 0 до 72, Датський рахунок – від 0 до 48.

Наукова новизна дослідження.

Доповнено дані про клініко-лабораторні та інструментальні особливості СпА в українського контингенту хворих залежно від віку, статі та форми захворювання, встановлено взаємозв'язок між традиційними лабораторними маркерами запалення, індексами активності захворювання, функціонального статусу та змінами в C1C за даними MPT.

Вперше доведено, що зміни клінічних та лабораторних показників у хворих зі СПА не корелюють ні з активними, ні з хронічними змінами в СІС за даними МРТ.

Вперше у хворих зі СПА комплексно вивчено клініко-діагностичне та прогностичне значення імунобіохімічних маркерів запалення кісткової тканини та осифікації (TGF- β 1, WNT3, склеростин та Dkk-1), включаючи їх взаємозв'язок з традиційними лабораторними маркерами запалення, інтегральними індексами, запальними та хронічними змінами в СІС за даними МРТ та особливостями клінічного перебігу захворювання.

Вперше продемонстровано діагностичне значення змін сироваткового рівня Dkk-1 у хворих зі СПА та можливість прогнозування відповіді на лікування за вихідними значеннями ASDAS-СРБ.

Практичне значення роботи.

Виявлені відмінності в частоті аксіальної та периферичної форм СПА, рівнях СРБ у чоловіків і жінок, рівнях лабораторних маркерів запалення залежно від віку, в якому дебютувало захворювання, ступені активності захворювання при периферичній та аксіальній формах СПА можуть бути використані при встановленні діагнозу та визначенні лікувальної тактики у хворих зі СПА.

Встановлена за результатами дослідження відсутність кореляції між клінічними та лабораторними показниками у хворих зі СПА та активними чи хронічними змінами в СІС за даними МРТ обґрунтовує необхідність проведення МРТ СІС незалежно від клініко-лабораторних даних з метою об'єктивізації вираженості запальних змін в кістковій тканині та оцінки ефективності лікування.

У осіб, у яких не виявлено HLA-B27 та/чи не візуалізовано діагностично значущих змін в СІС за даними променевого методу, діагноз СПА може бути встановлено в разі визначення сироваткового рівня Dkk-1 $\leq 0,88 \pm 0,05$ пмоль/л (патент України на корисну модель UA №143632 МПК G01N33/49, A61B8/13

№ u 2020 00491; патент на винахід UA №123530 МПК G01N33/49, A61B8/13 № a 2020 00363).

Продемонстровано, що позитивна відповідь на лікування хворих зі СпА згідно існуючих протоколів може бути спрогнозована за величинами індексу ASDAS-CPB >1,45.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом спільно с науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено основну стратегію виконання роботи. Разом з науковим керівником сформульовано мету, завдання і висновки дослідження. Дисертантом проведений аналіз літератури з досліджуваної проблеми, розроблено його дизайн, сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, зроблена систематизація, інтерпретація одержаних результатів, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертантом забезпечено впровадження розробок наукових досліджень у клінічну практику. Дисертантом за матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конгресах та конференціях, опубліковано наукові статті та тези, самостійно оформлена дисертаційна робота.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено в навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України), в практику роботи ревматологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №3».

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на щорічному з'їзді Британського товариства ревматологів BSR (Бірмінгем, 2015), II

Міжнародному симпозиумі «Захворювання кістково-м'язевої системи та вік» (Львів, 2016), VII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» та V Ювілейному Міжнародному Медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2016), VIII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації» та науково-практичній конференції «Трансфер новітніх медичних та стоматологічних технологій в охорону здоров'я України» (Київ, 2017), VII Національному конгресі ревматологів України (Київ, 2017), щорічному Європейському конгресі ревматологів EULAR (Мадрид, 2017, Мадрид, 2019), Світовому конгресі з остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату ESCEO (Париж, 2019), науково-практичній конференції «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування» (2021).

Апробацію дисертації проведено на фаховому семінарі кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (17.05.2021 р., протокол №43).

Публікації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових праць, з яких 3 статті у фахових періодичних наукових виданнях, серед них 2 – у виданнях, що внесені до переліку наукових фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, одна – в зарубіжному журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS (група Q2 за SCImago), а також розділ в зарубіжній монографії, розділ в зарубіжному збірнику наукових праць, патент України на корисну модель, винахід, 23 публікації в збірниках тез та матеріалів зарубіжних і вітчизняних конгресів і науково-практичних конференцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалася відповідно до планових комплексних науково-дослідних тем кафедри внутрішньої медицини №3 НМУ імені О.О.

Богомольця «Удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування системних ревматичних захворювань на основі вивчення патогенетичної ролі імунобіохімічних маркерів запалення та ураження судинної стінки» (за держзамовленням, № держреєстрації 0115U000909) і «Особливості перебігу та лікування імуніопосередкованих запальних захворювань залежно від ендогенних чинників розвитку» (№ держреєстрації 0117U002675). Автор був співвиконавцем фрагменту цих робіт.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 145 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (137 найменувань).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Номенклатура і класифікація спондилоартритів

Спондилоартрити (СпА) - це група хронічних запальних артропатій з широким спектром суглобових і позасуглобових проявів. Група СпА об'єднує такі захворювання: аксіальний спондилоартрит (АС), псоріатичний артрит (ПсА), реактивний артрит (РеА), артрит, асоційований запальними захворюваннями кишківника (ЗЗК: неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона), гострий передній увеїт, ювенільний ідіопатичний артрит, недиференційований СпА. Згідно сучасних рекомендацій міжнародної групи експертів СпА ASAS (Assesment of Spondyloarthriitis International Society) розділяють на центральну [4] та периферичну форми [5]. Центральна форма СпА, або АС, характеризується переважним ураженням сакроіліальних суглобів (СІС) та хребта з формуванням синдесмофітів та наступним анкілозуванням хребта. Вона включає в себе дорентгенологічний СпА та АС. Периферичною вважають форму СпА з ураженням хребта та периферичних суглобів. Згідно останніх даних поширеність СпА коливалася від 0,5 до 1,9% [6]. Захворюваність на СпА складає від 9 до 30 на 10 000 населення [7].

В 1559 році Реалдо Коломбо вперше описав у своїй книзі «Анатомія» два скелета з характерними для АС змінами. В 1693 році Бернارد Коннор описав скелет людини з ознаками сколіозу, в якому тазові кістки, крижі, поперекові хребці та 10 грудних хребців з ребрами були зрощені в єдину кістку. Лише в кінці ХІХ століття хвороба вперше була повністю описана Володимиром Бехтеревим у Росії в 1893 році [35], Адольфом Штрюмпелем у Німеччині в 1897 році [36] та П'єром Марі у Франції у 1898 році [37]. Тому історично хвороба отримала назву хвороба Бехтерева-Штрюмпеля-Марі.

В 1974 році Moll J.M. та співавтори виокремили серонегативний СпА в окрему нозологічну одиницю і створили перелік захворювань, які належать до серонегативних СпА: АС, ПсА, синдром Рейтера, артропатії, асоційовані з ЗЗК, хвороба Уїпла та синдром Бехчета [38].

Термін «серонегативний СпА» втратив актуальність і не рекомендований для застосування в клінічній практиці, так як його перша складова є відображенням історичного етапу, коли СпА почали відмежовувати від РА, підкреслюючи відсутність ревматоїдного фактору (РФ) у крові хворих зі СпА.

До 1963 року СпА не був окремою нозологією, а вважався проявом ревматоїдного артриту (РА). Перші класифікаційні критерії для АС були запропоновані в 1961 році на CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) симпозиумі в Римі, які ґрунтувались на клінічному досвіді європейських ревматологів та розглядали АС окремо від РА [39]. Римські критерії дозволяли встановити діагноз АС за наявності двобічного сакроіліїту плюс одного з п'яти клінічних критеріїв (біль та скутість в нижній частині спини більше 3 місяців, що не зменшується після відпочинку; біль та скутість в грудному відділі; обмеження рухливості в поперековому відділі; обмеження екскурсії грудної клітки; ірит чи його наслідки, або наявність в анамнезі), або присутності лише чотирьох клінічних критеріїв. Тобто діагноз АС можна було встановити без рентгенологічного підтвердження сакроіліїту.

На наступному симпозиумі в 1966 році з'явилися Нью-Йоркські діагностичні критерії [40]. Діагноз АС встановлювали за наявності: 1) двобічний сакроіліїт 3-4 стадії та як мінімум 1 з клінічних критеріїв (обмеження рухливості в спині в усіх трьох площинах; біль в дорсолюмбальному чи в поперековому відділах хребта чи його наявність в анамнезі; обмеження екскурсії грудної клітки до 2,5 см чи менше, виміряної на рівні IV міжребер'я); 2) однобічний сакроіліїт 3-4 стадії чи двобічний стадії 2 плюс обмеження рухів в спині в усіх трьох площинах чи біль в спині та екскурсії грудної клітки).

Найбільш розповсюдженим симптомом АС є хронічний запальний біль в нижній частині спини, критерії визначення якого вперше запропонував в 1977 році Calin A. та співавтори (вік <40 років; тривалість болю в спині ≥ 3 міс; поступовий розвиток симптомів; ранкова скутість в спині; поліпшення стану

після виконання фізичних вправ; підтверджується за наявності 4 з 5 перерахованих критеріїв) [41].

В 1984 році з'явилися модифіковані Нью-Йоркські діагностичні критерії [16], які ґрунтувались на основі критеріїв запального болю в спині за Calin (таблиця 1.1). Діагноз вважається достовірним за наявності однієї рентгенологічної ознаки в поєднанні з будь-якою клінічною.

Таблиця 1.1

Модифіковані Нью-Йоркські діагностичні критерії АС

Критерій	Пояснення критерію
Клінічні	1) біль у крижово-поперековій ділянці зберігається впродовж ≥ 3 місяців, зменшується після виконання фізичних вправ, не зникає після відпочинку
	2) обмежена рухливість поперекового відділу хребта як в сагітальній, так і у фронтальній площинах
	3) обмежена екскурсія грудної клітки порівняно з нормою для віку та статі
Рентгенологічний	двобічний сакроіліїт 2–4 стадії або одnobічний – 3–4 стадії

В 1990 році з'явилися критерії Amor [42]. 6 або більше балів дає змогу встановити діагноз СПА (таблиця 1.2), тобто діагноз можна встановити без підтвердження сакроіліїту рентгенологічно.

Таблиця 1.2

Класифікаційні критерії Amor для СПА

Критерії	Бали
Клінічні симптоми або наявність їх в анамнезі:	
Біль або ранкова скутість в поперековому чи грудному відділах хребта	1
Асиметричний олігоартрит	2

Біль в сідницях	1
Альтернуючий біль в сідницях	2
Дактиліт	2
Талалгія чи ентезит	2
Ірит	1
Негонококовий уретрит або цервіцит за 1 місяць до розвитку артриту	1
Гостра діарея за 1 місяць до розвитку артриту	1
Псоріаз, баланіт, або ЗЗК (НВК або хвороба Крона)	2
Рентгенологічні ознаки:	
Сакроіліїт (двобічний 2 стадії або одnobічний 3 стадії)	3
Генетична схильність:	
HLA-B27 позитивність і/чи сімейний анамнез АС, РеА, увеїту, псоріазу чи ЗЗК	2
Відповідь на лікування:	
Чітке поліпшення протягом 48 годин після прийому НПЗП або швидкий рецидив болю після їх відміни	2

Наступні критерії були розроблені в 1991 році Європейською групою з вивчення СпА ESSG (European Spondyloarthritis Study Group criteria) [43]. За критеріями ESSG обов'язковим критерієм для діагностики СпА є запальний біль в спині і/чи синовіт (асиметричний, переважно нижніх кінцівок) плюс щонайменше один з наступних ознак: сімейний анамнез, псоріаз, ЗЗК, уретрит, гостра діарея, біль в сідничній ділянці, ентезопатії або сакроіліїт, підтверджений рентгенологічно. Згідно рекомендаціям ESSG до групи СпА додали недиференційований СпА.

Назва «спондилоартрит» довгий час була дискусійною і змінювалася від «спондартрит» (spondarthritides, spondarthrititis) до «спондилоартропатія» (spondyloarthritis). У 2005 році в Європі була затверджена назва «спондилоартрити», у множині, наголошуючи на тому, що це саме група

захворювань [44]. Проте в американській літературі використовується поняття «спондилоартропатії».

В 2006 році були запропоновані нові Берлінські критерії запального болю в спині, який мав наступну характеристику: ранкова скутість тривалістю >30 хвилин; полегшення після фізичних вправ, без ефекту після відпочинку; пробудження в другій половині ночі через біль в спині; альтернуючий біль в сідницях [45].

В 2009 році Міжнародним товариством ASAS були затверджені класифікаційні критерії аксіального СпА (рисунок 1.1) [4]. За критеріями ASAS запальний біль у хребті тривалістю більше 3 місяців має відповідати наступним критеріям: вік початку менше 40 років, початок поступовий, повільний з покращенням після фізичної активності, відсутність покращення у спокої та нічний біль (з покращенням після пробудження). Для встановлення запальної етіології болю в спині необхідна наявність мінімум 4 з 5 критеріїв.

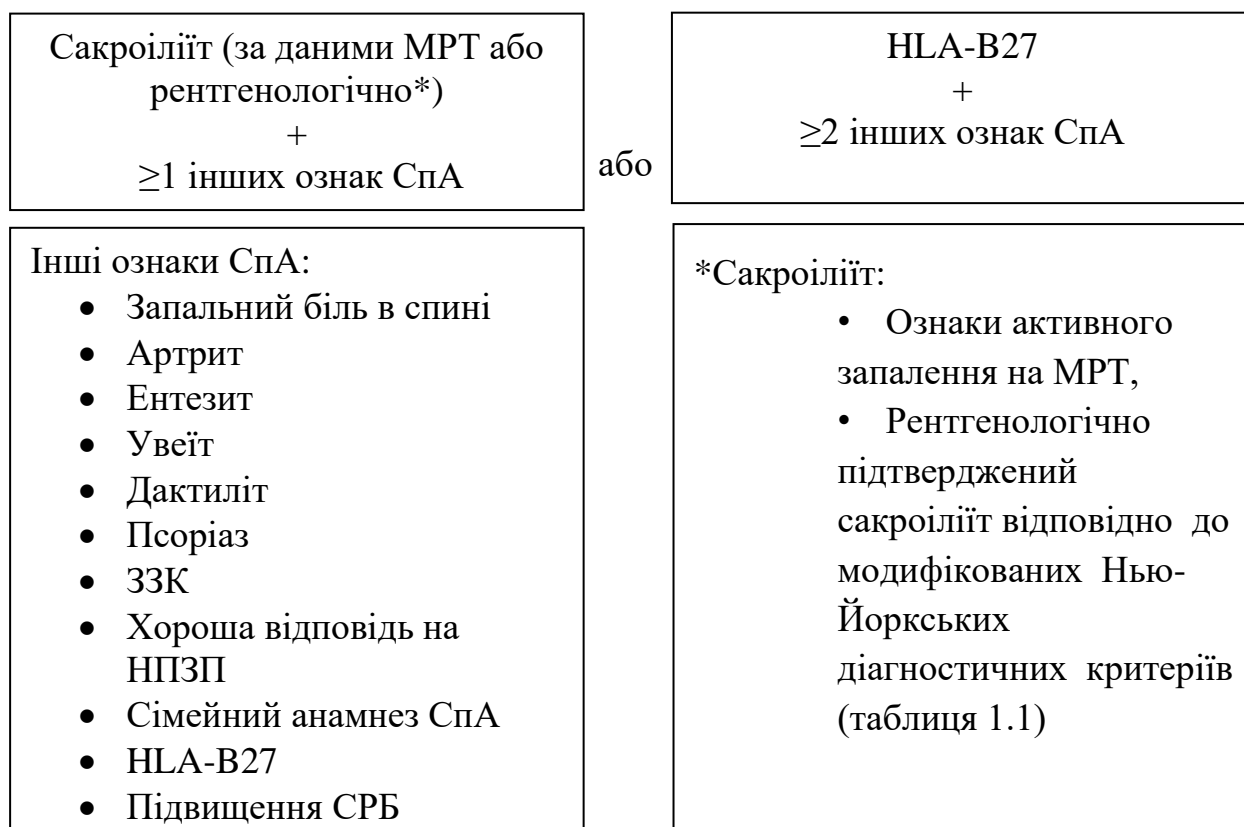


Рисунок 1.1. Критерії ASAS для аксіального СпА (2009).

Варіанти типових змін в СІС за даними МРТ наведено в таблиці 1.3. До активних запальних змін СІС відносять набряк кісткового мозку (осеїт),

капсуліт, синовіт та ентезит, до хронічних – склероз, ерозії, жирові депозити та анкілоз.

Таблиця 1.3

Варіанти типових змін в СІС за даними МРТ (ASAS, 2009)

Зміни в СІС за даними МРТ	Ознаки змін
Активні (STIR/пост-гадоліній T1 режими)	набряк кісткового мозку (осейт)
	капсуліт
	синовіт
	ентезит
Хронічні (звичайний T1 режим)	склероз
	ерозії
	жирові депозити
	анкілози (кісткові мостики)

В 2011 році Міжнародною групою експертів ASAS були розроблені нові критерії запального болю в спині (таблиця 1.4), а також нові критерії для периферичного СпА (рисунок 1.2) [5]. В нових діагностичних критеріях особливу увагу приділяють ентезітам та дактилітам, меншу - HLA-B27 (чутливість - 79,5%, специфічність - 83,3%).

Таблиця 1.4

Критерії запального болю в спині

Критерії Calin	Берлінські критерії	ASAS критерії
<ul style="list-style-type: none"> вік <40 років тривалість болю в спині ≥ 3 місяці поступовий розвиток симптомів ранкова скутість в спині полегшення стану після виконання фізичних вправ 	<ul style="list-style-type: none"> ранкова скутість тривалістю >30 хвилин полегшення після фізичних вправ, але не після відпочинку пробудження в другій половині ночі через біль в спині 	<ul style="list-style-type: none"> поступовий розвиток симптомів біль вночі (з поліпшенням після пробудженням) вік <40 років полегшення після фізичних вправ

	<ul style="list-style-type: none"> альтернуюча біль в сідницях 	<ul style="list-style-type: none"> без ефекту після відпочинку
Підтверджується за наявності 4 з 5 перерахованих критеріїв	Чутливість складає 70% та специфічність 81% у разі наявності 2 з 4 критеріїв	Чутливість складає 77% та специфічність 91,7% у разі наявності 4 з 5 критеріїв

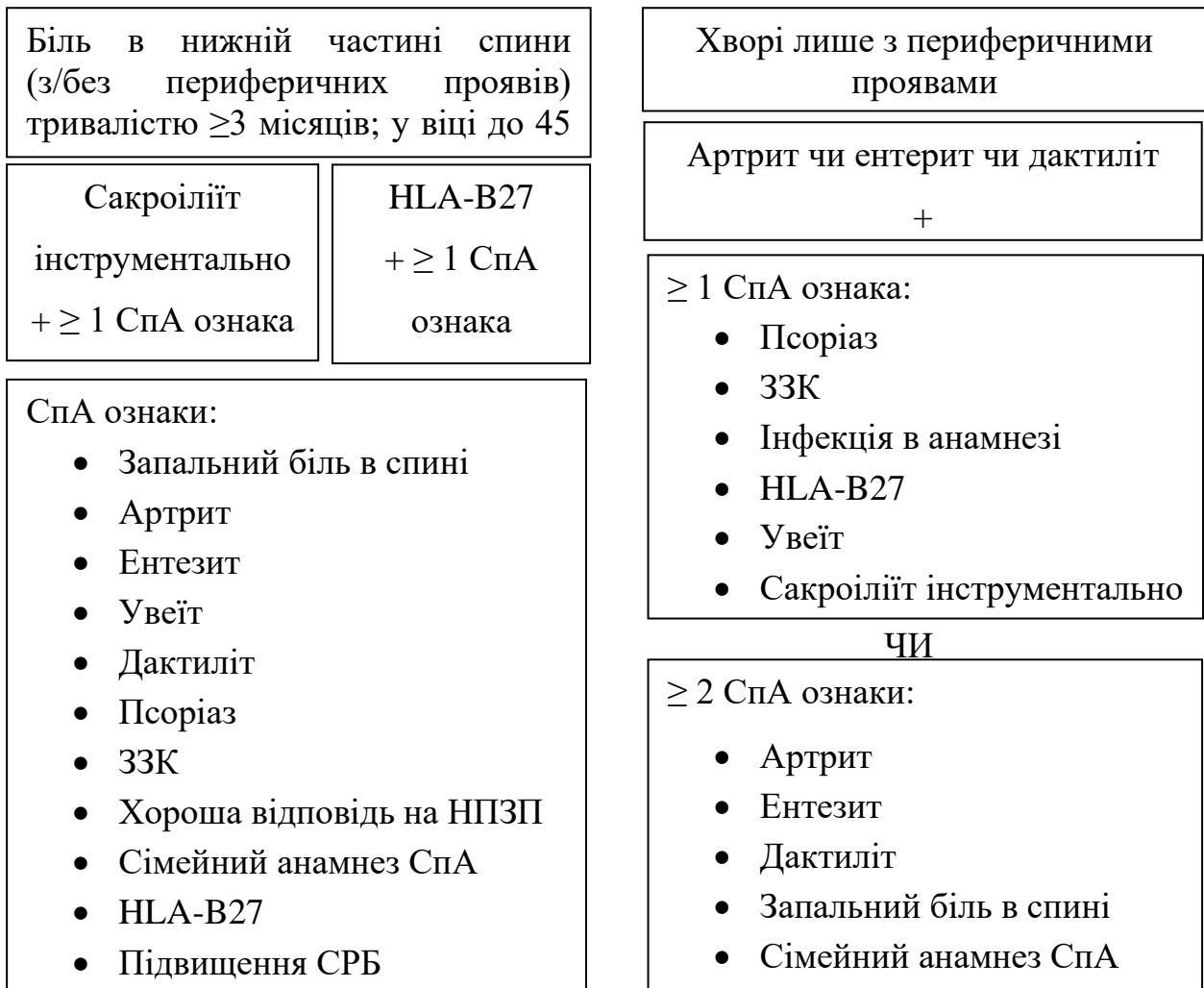


Рисунок 1.2. Критерії ASAS для периферичного СпА (2011).

1.2. Етіопатогенез спондилоартриту. Маркери кісткового метаболізму

Етіологія СпА залишається нез'ясованою. Беззаперечною на сьогодні виглядає лише роль генетичних факторів у виникненні та розвитку СпА. Конкордантність монозиготних близнюків щодо СпА досягає 63% порівняно з 23% у дизиготних [46]. Одним з найважливіших генетичних факторів є антиген HLA-B27, який належить до молекул головного комплексу

гістосумісності першого класу (МНС – Major Histocompatibility Complex), який був відкритий у 1973 році [47]. Дослідження показали, що від 74 до 89% хворих на дорентгенологічний СпА та АС є HLA-B27- позитивними [48]. Абсолютний ризик виникнення СпА у людей, позитивних за HLA-B27 становить від 2 до 10%, але є вищим, якщо є сімейний анамнез СпА у родичів першого ступеню [49]. Серед хворих на СпА, позитивних за HLA-B27, значно переважає нижчий середній вік початку захворювання. Також встановлено, що гострий передній увеїт зустрічається частіше у хворих зі СпА, позитивних за HLA-B27 порівняно з негативними хворими [50].

Набір HLA антигенів унікальний для кожної людини. Гени МНС I класу розташовані в трьох локусах (A, B і C) на короткому плечі 6-ї хромосоми і відрізняються високим ступенем поліморфізму. Для гена HLA-B відомо близько 140 алельних варіантів. Найбільш поширеними підтипами в розвитку АС є HLA-B*27:05 (населення Кавказу, біле населення), HLA-B*27:04 (населення Далекого Сходу), HLA-B*27:02 (середземноморське населення), HLA-B*27:07 (Південно-Азіатські та Близькосхідні популяції). Підтипи В*27:06 (населення Південно-Східної Азії) та В*27:09 (населення Південної Італії та Сардинії) не пов'язані з АС [51].

Зв'язок між HLA-B27 та розвитком СпА залишається недостатньо вивченим. Нормальний HLA-B27 гетеротример складається з важких ланцюгів та бета-2-мікроглобуліну. Вільний цистеїн у положенні 67 у В кишені пептидно-зв'язуючої борозни та важкі ланцюги HLA-B27 легко утворюють дисульфідно-зв'язані димери та олігомери, на відміну від інших алелів HLA-B. У ендоплазматичному ретикулумі ці олігомери можуть викликати розгорнуту реакцію на білок UPR (unfolded protein response), яка може сприяти продукуванню інтерлейкіну (ІЛ)-23, а на клітинних поверхнях димери можуть взаємодіяти з імунними рецепторами, зокрема, з рецептором KIR3DL2 (killer-cell immunoglobulin-like receptor 3DL2). У дослідженнях на людях і тваринах ці процеси викликали запальні реакції [52-54].

В патогенезі СпА також відіграє роль аномальна функція антиген-презентуючих клітин (дендритних клітин та макрофагів) [55-56]. HLA-B27 має схильність до неправильного складання та димеризації, а це може спричинити синтез ІЛ-17 шляхом взаємодії з рецептором KIR3DL2 на клітинах CD4+, або стрес в ендоплазматичному ретикулумі (через надлишок синтезованого ІЛ-23). Крім того, HLA-B27 може генерувати імунну відповідь, що може викликати мікробний дисбаланс в кишківнику (дисбактеріоз), сприяючи запаленню та надалі керуючи утворенням ІЛ-23 та інших прозапальних цитокінів. Ці цитокіни можуть діяти на Th17 і $\gamma\beta$ Т-клітини, CD4- або CD8-Т клітини, тучні клітини, нейтрофіли та інші імунні клітини, сприяючи виробленню ІЛ-17, ІЛ-22, фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерферону (ІФН)- γ та інших цитокінів та хемокінів. ІЛ-17 та ІЛ-23 пов'язані з розвитком ентезиту, ІЛ-22 із остеопроліферацією, а ФНП- α та ІЛ-17 - з синовітом, руйнуванням кісткової тканини та запаленням кишківника.

В якості етіологічних факторів вивчають значення інфекційного чинника. У піддослідних щурів, позитивних за HLA-B27, виникли прояви СпА тільки у разі занесення бактерій-коменсалів у їхнє середовище [57-58]. Мікробіом кишківника, включаючи Lachnospiraceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae, Porphyromonadaceae та Bacteroidaceae суттєво відрізнявся у хворих з АС порівняно зі здоровими особами [59]. Результати досліджень функцій яєчників виявили різницю у рівнях статевих гормонів у хворих з АС порівняно зі здоровими особами [60]. Було встановлено, що рівень естрадіолу у хворих на активний АС нижчий порівняно з хворими з неактивним АС під час менструації. Низький рівень статевих гормонів, особливо дегідроепіандростерону сульфату, може призводити до втрати кісткової маси у хворих на АС [61].

Дефіцит вітаміну Д може бути пов'язаний з розвитком АС. Виявлено позитивну кореляцію сироваткового рівня вітаміну Д з важкістю захворювання [62]. За літературними даними виявлено негативну кореляцію між рівнем вітаміну Д та активністю СпА за BASDAI (Bath Ankylosing

Spondylitis Disease Activity Index), швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) та СРБ [63].

Актуальним є пошук кісткових та запальних біомаркерів, які будуть відображати процеси остеопрولیферації та остеодеструкції. Претендентами на цю роль можуть бути WNT3, TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1), склеростин та Dickkopf-1 (Dkk-1). Wnt – це сигнальна система переважно внутрішньоклітинних комунікацій, що регулює кістковий гомеостаз, зокрема, здатність остеобластів утворювати нову кісткову тканину [24]. WNT3 – це найбільш кістковоспецифічний білок Wnt–сигнального шляху, що направляє диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин по лінії остеобластогенеза та покращує їх проліферацію. Сигналізація Wnt регулюється декількома антагоністами рецепторів. Dkk-1 (виражений головним чином остеобластами і остеоцитами) і склеростин (виражений виключно остеоцитами) є негативними регуляторами утворення кісткової тканини шляхом зв'язування з корецепторами Wnt [27, 64]. Недостатня або надмірна активність Dkk-1 або склеростину в кістці призводить до збільшення або зниження щільності кісткової тканини, відповідно [65]. Результати досліджень, в яких вивчали сироваткові рівні склеростину суперечливі. В одному дослідженні представлено істотне зниження його рівня у хворих зі СпА порівняно з хворими на РА, остеоартроз та здоровими людьми [66]. Проте в іншому нещодавньому систематичному огляді та мета-аналізі було виявлено, що рівень сироваткового склеростину у хворих зі СпА істотно не відрізнявся від показників у групі контролю [67]. Механічне навантаження остеоцитів стимулює кістковий морфогенетичний білок BMP (bone morphogenetic proteins), тоді як зниження рівню склеростину може активувати сигнальну систему BMP [25]. Це може пояснити, чому утворення нової кісткової тканини вибірково залучає ентезиси, які зазнають високого механічного навантаження. Dkk-1 - білок, який активується ФНП і пригнічує утворення нової кістки шляхом інгібування Wnt. Рівень Dkk-1 у хворих зі СпА знижений порівняно з хворими на РА, у яких рівень Dkk-1 підвищений [68]. Інше дослідження

показало, що хворі зі СпА, які отримували лікування анти-ФНП, мали значно вищі сироваткові рівні Dkk-1, ніж хворі зі СпА, які не отримували анти-ФНП [69]. Дослідження GESPIC продемонструвало, що хворі з низьким рівнем Dkk-1 є більш схильними до розвитку синдесмофітів, а його високий рівень прогнозує захист від утворення синдесмофітів у СпА хворих [29]. Dkk-1 та склеростин, зв'язуючись з корецептором LRP5/6 Wnt, пригнічують активність Wnt та відіграють важливу роль в ремоделюванні кістки під час прогресування захворювання [24] та можуть використовуватись для прогнозування ризику прогресування анкілозу у хворих зі СпА [30]. TGF- β 1 - член сімейства поліпептидного трансформуючого фактора росту β з родини цитокінів. Виявлено його локальну експресію в СІС у хворих зі СпА [31] і вплив на осифікацію та тканинну репарацію з остеонеогенезом [32-33], що пов'язані з розвитком анкілозу у хворих на СпА. Ерозивне запалення ентезисів супроводжується локальною гіперсекрецією TGF- β , який, в свою чергу, ініціює механізми загоєння і осифікації. Загострення спондиліту супроводжуються підвищенням утворення TGF- β 1, можливо за рахунок запалення ентезисів хребта [34].

1.3. Епідеміологія та смертність хворих зі СпА

Поширеність СпА у світі коливається в межах 0,1–2,5%, а в Європі поширеність АС становить 0,3–1,8% [70]. Зазвичай захворювання дебютує у віці 20-40 років, але до 8-10% хворих становлять діти та підлітки віком 10-15 років, чоловіки хворіють у 6-9 разів частіше, ніж жінки. Значно рідше захворювання зустрічається в осіб негроїдної та монголоїдної рас. В Україні спостерігається тенденція до зростання показників поширеності та захворюваності на АС, що становлять 1,8 до 19,8 випадку на 100000 населення [71]. Нещодавні дослідження повідомляють про поширеність АС в межах від 9 до 30 на 10000 населення, залежно від географічного району, населення, джерела даних, випадків та методів виявлення випадків (таблиця 1.5).

Поширеність СПА

Дослідження	Роки дослідження	Географічний район/джерела даних	Випадок	Метод виявлення випадку	Кількість випадків/загальна кількість хворих	Поширеність на 10000 населення
Еxarchou [72]	2009	Швеція/ Національний реєстр хворих	Клінічний діагноз АС	Особи, що мають хоча б один зареєстрований діагноз АС за кодами МКБ-9 будь-якого клінічного відділення (базове визначення) або відділення ревматології / внутрішньої медицини (чітке визначення)	За базовим визначенням: 11030/5982237; за чітким визначенням: 8538/5982237	За базовим визначенням: 18; за чітким визначенням: 14
Вarnabe та співавтори [73]	Середина 2008-2009	Альберта (Канада)/ універсальні регіональні бази охорони здоров'я	Клінічний діагноз АС	Особи, які мають 2 і більше кодів МКБ-9 або МКБ-10, зареєстрованих будь-яким лікарем протягом 2 років, або 1 діагноз при виписці з лікарні	7685/не вказано	Корінне населення Канади: 60 Некорінне населення Канади: 20
Dean та співавтори [74]	2011	Шотландія/ Відділ клінічної інформатики первинної	Клінічний діагноз АС	Особи з кодами зчитування АС (за винятком неповнолітніх)	1964/1469688	13.4 (12,8-14,0)

		медичної допомоги				
	2010-2013	Шотландський реєстр АС	Клінічний діагноз АС	Хворі на АС, який був діагностований ревматологом	1700/не вказано	4,7 (4,5 до 4,9)
Zeng та співавтори [75]	2012	Шаньтоу, Китай/дві випадково вибрані сукупності	Клінічний діагноз АС	Соціально орієнтована програма по контролю методології ревматичних захворювань	12/4056	30 (14 – 48)
Julian-Santiago та співавтори [76]	2012	Оаксака, Мексика/ два корінні популяції	Клінічний діагноз АС	Соціально орієнтована програма по контролю методології ревматичних захворювань	1/1061	9 (0 – 50)
Curtis та співавтори [77]	1996-2009	Каліфорнія/ Учасники плану здоров'я Kaiser Permanente	Клінічний діагноз осьового СпА та АС	Особи, що мають один та більше код МКБ-9 по АС або інших запальних артропатіях	5568/ не вказано	АС: 10,7 СпА: 22,6
Costantino та співавтори [78]	2010	Франція/ когорта населення	Класифікація ASAS осьового та периферичного СпА	Двокроковий метод	32/6556	43 (26 - 70)

У канадському дослідженні поширеність АС була втричі вищою у корінного населення, позитивного за HLA-B27 ніж у некорінного [73]. У шотландському дослідженні поширеність була втричі вищою серед хворих, які перебували під наглядом ревматолога, порівняно з тими, які були виявлені на первинній ланці медичної допомоги [72]. Серед 18757 співробітників французької національної комунальної компанії 72 особи самостійно виявили

у себе діагноз СпА на підставі медичної анкети, а 32 особам встановили діагноз СпА після огляду ревматолога з проведенням рентгенографії СІС та тестуванням на HLA-B27 [78].

У систематичному огляді та мета-аналізі Stolwijk С. та співавтори повідомили, що глобальна поширеність осьового СпА становила від 20/10000 у південно-східній Азії до 161/10000 у громадах Північної Арктики. Поширеність АС варіювалась від 2/10000 в країнах Південної Сахари до 35/10000 в Північній Арктиці [70].

У популяційному дослідженні Wang R. та співавтори продемонстрували, що серед 83 осіб, які відповідали критеріям ASAS осьового СпА, але не мали рентгенологічно підтвердженого сакроіліїту, через 10,6 років 19% з них прогресували в АС. Вірогідність, що дорентгенологічний СпА не прогресуватиме в АС через 5, 10 та 15 років складає 93,6%, 82,7% та 73,6% відповідно [79]. Costantino F. та співавтори також вивчали прогресування дорентгенологічного СпА в АС. Серед 145 хворих на дорентгенологічний СпА у 27,3% з'явився сакроіліїт, підтверджений рентгенологічно, через 3-15 років. Прогресування було пов'язано з болем в ділянці сідниць та відсутністю периферичного артрити [80].

Відомості про смертність хворих на АС обмежені. Використовуючи шведський національний реєстр хворих, Echarhou S. та співавтори порівнювали смертність хворих з АС із загальною смертністю населення. Протягом 7 років було зафіксовано 496 випадків смерті у 8600 хворих з АС, порівняно з 1533 випадками смерті у 40460 відповідних контрольних групах (відношення шансів (ВШ) 1,60). Факторами ризику смерті були менша обізнаність щодо своєї хвороби, супутні захворювання та протезування кульшового суглобу [81].

1.4. Клінічна, лабораторна та інструментальна характеристика хворих

Клінічні прояви хвороби характеризуються значним поліморфізмом і залежать від форми захворювання, віку та статі, тривалості захворювання та ступеня активності. Основними клінічними симптомами АС є біль в спині та скутість, яка виникає зранку і поступово зменшується протягом дня. Типовий для АС біль – це запальний біль у спині, який відзначається у 80% хворих [82]. З прогресуванням захворювання можуть розвиватися синдесмофіти та окостеніння фасеткових суглобів, що призводить до обмеження рухливості хребта. У хворих з АС з тривалістю симптомів менше 10 років синдесмофіти за даними рентгенографії виявляються у 25%, тоді як у хворих із середньою тривалістю захворювання понад 20 років - приблизно у 60% [11, 83].

До позахребтових проявів СпА належать периферичний артрит, ентезит, дактиліт та передній увеїт. Периферичний артрит найчастіше зустрічається у суглобах нижніх кінцівок (колінний та гомілковостопний суглоби), він є гострим, неерозивним та асиметричним [84]. За даними Vander Cruyssen В. та співавторів 58% хворих на АС з тривалістю захворювання більше 18 років мали периферичний артрит. 55% хворих мали олігоартрит, 24% моноартрит та 21% поліартрит [85].

Ентезити – запалення сухожилків або місць їх прикріплення до кістки. Ентезит часто зустрічається у хворих на АС та на дорентгенологічному СпА. За даними Rudwaleit М. та співавторів спостерігається тенденція до зниження частоти увеїтів у хворих з дорентгенологічним СпА (12,4%) порівняно з хворими з тривалістю захворювання ≤ 5 років (19,3%) [11, 85]. Найчастіше вражаються ентезиси нижніх кінцівок, особливо у ділянці ахілового сухожилка та ділянках прикріплення плантарної фасції до п'яткової кістки.

Дактилїт – це набряк пальця, що розвивається внаслідок тендовагініту, і клінічно проявляється болем, обмеженням згинання та іноді ціанотичним забарвленням. Дактилїт є типовим проявом для всіх груп СпА, але найчастіше спостерігається при ПсА. Так, в нещодавньому дослідженні виявлено, що

дактиліт спостерігався у 42% хворих на ПсА порівняно з 8% хворих на АС [86].

Передній увеїт спостерігається у 30% хворих на АС. У хворих, симптоми АС яких тривають менше 10 років, передній увеїт виникає у 21% [11]. Передній увеїт характеризується такими ознаками: гострий початок, односторонній, короткотривалий, часто спочатку вражається одне око, потім інше [87].

Абсолютно специфічних для СпА лабораторних змін не існує. Характерними змінами є підвищення СРБ, ШОЕ, нормохромна нормоцитарна анемія та позитивний тест на HLA-B27. Незважаючи на те, що близько 90% хворих зі СпА є HLA-B27-позитивними [8], негативність за цим антигеном не виключає можливий діагноз СпА.

Серед інструментальних методів дослідження використовуються різні методи (таблиця 1.6), проте найбільш поширеними є рентгенографія та МРТ [88].

Таблиця 1.6

Інструментальні методи діагностики

Метод	Запальні/гострі зміни	Структурні/хронічні зміни
Рентгенографія	-	+
КТ	-	++
Спектральна КТ	+	+
УЗД	+	(+)
Сцинтиграфія	+	-
МРТ: T1W	(+)	+
МРТ: STIR/T2FS/T1Gd	++	+
ОФЕКТ	+	+
ПЕТ-КТ, ПЕТ-МРТ	+	+

Діагностично значущі рентгенологічні зміни в хребті та СІС виявляються пізно - лише через кілька років від початку захворювання [22]. Критерії рентгенологічного сакроіліїту наведено у таблиці 1.7 [39]. КТ має більшу роздільну здатність порівняно з рентгенографією, проте за допомогою КТ виявити наявність гострого запального процесу не можна. При проведенні УЗД можна виявити запальні зміни, проте є обмеження у виявленні структурних змін. Сцинтиграфія доцільна у діагностиці гострих змін, однак, є неефекивною при хронічних змінах. Такі методи, як ОФЕКТ та ПЕТ-КТ є дорогішими, тому поки не мають широкого застосування у діагностиці СпА. Для ранньої діагностики краще використовувати МРТ, що визначено критеріями ASAS 2009 року та дозволяє визначити як активні, так і хронічні зміни [17, 89-91]. Варіанти типових змін СІС та хребта за даними МРТ (ASAS, 2009) наведено в таблиці 1.8. Активні запальні зміни СІС візуалізуються на МРТ в режимах з пригніченням сигналу від жирової тканини, такими як STIR та T2 Fat Sat. Їх використання дозволяє виявити накопичення рідини в тканині - набряк кісткового мозку [18]. Хронічні зміни за даними МРТ візуалізуються в T1 та T2 режимах та дозволяють виявити такі структурні хронічні зміни як субхондральний склероз, ерозії, жирову метаплазію, кісткові мостики, анкілоз та синдесмофіти. Згідно рекомендацій ASAS в 2009 році було опубліковано ASAS/OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) рекомендації з МРТ діагностики сакроіліїту для підтвердження АС [17]. Згідно результатів сучасних досліджень, виконання МРТ інших відділів хребта має невелике значення, принаймні в плані діагностики [18]. Чутливість та специфічність МРТ СІС становить 66,2 та 97,3% відповідно [4, 92]. Отже, МРТ СІС залишається «золотим стандартом» у діагностиці СпА.

Таблиця 1.7

Рентгенологічні стадії сакроіліїту (Kellgren J., 1965)

Стадія	Характеристика
--------	----------------

0	Норма
1	Сумнівні зміни (нечіткість країв суглобів)
2	Мінімальні зміни (локальні ділянки субхондрального склерозу та/або ерозії без змін ширини суглобової щілини)
3	Безумовні зміни (помірно/значно виражений сакроліїт з ерозіями, склерозом, розширенням або звуженням суглобової щілини, та частковим анкілозом суглоба)
4	Значні зміни (тотальний анкілоз)

Таблиця 1.8

Варіанти типових змін СІС та хребта за даними МРТ
(ASAS, 2009)

Запальні зміни	Структурні зміни
СІС	
Сакроліїт – осейт (набряк кісткового мозку) в одній або обох частинах СІС	Субхондральний склероз
Синовіт	Ерозії
Капсуліт	Субхондральна жирова метаплазія
Ентезит	Кісткові мостики та анкілоз
Хребет	
Передній/задній спондиліт – осейт в кутах хребців	Жирова метаплазія
Спондилодисцит	Ерозії
Артрит реберно-хребцевих зчленувань	Синдесмофіти
Артрит фасеткових суглобів	Анкілоз
Ентезит міжхребцевих зв'язок	

Проблеми діагностики СПА полягають у тому, що відбуваються два паралельні процеси: остеопроліферація, яка викликає штучне збільшення

мінеральної щільності кістки, та підвищена втрата трабекулярної кісткової тканини, що призводить до підвищеного ризику переломів хребців. Ці два посилені, але протилежні процеси створюють діагностичні та терапевтичні проблеми. Крім того, абсолютно специфічних для СпА лабораторних змін не існує. Середній термін від часу виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу СпА складає 6,5 років для чоловіків та 8,8 років для жінок [1]. Причини такої затримки комплексні. Незважаючи на типові клінічні ознаки СпА, іноді встановлення діагнозу на ранньому етапі захворювання залишається досить складним навіть для кваліфікованого ревматолога, оскільки зміни традиційних лабораторних маркерів системного запалення (СРБ та ШОЕ) виявляються менше, ніж у половини хворих зі СпА [9-13] і не завжди корелюють з активністю та прогнозом захворювання [14]. Діагностично значущі рентгенологічні зміни в хребті та СІС виявляються пізно - лише через кілька років від початку захворювання [22], а МРТ може бути застосована не у всіх хворих і нерідко візуалізує недостатньо специфічні зміни [23]. В зв'язку з цим перспективним і актуальним можна вважати визначення маркерів запалення кісткової тканини та осифікації, які могли б ідентифікувати СпА на початку захворювання та мали б перевагу перед стандартними лабораторними маркерами запалення (СРБ та ШОЕ) та інструментальними методами у відображенні запалення в кістках і суглобах хребта.

1.5. Оцінка активності та підходи до лікування СпА

Враховуючи різноманітність уражень при СпА, до сьогодні залишається складним завданням своєчасна діагностика, оцінка активності та призначення терапії, яка дає змогу попередити прогресування хвороби та інвалідизацію хворих. Несвоєчасно розпочате лікування призводить до погіршення прогнозу захворювання.

Відомо, що хворі та лікарі часто по-різному оцінюють активність СпА. В 2009 році групою ASAS було визначено перелік показників, що дозволяють оцінити динаміку усіх важливих проявів СпА (таблиця 1.9) [93].

Таблиця 1.9

Основний набір методів клінічної оцінки СпА хворих (ASAS, 2009)

Оцінка	Метод
Функція	BASFI
Біль	ВАШ (останній тиж./в спині/пов'язаний з АС) взагалі та вночі
Рухливість хребта	Експерсія грудної клітки Модифікований тест Шобера Відстань «потилиця-стінка» Ротація в шийному відділі хребта Бокове згинання хребта BASMI
Загальний стан хворого	ВАШ (загальна активність захворювання за останній тиж.)
Периферичні суглоби	Кількість набряклих та болючих суглобів (з 66/68)
Ентезити	Валідизовані рахунки (MASES, Берлінський, Сан-Франциско)
Скутість	ВАШ (останній тиж./в спині/ранкова)
Гострофазові показники	СРБ, ШОЕ
Втомлюваність	Питання відносно втоми з BASDAI
Комплексний індекс активності	ASDAS-СРБ; ASDAS-ШОЕ

Індекс BASDAI широко застосовується як суб'єктивний метод оцінки клінічної активності у хворих зі СпА. Він складається з 6 питань, які дозволяють оцінити вираженість стомлюваності, болю в хребті, суглобах та

інших ділянках тіла, рівень загального самопочуття та тривалість ранкової скутості за останній тиждень. BASFI - також суб'єктивний індекс, який використовують для оцінки функціонального стану хворих зі СпА. Він включає 10 питань, які дають можливість оцінити здатність хворих виконувати ті чи інші типи діяльності для щоденної фізичної активності дії та їх здатність бути фізично активними протягом усього дня в середньому протягом останніх 7 днів. При відповіді на кожне питання (для BASDAI і BASFI) використовується 10-сантиметрова аналогова візуальна шкала (від 0 до 10 см). Обидва індекси були запропоновані та валідизовані групою ASAS і рекомендовані для застосування в клінічній практиці [94].

З метою врахування і клінічних, і лабораторних показників активності СпА групою ASAS було розроблено комплексний індекс ASDAS [95]. ASDAS включає 3 питання, ідентичні таким в BASDAI (біль в хребті та кульшових суглобах, ураження периферичних суглобів, тривалість ранкової скутості в хребті), а також загальну оцінку стану здоров'я хворим за ВАШ (з 10 см), та ШОЕ чи рівень СРБ – відповідно ASDAS-ШОЕ та ASDAS-СРБ.

Лікування осьового СпА включає індукцію ремісії та підтримуючу терапію. В 2019 році представлено оновлені рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR) та Асоціації спондиліту Америки (SAA) щодо лікування дорентгенологічного СпА та АС [96]. Також існують рекомендації ASAS-EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 року щодо ведення хворих з АС (схема 1.1 та таблиця 1.9) [97].

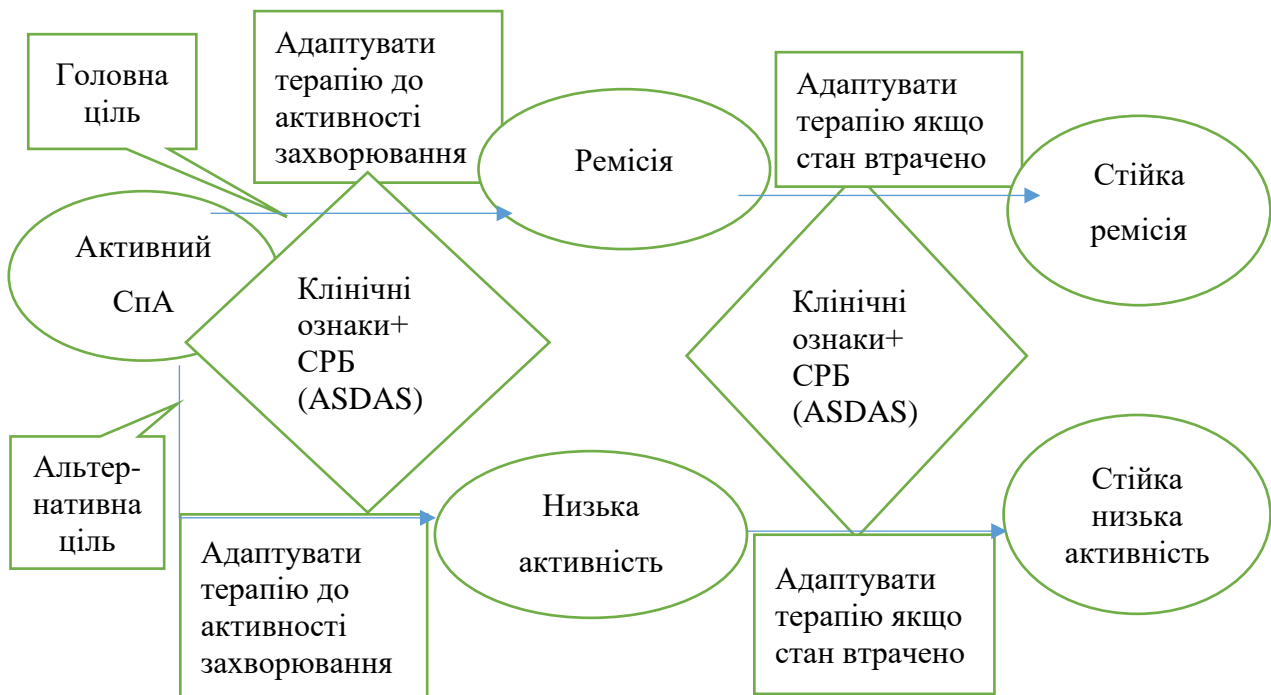


Схема 1.1. Алгоритм, що базується на оновлених у 2016 р. рекомендаціях щодо лікування Спа.

Таблиця 1.9

Рекомендації ASAS-EULAR 2016 року щодо ведення хворих з АС

Загальні принципи	
1.	Аксіальний Спа є потенційно важким захворюванням з різноманітними проявами, що зазвичай вимагає міждисциплінарного управління, координованого ревматологом.
2.	Основна мета лікування хворих з аксіальним Спа полягає в тому, щоб максимально підвищити якість життя, через контроль симптомів та запалення, запобігання прогресування структурних ушкоджень, збереженню/нормалізації функції та соціальній участі.
3.	Оптимальне управління хворих з аксіальним Спа вимагає комбінації не-фармакологічних та фармакологічних методів лікування.
4.	Лікування аксіального Спа повинно бути спрямоване на найкращий догляд і повинно ґрунтуватися на спільному рішенні між хворим і ревматологом.

5.	Аксіальний СпА несе значні індивідуальні, медичні та соціальні витрати, які слід враховувати ревматологу при управлінні лікуванням.
Рекомендації	
1.	Лікування хворих з аксіальним СпА має бути індивідуалізованим відповідно до поточних ознак та симптомів захворювання (осьові, периферичні, позасуглобові прояви) та особливостей хворого, включаючи супутні захворювання та психосоціальні фактори.
2.	Моніторинг хворих з аксіальним СпА повинен включати суб'єктивні дані хворого, клінічні показники, дані лабораторних та візуалізаційних методів дослідження відповідно до клінічної картини. Частота моніторингу повинна визначатися індивідуально залежно від симптомів, тяжкості та лікування.
3.	Лікування повинно проводитись відповідно до заздалегідь визначеної мети лікування.
4.	Хворі повинні бути обізнаними про аксіальний СпА, заохочені здійснювати фізичні вправи регулярно, відмовитися від паління; слід розглянути фізіотерапію.
5.	Хворі, які страждають на біль та скутість, повинні використовувати НПЗП як препарати першої лінії лікування в максимальних дозах, беручи до уваги ризику та переваги. Для хворих, які добре реагують на терапію НПЗП, безперервне їх використання є кращим, ніж використання за вимогою.
6.	Анальгетики, такі як парацетамол та опіодні (опіїдоподібні) лікарські засоби, можуть бути розглянуті у разі наявності болю після того, як раніше рекомендовані методи лікування зазнали невдачі, протипоказані та/або погано переносяться.

7.	Можуть розглядатися локальні ін'єкції ГК, спрямовані на запальні ділянки опорно-рухового апарату. Хворі з аксіальним Спа не повинні отримувати тривале лікування системними ГК.
8.	Хворим з виключно аксіальною формою Спа, як правило, не слід застосовувати традиційні сХМППП; сульфасалазин може розглядатися у хворих з периферичною формою Спа.
9.	ІБТ слід враховувати у хворих з постійно високою активністю захворювання, незважаючи на традиційні методи лікування; поточна практика полягає в тому, щоб розпочати лікування інгібіторами ФНП- α .
10.	Якщо лікування одним інгібітором ФНП- α виявилось неефективним, слід розглянути, перехід на терапію іншим інгібітором ФНП- α чи інгібіторами ІЛ-17.
11.	Якщо хворий перебуває в стадії ремісії, розглядається поступове зниження дози або збільшення інтервалів між введеннями ІБТ.
12.	Тотальна артропластика кульшового суглобу повинна розглядатися у хворих з рефрактерним болем або інвалідністю та рентгенологічними ознаками структурного ураження незалежно від віку. Спінальна корекційна остеотомія у спеціалізованих центрах може розглядатися у хворих з важкою інвалідизуючою деформацією.
13.	У разі суттєвої зміни перебігу захворювання, слід враховувати інші причини, крім запалення, такі як перелом хребта, і провести відповідну оцінку, включаючи методи візуалізації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Критерії включення хворих у дослідження

При первинному зверненні на кафедру внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з лютого 2016 року по жовтень 2018 року було обстежено 105 хворих з підозрою на СпА. У період набору пацієнтів проводилося клініко-лабораторне обстеження кожного потенційного суб'єкта дослідження. 3 пацієнтів не відповідали критеріям ASAS діагнозу СпА, тому не включалися в дослідження. За результатами скринінгу у дослідження включено 102 хворих зі СпА.

Хворі дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та відповідали критеріям включення/не-включення в дослідження:

I. Критерії включення:

- чоловіки і жінки у віці від 18 років;
- клінічно встановлений діагноз СпА ревматологом;
- хворі мали задовольняти критерії діагнозу ASAS для аксіальної [4] чи периферичного форми СпА [5];
- наявність письмової інформованої згоди хворого на участь у дослідженні;
- здатність хворого до адекватної співпраці в процесі дослідження.

II. Критерії не-включення:

- наявність іншого, крім СпА, ревматологічного захворювання;
- перенесене оперативне втручання на хребті в анамнезі;
- пухлина спинного мозку в анамнезі;
- наявність будь-якого іншого захворювання кісток;
- наявність психічних та/чи соматичних захворювань, які могли б вплинути на результати опитувальників, величини ШОЕ та СРБ.

Протокол дослідження було затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені Богомольця (№58 від 26.02.2016).

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору хворих) та візит після проведеного лікування. Всі етапи обстеження проводилися одночасно, за винятком МРТ та біомаркерів, проведення яких було прийнятним протягом 7 днів від першого візиту. Для отримання нормативних значень лабораторних маркерів запалення та осифікації було обстежено 15 здорових добровольців відповідного віку та статі. На першому візиті хворим було призначено клінічно обґрунтовану терапію, яка могла включати сХМПП (метотрексат, сульфасалазин чи лефлуномід), ІБТ (адалімумаб, етанерцепт, інфліксимаб, голімумаб), ГК та НПЗП. У подальшому хворі приймали НПЗП у режимі «за потребою», інші препарати – згідно інструкції на постійній основі. Зміни терапії протягом усього періоду оцінювання не допускалися.

2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих

Демографічну, анамнестичну, клініко-лабораторну та рентгенологічну характеристику хворих зі Спа наведено в табл. 2.1. Хворих зі Спа було розподілено на 2 групи: 40 хворих з аксіальною формою (39,2%) та 62 хворих з периферичною (60,8%). Серед загальної когорти обстежених хворих було дещо більше чоловіків (n=67, 65,7%) порівняно з жінками (n=35, 34,3%). Вік хворих становив від 20 до 74 (38,1±11,2) років. Тривалість захворювання складала від 0,6 до 480 місяців. Більшість хворих були позитивними за HLA-B27 (86,7%, n=75). Переважна більшість хворих мали I (46,1%) або II (29,4%) ступінь активності захворювання (згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України [98]). Найчастіше виявлялась II рентгенологічна стадія сакроіліїту (42,1%), 23,7% хворих мали I стадію, 18,4% - III та 13,2% хворих мали анкілоз СІС. Половина хворих мали функціональну недостатність суглобів (ФНС) II ступеня, 33,3% - I, та 16,7% - III ступеня. Ранкова скутість тривала в середньому 46,2 хв. Кількість болючих та набряклих суглобів становила відповідно 4,07 і 3,11. Ентезити визначали у 48% хворих, увеїти – у 20,6%, дактиліти – у 7,84%, псоріаз – у майже 8,82%,

ЗЗК мала лише одна особа. У 1 хворі були ендопротезовані обидва кульшових суглоби.

На момент звернення НПЗП приймали 75,5% хворих, ГК - 37,3%, сХМПРП: метотрексат, сульфасалазин чи лефлуномід – 54,9%, ІБТ: адаліумаб, етанерцепт, інфліксимаб, голіумаб – 15,7%, локальне введення ГК в анамнезі застосовувалось у 21,6% хворих. Ніякого медикаментозного лікування не отримували 7,8% хворих.

Таблиця 2.1

Характеристика хворих зі СПА за основними демографічними, анамнестичними, клінічними та рентгенологічними показниками

Показник		Усі хворі зі СПА, n=102 (100%)
Форма СПА	аксіальна	40 (39,2)
	периферична	62 (60,8)
Стать, n (%)	чол.	67 (65,7)
	жін.	35 (34,3)
Вік, роки, M±σ		38,1±11,2
Позитивність за HLA-B27, n (%)		75 (86,7)
Тривалість СПА, роки, M ±σ		9,81±8,52
Активність, n (%)	I	47 (46,1)
	II	30 (29,4)
	III	25 (24,5)
Рентгенологічна стадія сакроіліїту за Келгреном, n (%)	0	2 (2,6)
	I	18 (23,7)
	II	32 (42,1)
	III	14 (18,4)
	IV	10 (13,2)
	n обстежених	76 (100)
ФНС, n (%)	I	34 (33,3)

	II	51 (50)
	III	17 (16,7)
Ранкова скутість, хв, М ±σ		46,2±32,1
Болючі суглоби, з 68, М ±σ, N=62§		4,07±5,49
Набряклі суглоби, з 66, М ±σ, N=62§		3,11±4,39
Ентезити, n (%)		49 (48)
Дактиліти, n (%)		8 (7,84)
Увеїти, n (%)		21 (20,6)
Псоріаз, n (%)		9 (8,82)
ЗЗК, n (%)		1 (0,98)
Ендопротезування, n (%)		1 (0,98)
Локальне введення ГК в анамнезі, n (%)		22 (21,6)
Лікування на момент первинного звернення, n (%)	НПЗП	77 (75,5)
	ГК	38 (37,3)
	сХМПРП	56 (54,9)
	ІБТ	16 (15,7)
	Не отримували	8 (7,8)

Примітка: § визначення проводилось лише у хворих з периферичною формою СПА.

Серед 67 хворих, яким проведено МРТ СІС, було 40 чоловіків та 27 жінок у віці від 20 до 63 років. 29 хворих мали центральну форму СПА (43,3%) та 38 хворих – периферичну (56,7%). Тривалість захворювання складала в середньому 8,7 років. Більшість хворих були позитивними за HLA-B27 (83,9%, n=56). Вірогідних відмінностей серед усіх 102 обстежених та 67 хворих, яким було проведено МРТ СІС, не було.

2.3. Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження

На момент первинного звернення було проаналізовано клініко-лабораторні показники та сироваткові рівні TGF- β 1, склеростину та Dkk-1 та WNT3 у 102 хворих та MPT CIC – у 67 хворих. Визначення сироваткових рівнів імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації проводилося у лабораторії Олександрівської клінічної лікарні міста Києва. Усім хворим MPT проводилося в діагностичному центрі M24 (MR-томограф Magnetom Avanto, SIEMENS, 1,5 тесла, Німеччина).

Під час обстеження пацієнтів використовувались такі методи (таблиця 2.2):

1. Опитування (скарги, нова симптоматика, побічні ефекти).
2. Об'єктивне (фізикальне) обстеження.
3. Для оцінки кількості набряклих та болючих периферичних суглобів використовувався рахунок 66/68 (визначення проводилось лише у хворих з периферичною формою СпА) [99].
4. Тривалість ранкової скутості визначалася в хвилинах зі слів хворого за останні 7 днів.
5. Серед позасуглобових проявів СпА проводилася оцінка наявності на момент огляду та в анамнезі увеїту, дактиліту, ентезиту, псоріазу та ЗЗК.
6. Під час клінічної оцінки функціонального стану хворих зі СпА використовувався суб'єктивний індекс BASFI. Він складається з 10 запитань, які дають можливість оцінити здатність хворих виконувати ті чи інші типові для щоденної фізичної активності дії та їх здатність бути фізично активними протягом усього дня в середньому протягом останніх 7 днів. Діапазон вимірювання становить від 0 до 10 см. Позначка 0 мм відповідала оцінці – зовсім немає, 10 см – максимально сильний(-а) [100].
7. Для визначення активності захворювання визначали суб'єктивний індекс BASDAI. Він складається з таких 6 питань, які дозволяють оцінити вираженість стомлюваності, болю в хребті, суглобах та інших ділянках тіла, рівень загального самопочуття та тривалість ранкової скутості за останній

тиждень. Діапазон вимірювання становить від 0 до 10 см. Позначка 0 мм відповідала оцінці – зовсім немає, 10 см – максимально сильний(-а) [101].

8. Для комплексної оцінки клінічних та лабораторних показників використовувався індекс ASDAS [95, 102]. В ASDAS включено 3 аналогічні питання з BASDAI (про біль в хребті та кульшових суглобах, ураження периферичних суглобів, тривалість ранкової скутості в хребті), а також загальну оцінку стану здоров'я хворого за ВАШ (з 10 см), та ШОЕ чи рівень СРБ – відповідно ASDAS-ШОЕ та ASDAS-СРБ (рисунок 2.1).

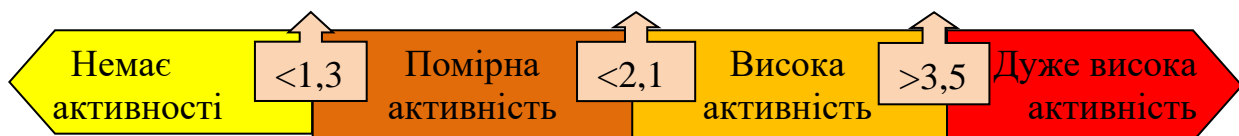


Рисунок 2.1. Активність захворювання хворих на СПА за ASDAS.

9. Лабораторне дослідження полягало у вимірюванні таких показників:

- СРБ (мг/л, імунотурбидиметричний метод, верхня межа норми - 6)
- ШОЕ (мм/год, метод Вестергрена);
- HLA-B27 (метод полімеразної ланцюгової реакції);
- рівень імунобіохімічних маркерів запалення кісткової тканини та осифікації TGF- β 1 (Demeditec Diagnostics GmbH), склеростину (Biomedica), Dkk-1 (Biomedica) та WNT (Cloud-Clone Corp.) (імуноферментний метод (ELISA (iMark Mikroplate Reader, BIO RAD, USA); зразки цільної крові збирались у пробірки, які містять гель, що відокремлює згусток від сироватки крові з наступним центрифугуванням при 2000 об./хв. протягом 10 хвилин).

10. Стадію сакроіліїту обабіч визначали за Келгреном: 0 - відсутність змін; I - сумнівна: незначні остеофіти; II - мінімальна: чітко виражені остеофіти; III - помірна: помірне звуження суглобової щілини; IV - важка: виражене звуження суглобової щілини з субхондральним склерозом [16, 39].

11. Для об'єктивної оцінки змін СІС проводилось MPT СІС в режимах STIR, T2 Fat Sat, T1 та T2. Згідно рекомендацій ASAS в 2009 році було

опубліковано ASAS/OMERACT рекомендації з МРТ діагностики сакроіліїту для підтвердження діагнозу [17]. Активні запальні зміни в СІС визначалися за допомогою індексу Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC, діапазон 0-72), за методикою W. Maksymowych [103]. Методика ґрунтується на оцінці зрізів СІС в режимі з пригніченням сигналу від жирової тканини. Збільшення концентрації вільної рідини в кістковій тканині характеризується підвищенням сигналу, що має назву «набряк кісткового мозку» (або «осеїт»). Наявність, інтенсивність та глибину ділянок «набряку кісткового мозку» оцінювали в 4 квадрантах кожного СІС на 6 послідовних зрізах СІС. Наявність «набряку кісткового мозку» – 1 бал для кожного квадранта, висока інтенсивність сигналу – плюс один бал для кожного СІС, глибина зони набряку більше 1 см від суглобового краю кістки – плюс один бал для кожного СІС – максимально 6 балів для одного СІС. Уражені ділянки СІС сумувалися, а загальна сума балів складає індекс SPARCC, з максимальною величиною 72 бали. Хронічні зміни СІС за даними МРТ оцінювалися за допомогою Датського рахунку (діапазон 0-48) [104]. Суть даного методу полягає у виявленні жирової інфільтрації, ерозій, склерозу, кісткових мостиків, синдесмофітів та анкілозу в хрящовій та лігаментозній частинах кожного СІС.

Таблиця 2.2

Процедури дослідження, що проводились на окремих етапах
хворим зі СПА

Процедури дослідження	Скринінг	Після лікування
Збір анамнезу	*	
Отримання письмової інформованої згоди	*	
Реєстрація скарг	*	*
Об'єктивне (фізикальне) обстеження	*	*
Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення / не-включення	*	*

Клінічна оцінка СпА хворих: - рахунок болючих суглобів - рахунок набряклих суглобів - оцінка тривалості ранкової скутості	*	*
Оцінка позасуглобових проявів СпА: - оцінка наявності увеїту - оцінка наявності дактиліту - оцінка наявності ентериту - оцінка наявності псоріазу - оцінка наявності ЗЗК	*	*
Лабораторні дослідження: - СРБ - ШОЕ - HLA-B27 - TGF- β 1 - WNT3 - склеростин - Dkk-1	*	*
Індекси активності: -BASDAI -BASFI -ASDAS-СРБ -ASDAS-ШОЕ	*	*
Інструментальне дослідження: - рентгенографія СІС - МРТ СІС	*	*
Призначення лікування	*	
Виявлення та реєстрація можливих побічних ефектів		*

2.4. Методи моніторингу хворих, обробка результатів

Вторинний візит для контролю ефективності лікування проводився через 5-6 місяців від початку лікування, коли можна було очікувати значущої динаміки МРТ-картини в СІС та маркерів кісткового метаболізму. На повторний візит з'явилися 44 зі 102 хворих, включених в дослідження на скринінгу. Усім хворим на повторному візиті було проведено визначення СРБ, ШОЕ, BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, ASDAS-ШОЕ, сироваткових рівнів TGF- β 1, склеростину, Dkk-1 та WNT3 та 15 з них виконано повторне МРТ дослідження СІС. Ефективність лікування хворих зі СпА оцінювали за динамікою значень індексу ASDAS-СРБ.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми IBM SPSS 22.0. Категоріальні показники в дослідженні було представлено у вигляді абсолютної кількості та відсотків (n, %), кількісні показники - у вигляді середнього арифметичного та його стандартного квадратичного відхилення ($M \pm \sigma$). Розподіл значень лабораторних показників оцінювали на нормальність за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Оцінку вірогідності відмінності показників проводили за допомогою непараметричних методів: критерій Манна-Уїтні, критерій χ^2 і точний метод Фішера. Для дослідження парних зв'язків між кількісними показниками використовували значення рангових коефіцієнтів кореляції Спірмена (r), для визначення вірогідності різниці між коефіцієнтами кореляції – метод Фішера. Для виявлення показника, який міг би бути незалежним від інших чинників предиктором ефективності лікування, нами було проаналізовано багатофакторні логістичні регресійні моделі, які включали демографічні, клінічні, лабораторні та інструментальні чинники з наступним покроковим виключенням показників, статистична значущість яких була $p > 0,1$ [105].

Аналіз якості регресійної моделі, оцінку її чутливості та специфічності, визначення порогових значень показників проводили з використанням ROC

аналізу (Receiver Operator Characteristic) з оцінкою площі під ROC-кривою (Area Under Curve (AUC)). Чим ближче крива до діагоналі ($AUC = 0,5$), тим нижча діагностична цінність показника; чим ближче площа під кривою до 1, тим ефективніший діагностичний тест. Якість логістичної регресійної моделі - діагностичну/прогностичну цінність показника вважали відмінною, якщо площа під ROC-кривою дорівнювала 0,9-1,0; дуже доброю – при значеннях 0,8-0,9; доброю – при 0,7-0,8; середньої якості – при 0,6-0,7 і незадовільною – при 0,5-0,6 [106]. Для прогностичної моделі використовували розрахунки показників ВШ та довірчого інтервалу (ДІ). Такий підхід дозволяє кількісно оцінити зв'язок між показниками та настанням несприятливої події, а також з високою точністю обрати статистично найбільш значущі ознаки. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ У ХВОРИХ НА СОНДИЛОАРТРИТ

3.1. Клініко-лабораторна та інструментальна характеристика загального контингенту хворих зі спондилоартритом

Середні показники активності та функціонального статусу у хворих зі СПА наведено у таблиці 3.1. Індекс активності захворювання BASDAI виявився досить високим – $4,53 \pm 1,86$, при цьому рівень функціональних порушень та лабораторна активність (за ШОЕ) у хворих були невисокими: BASFI склав $3,17 \pm 2,29$, ШОЕ – $27,1 \pm 22,1$. Натомість рівень СРБ (в середньому – $20,9 \pm 31,5$), який був підвищеним в 3 рази, краще відображав ступінь клінічної активності. Однак середні величини ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ виявились співставними: $3,07 \pm 1,07$ та $3,00 \pm 0,96$ відповідно.

Таблиця 3.1

Середні показники активності та функціонального статусу у хворих зі СПА на момент первинного звернення

Показник	Значення
СРБ (мг/л)	$20,9 \pm 31,5$
ШОЕ (мм/год)	$27,1 \pm 22,1$
BASDAI (см)	$4,53 \pm 1,86$
ASDAS-СРБ	$3,07 \pm 1,07$
ASDAS-ШОЕ	$3,00 \pm 0,96$
BASFI (см)	$3,17 \pm 2,29$

Середні показники активності та функціонального статусу 67 хворих, яким було проведено МРТ СІС наведено у таблиці 3.2. Статистично значущих відмінностей між загальною когортою хворих та хворими, яким було проведено МРТ СІС, не було.

Таблиця 3.2

Середні показники активності та функціонального статусу у хворих зі СпА, яким на момент первинного звернення було проведено МРТ СІС

Показник	Значення
СРБ (мг/л)	16,9±25,4
ШОЕ (мм/год)	26,5±23,6
BASDAI (см)	4,63±1,84
ASDAS-СРБ	3,01±0,97
ASDAS-ШОЕ	2,97±0,97
BASFI (см)	2,89±2,31

Індекси активних та хронічних змін СІС за даними МРТ у хворих зі СпА при першому зверненні до клініки були порівняно високими: SPARCC – 22,5±11,9, Датський рахунок – 20,1±9,35 (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Показники активних та хронічних змін СІС за даними МРТ у хворих зі СпА на момент первинного звернення

Показник	Значення
SPARCC, n=67	22,5±11,9
Датський рахунок, n=67	20,1±9,35

Отже, у загальній когорті хворих зі СпА в середньому була висока активність захворювання за BASDAI (4,53±1,86), рівнем СРБ (20,9±31,5), ASDAS-СРБ (3,07±1,07), ASDAS-ШОЕ (3,00±0,96). Ці показники краще відображали ступінь клінічної активності порівняно з ШОЕ, зміни якої були менш вираженими (27,1±22,1). За даними МРТ хворі мали досить високі показники як активних (SPARCC індекс 22,5±11,9), так і хронічних (Датський рахунок 20,1±9,4) змін в СІС. При цьому середній рівень функціональних порушень, оцінений за BASFI, був порівняно невисоким (3,17±2,29).

3.2. Вікові та статеві особливості спондилоартриту

На СПА хворіють переважно чоловіки молодого віку [93], однак останніми роками в Україні та світі спостерігається зростання поширеності СПА серед жінок, що стало імпульсом до проведення серії досліджень, присвячених вивченню статевих особливостей цього захворювання [107-111]. За результатами вивчення статевих і вікових особливостей перебігу СПА у різних популяціях світу встановлено, що СПА у чоловіків дебютує раніше, ніж у жінок [107, 110]. Також серед осіб чоловічої статі було виявлено більше HLA-B27-позитивних хворих [111]. Натомість у жінок спостерігалася вища активність захворювання, вищі показники втомлюваності та частіше залучення шийного відділу хребта і периферичних суглобів. З чоловічою статтю асоційовані тяжчі рентгенологічні зміни [112] та швидше прогресування захворювання [113]. Водночас інші автори [114] відзначали важчий перебіг захворювання у чоловіків і відсутність статевих відмінностей за даними рентгенографії. За даними українських авторів, від віку, в якому дебютує СПА, залежать особливості периферичної артропатії, зокрема частота ураження міжфалангових суглобів кистей, ступінь звуження суглобових щілин, субхондрального склерозу, остеофітозу та остеокістозу, формування внутрішньосуглобових кальцинатів і епіфізарного остеопорозу, а також вираженість спондилопатії у всіх відділах хребта і зміни з боку центральної нервової системи [115]. Співвідношення хворих на СПА чоловіків і жінок становить 9:1, спостерігається статева відмінність характеру уражень периферичних суглобів, хребта і позаартикулярних проявів, причому перебіг захворювання у жінок сприятливіший, хоча відзначається висока частота периферичного суглобового синдрому. Для чоловіків характерними є залучення в патологічний процес п'ястно-фалангових, променезап'ясткових, кульшових суглобів, шийного відділу хребта, розвиток навколосуглобового остеопорозу, офтальмопатій і патології нирок, а для жінок – ураження ліктьових, плечових, гомілковостопних суглобів, грудного і поперекового

відділів хребта, формування кісткових узур, наявність ентезопатій, тендовагінітів, змін з боку серця, легенів і нервової системи [116].

Характеристика хворих зі СпА за основними демографічними, клініко-лабораторними та інструментальними показниками залежно від статі представлена в таблиці 3.4. Як видно з таблиці, більшість жінок мали периферичну форму СпА (71,4%, $p < 0,05$ порівняно з центральною), співвідношення частоти центральної та периферичної форм СпА у чоловіків становило 1:1,2 ($p > 0,05$), у жінок – 1:2,5. Статистично значущих відмінностей у частоті позасуглобових проявів СпА не було: ентезити визначали у 49,3% чоловіків проти 45,7% у жінок, увеїти – у 11,9% проти 14,3%, дактиліти – у 7,5% проти 8,6%, псоріаз – у 7,5% проти 11,4% відповідно, ЗЗК мала лише одна особа жіночої статі. У хворих обох статей найчастіше виявлялась II рентгенологічна стадія сакроіліїту (40,4% серед чоловіків і 45,8% серед жінок). Рівень СРБ був значно (в 2,6 рази, $p < 0,05$) вищим у чоловіків порівняно з жінками.

Таблиця 3.4

Характеристика хворих зі СпА за основними демографічними, клініко-лабораторними та інструментальними показниками залежно від статі

Показник		Чоловіки, n=67 (65,7%)	Жінки, n=35 (34,3%)	p
Форма	центральна, n (%)	30 (44,8)	10 (28,6)	0,14
	периферична, n (%)	37 (55,2)	25 (71,4)	0,14
Вік, роки		38,7±11,9	36,9±9,7	0,44
Вік, в якому дебютував СпА		29,2±10,9	26,5±9,81	0,22
Ентезити, n (%)		33 (49,3)	16 (45,7)	0,84
Увеїти, n (%)		8 (11,9)	5 (14,3)	0,76
Дактилїти, n (%)		5 (7,46)	3 (8,57)	1,00
Псоріаз, n (%)		5 (7,46)	4 (11,4)	0,49

ЗЗК, n (%)		0	1 (2,86)	0,34
Позитивність за HLA-B27, n (%)		43 (86) (n=50)	22 (88) (n=25)	1,00
Тривалість СПА, роки		9,52±8,32	10,4±8,99	0,62
Рентгенологічна стадія сакроіліїту, n (%)	0	1 (1,9)	1 (4,2)	0,54
	I	13 (25)	5 (20,8)	0,78
	II	21 (40,4)	11 (45,8)	0,80
	III	10 (19,2)	4 (16,7)	1,00
	IV	7 (13,5)	3 (12,5)	1,00
СРБ (мг/л)		26,4±36,1	10,3±15,5	0,013*
ШОЕ (мм/год)		28,4±21,9	24,7±22,6	0,43
BASDAI (см)		4,42±1,7	4,73±2,15	0,43
BASFI (см)		3,25±2,22	3,02±2,45	0,61
ASDAS-СРБ		3,17±1,12	2,9±0,96	0,23
ASDAS-ШОЕ		3,01±0,94	3,0±0,99	0,96
SPARCC		22,6±12,6	22,3±11,0	0,92
Датський рахунок		20,6±8,85	19,5±10,2	0,57

Примітка: * вірогідність відмінності між чоловіками та жінками.

У ході дослідження було встановлено, що у хворих з дебютом СПА у віці до 35 років, насамперед жінок, частіше зустрічалася периферична форма захворювання, тоді як при дебюті СПА у старшому віці більше, ніж половина хворих обох статей мали центральну форму. Найнижчий рівень лабораторних маркерів запалення спостерігався у хворих з дебютом СПА у віці до 23 років, при цьому найвищі показники ШОЕ виявилися у разі дебюту захворювання після 35 років, а СРБ – у чоловіків з початком розвитку СПА у віці 23-35 років. Рентгенологічне прогресування сакроіліїту відбувалося повільніше у хворих з дебютом СПА у віці до 23 років. За HLA-B27-статусом, частотою позасуглобових проявів, величинами індексів активності, функціональних порушень та вираженістю запальних і хронічних змін в СІС за даними МРТ

суттєвих відмінностей залежно від статі та часу дебюту захворювання не відмічалось. Чоловіки та жінки не відрізнялися за віком, в якому розпочинався СпА.

3.3. Відмінності у клініко-лабораторних та інструментальних проявах у хворих з аксіальною та периферичною формами спондилоартриту

Результати аналізу основних анамнестичних, демографічних, клінічних та рентгенологічних показників хворих з аксіальною та периферичною формами СпА на час первинного звернення наведено в таблиці 3.4. Переважали хворі з периферичною формою СпА – 60,8%, проти 39,2% з центральною. У чоловіків дещо частіше зустрічалась як периферична форма СпА (у 59,7% порівняно з 40,3% у жінок), так і центральна (75% порівняно з 25% у жінок, $p > 0,05$). Незалежно від форми СпА, більшість хворих були позитивними за HLA-B27 (у 85,7% хворих з периферичною формою та 87,9% - з центральною). Хворі з центральною та периферичною формами СпА не відрізнялись за ступенем активності хвороби, визначеним згідно прийнятої в Україні клінічної класифікації [98]. Переважна більшість хворих з центральною формою мали I (50%) або II (32,5%) ступінь активності, серед хворих з периферичною формою СпА переважала I (45,2%) ступінь активності, а II (25,8%) та III (29%) ступені мали майже однаковий розподіл. При цьому рентгенологічна стадія сакроіліїту за Келгреном (II стадія переважала у хворих як з центральною (38,7%), так і з периферичною (44,4%) формою) відповідала середній тривалості захворювання (більше 8 років). Більшість хворих мали ФНС II ступеня (52,5% хворих з центральною формою і 50% - з периферичною). Середня величина тривалості ранкової скрутості була достовірно більшою у хворих з периферичною формою СпА і складала $51,0 \pm 33,04$ хв, порівняно із хворими з центральним СпА ($38,3 \pm 29,6$ хв, $p < 0,05$). У хворих з периферичним СпА середня кількість болючих та набряклих суглобів складала $6,12 \pm 5,96$ та $4,66 \pm 4,89$ відповідно, дактиліти спостерігались у 6 хворих (9,68%), порівняно із 2 хворими (5%) з центральною формою. Серед

усіх хворих на центральний СпА ентезити визначали у 35%, увеїти - у 15%, псоріаз - у 7,5%. У хворих на периферичний СпА ентезити спостерігалися у 51,6% хворих, увеїти – 24,2%, псоріаз – у 9,68%, 1 хворий мав ЗЗК. У 1 хворої з периферичним СпА були ендопротезовані обидва кульшових суглоби.

Розподіл прийому медикаментів у хворих з центральним СпА був таким: НПЗП приймали 72,5% хворих, ГК - 20%, сХМПРП (метотрексат, сульфасалазин чи лефлуномід) – 42,5%, 15% хворих отримували ІБТ (адалімумаб, етанерцепт, інфліксімаб чи голімумаб). Натомість серед хворих на периферичний СпА 77,4% хворих приймали НПЗП, 48,4% отримували ГК, 62,9% - БП та 16,1% - ІБТ. Локальне введення ГК в анамнезі застосовувалось у 15% хворих на центральний СпА та у 25,8% у хворих на периферичний СпА. 12,5% хворих з центральним СпА та 4,48% з периферичним на момент первинного звернення не отримували ніякого медикаментозного лікування.

Таблиця 3.4

Характеристика хворих зі СпА за основними демографічними, анамнестичними, клінічними та рентгенологічними показниками залежно від форми захворювання

Показник		Центральний СпА, n=40 (39,2%)	Периферичний СпА, n=62 (60,8%)	p
Стать, n (%)	чол.	30 (75)	37 (59,7)	0,52
	жін.	10 (25)	25 (40,3)	0,31
Вік, роки, M±σ		37,5±11,5	38,2±11,3	0,76
Позитивність за HLA-B27, n (%)		29 (87,9) N=33	36 (85,7) N=42	1,00
Тривалість СпА, роки, M ±σ		8,7±7,4	10,9±9,0	0,20
Активність,	I	20 (50)	28 (45,2)	0,86

n (%)	II	13 (32,5)	16 (25,8)	0,67
	III	7 (17,5)	18 (29)	0,36
Рентгенологічна стадія сакроіліїту за Келгреном, n (%)	0	1 (3,2)	1 (2,2)	1,00
	I	8 (25,8)	10 (22,2)	0,80
	II	12 (38,7)	20 (44,4)	0,83
	III	6 (19,4)	8 (17,8)	1,00
	IV	4 (12,9)	6 (13,3)	1,00
	n обстежених	31 (100)	45 (100)	-
ФНС, n (%)	I	14 (35)	20 (32,3)	0,84
	II	21 (52,5)	31 (50)	1,0
	III	5 (12,5)	11 (17,7)	0,59
Ранкова скутість, хв, M ±σ		38,3±29,6	51,1±33,0	0,049*
Болючі суглоби, з 68, M ±σ, N=62§		-	6,12±5,96	-
Набряклі суглоби, з 66, M ±σ, N=62§		-	4,66±4,89	-
Ентезити, n (%)		17 (35)	32 (51,6)	0,72
Дактиліти, n (%)		2 (5)	6 (9,68)	0,71
Увеїти, n (%)		6 (15)	15 (24,2)	0,46
Псоріаз, n (%)		3 (7,5)	6 (9,68)	1,00
ЗЗК, n (%)		0	1 (1,61)	1,00
Ендопротезування, n (%)		0	1 (1,61)	1,00
Локальне введення ГК в анамнезі, n (%)		6 (15)	16 (25,8)	0,34
Лікування на момент первинного звернення, n (%)	НПЗП	29 (72,5)	48 (77,4)	0,88
	ГК	8 (20)	30 (48,4)	0,048*
	сХМПРП	17 (42,5)	39 (62,9)	0,30
	ІБТ	6 (15)	10 (16,1)	1,00
	Не отримували	5 (12,5)	3 (4,84)	0,27

Примітка: * вірогідність відмінності між центральною та периферичною формами; § визначення проводилось лише у хворих з периферичною формою СПА.

Середні величини індексів та лабораторно-інструментальних показників у хворих з центральною та периферичною формами СпА наведено у таблиці 3.5. У хворих з периферичною формою СпА порівняно з аксіальною характерні вища активність захворювання за СРБ (в 2 рази) та ASDAS-ШОЕ (в 1,2 рази), але менша вираженість активних і хронічних змін в СІС за даними МРТ (SPARCC індекс складав $19,6 \pm 9,81$ проти $26,6 \pm 12,7$ та Датський рахунок становив $17,8 \pm 7,72$ проти $23,7 \pm 9,64$ відповідно).

Таблиця 3.5

Характеристика хворих зі СпА за основними клініко-лабораторними та інструментальними показниками залежно від форми захворювання

Показник	Центральний СпА (n=40)	Периферичний СпА (n=62)	p
СРБ (мг/л)	$12,8 \pm 15,8$	$26,1 \pm 37,6$	0,04*
ШОЕ (мм/год)	$23,9 \pm 19,2$	$29,2 \pm 23,6$	0,24
BASDAI (см)	$4,16 \pm 1,78$	$4,76 \pm 1,89$	0,11
BASFI (см)	$3,0 \pm 2,26$	$3,28 \pm 2,33$	0,55
ASDAS-СРБ	$2,88 \pm 0,90$	$3,20 \pm 1,16$	0,14
ASDAS-ШОЕ	$2,76 \pm 0,82$	$3,16 \pm 1,01$	0,039*
SPARCC	$26,6 \pm 12,7$	$19,6 \pm 9,81$	0,0023*
Датський рахунок	$23,7 \pm 9,64$	$17,8 \pm 7,72$	0,0009*

Примітка: * вірогідність відмінності між центральною та периферичною формами.

Отже, результати дослідження відмінностей у клініко-лабораторних та інструментальних показників у хворих з аксіальною та периферичною формами СпА показали, що середня величина тривалості ранкової скутості була достовірно більшою у хворих з периферичною формою ($51,0 \pm 33,04$ проти з $38,3 \pm 29,6$ центральною, $p < 0,05$). Хворі з центральною та периферичною формами СпА не відрізнялись за ступенем активності хвороби, визначеним згідно прийнятої в Україні клінічної класифікації. ГК частіше приймали хворі з периферичним ураженням суглобів (48,4% порівняно з 20% з аксіальною

формою, $p < 0,05$). Показники активності захворювання за рівнем СРБ та ASDAS-ШОЕ виявились вірогідно вищими у хворих з периферичним СпА ($26,1 \pm 37,6$ проти $12,8 \pm 15,8$ з центральною, $p < 0,04$, та $3,16 \pm 1,01$ проти $2,76 \pm 0,82$ відповідно, $p < 0,04$), однак рівні ШОЕ та ASDAS-СРБ в цих двох категоріях хворих виявились співставними. Хворі з аксіальним СпА мали вищі індекси активних (SPARCC індекс $26,6 \pm 12,7$ проти $19,6 \pm 9,81$ у хворих з периферичним СпА, $p < 0,002$,) та хронічних (Датський рахунок $23,7 \pm 9,64$ проти $17,8 \pm 7,72$ з периферичною формою, $p < 0,0009$) змін в СІС за даними МРТ. Отримані результати свідчать про те, що у хворих з периферичним СпА назагал реєструється вища активність системного запального процесу за традиційними показниками (тривалість ранкової скутості, сироватковий рівень СРБ та ASDAS-ШОЕ), що обумовлює необхідність застосування активнішої системної протизапальної терапії, включаючи призначення ГК, порівняно з хворими з центральною формою.

Результати вивчення відмінностей у клініко-лабораторних та інструментальних проявах у хворих залежно від віку, статі та форми СпА висвітлено в таких публікаціях:

1. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Мазанко КВ (2020) Вікові та статеві особливості спондилоартриту. Укр ревматол журн, 80(2):59-65.

2. Iaremenko O, Shynkaruk I, Fedkov D, Iaremenko K, Petelytska L (2020) Bone turnover biomarkers, disease activity, and MRI changes of sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis. Rheumatol Int 40 (12):2057-2063.

3. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2016) Характеристика хворих зі спондилоартритами за основними демографічними, анамнестичними, клінічними та рентгенологічними показниками залежно від форми захворювання. Збірник тез II Міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», Івано-Франківськ – Яремче, 6-7 жовтня 2016, с 292.

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ, ЛАБОРАТОРНИМИ МАРКЕРАМИ ЗАПАЛЕННЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАТУСОМ ТА ЗМІНАМИ В САКРОІЛІАЛЬНИХ СПОЛУЧЕННЯХ ЗА ДАНИМИ МАГНІТНО- РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ У ХВОРИХ ЗІ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

На момент первинного звернення було проаналізовано МРТ СІС в режимах STIR, T2 Fat Sat, T1 та T2 у 67 хворих. Серед загальної когорти обстежених хворих було 40 чоловіків (59,7%) та 27 жінок (40,3%). Вік хворих становив від 20 до 63 ($37,2 \pm 11,0$) років. 29 хворих мали центральну форму СпА (43,3%) та 38 хворих – периферичну (56,7%). Тривалість захворювання складала в середньому 8,7 років. Більшість хворих були позитивними за HLA-B27 (83,9%, n=56).

Активність захворювання за BASDAI ($4,63 \pm 1,84$) та СРБ ($16,9 \pm 25,4$) виявилась досить високою, при цьому рівень функціональних порушень та лабораторна активність (за ШОЕ) у хворих були невисокими: BASFI склав $2,89 \pm 2,31$, ШОЕ – $26,5 \pm 23,6$. Середні величини ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ виявились співставними: $3,01 \pm 0,97$ та $2,89 \pm 2,31$ відповідно. Індекси активних та хронічних змін СІС за даними МРТ у хворих зі СпА були досить високими: SPARCC – $22,5 \pm 11,9$, Датський рахунок – $20,1 \pm 9,35$. Статистично значущих відмінностей між загальною когортою хворих та хворими, яким було проведено МРТ СІС, не було.

Кореляційні зв'язки клініко-лабораторних показників у хворих зі СпА наведено в таблиці 4.1. Усі клінічні індекси корелювали з ШОЕ та СРБ (r від 0,225 до 0,773). Достовірна кореляція спостерігалась між ШОЕ та СРБ (r=0,589), індексами активності BASDAI та функціональних порушень BASFI (r=0,540), інтегральними індексами ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ (r=0,763). Усі клінічні індекси достовірно корелювали між собою: ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ з BASDAI та BASFI (r від 0,557 до 0,670).

Таблиця 4.1

Кореляційні зв'язки між основними клініко-лабораторними показниками у хворих зі СпА

	ШОЕ	СРБ	ASDAS-ШОЕ	ASDAS-СРБ	BASDAI	BASFI
ШОЕ		0,589*	0,773*	0,534*	0,225*	0,440*
СРБ	0,589*		0,492*	0,768*	0,228*	0,305*
ASDAS-ШОЕ	0,773*	0,492*		0,763*	0,670*	0,606*
ASDAS-СРБ	0,534*	0,768*	0,763*		0,659*	0,557*
BASDAI	0,225*	0,228*	0,670*	0,659*		0,540*
BASFI	0,440*	0,305*	0,606*	0,557*	0,540*	

Примітка: * кореляція значуща на рівні $p < 0,01$.

Результати кореляційного аналізу клініко-лабораторних показників з активними та хронічними запальними змінами в СІС за даними МРТ у хворих зі СпА представлено в таблиці 4.2. Як видно з таблиці, достовірну кореляцію виявлено лише між активними та хронічними змінами в СІС ($r=0,294$). Клініко-лабораторні показники не мають достовірних зв'язків ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

Таблиця 4.2

Кореляційні зв'язки основних клініко-лабораторних показників з активними та хронічними змінами СІС за даними МРТ у хворих зі СпА

Показник	SPARCC індекс		Датський рахунок	
	r	p	r	p
ШОЕ	0,71	0,571	0,127	0,317
СРБ	0,191	0,124	0,122	0,337
ASDAS-ШОЕ	0,066	0,601	0,069	0,558
ASDAS-СРБ	0,208	0,094	0,075	0,557

BASDAI	-0,041	0,743	-0,123	0,334
BASFI	0,091	0,465	0,072	0,569
SPARCC	-	-	0,294	<0,01*
Датський рахунок	0,294	<0,01*	-	-

Примітка. * кореляція значуща на рівні $p < 0,01$.

Отримані результати можуть свідчити, що клініко-лабораторні зміни не пов'язані зі змінами в СІС за даними МРТ, тому неможливо оцінювати активність захворювання лише за клінічними чи лабораторними даними, або лише за даними МРТ. МРТ дослідження може бути застосовано не у всіх хворих і нерідко візуалізує недостатньо специфічні зміни [23]. Наші результати підтверджують проведені раніше дослідження, в яких не було виявлено кореляції між клініко-лабораторними показниками та змінами в СІС за даними МРТ [117]. Наявність уражень СІС на МРТ може спостерігатись у хворих з неспецифічним болем у спині та навіть серед здорових осіб. В 2009 році Marzo-Ortega Н. та співавтори повідомили про високу поширеність набряку кісткового мозку до 6/22 (27%) у контрольній вибірці здорових добровольців та у хворих з механічним болем у спині [118]. Weber U. та співавтори виявили набряк кісткового мозку в кутах хребців серед 26% здорових осіб [119].

Отримані нами результати потребують подальшого поглибленого вивчення з урахуванням МРТ-змін не тільки в СІС, а й в усьому хребті, оцінки динаміки активних та хронічних змін у кістковій тканині, а також результатів остеоденситометрії.

Результати дослідження взаємозв'язку між клінічними показниками, лабораторними маркерами запалення, функціональним статусом та змінами в СІС за даними МРТ у хворих зі Спа висвітлено в таких публікаціях:

1. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2017) Взаємозв'язок між клініко-лабораторною активністю та запальними змінами в сакроілеальних сполученнях за даними магнітно-резонансної томографії у хворих з

аксіальною та периферичною формами спондилоартриту. Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України, 24, с 480-495.

2. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Кореляція інтегральних індексів активності захворювання та швидкості осідання еритроцитів у хворих із серонегативними спондилоартритами. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття», Київ, 5-6 лютого 2016, с 106-108.

3. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Корреляция клинических индексов с лабораторной активностью у больных с серонегативными спондилоартритами. Сборник научных трудов научно-практической конференции, посвященной 85-летию БелМАПО «Научные исследования в медицине: от теории к практике», Минск, 25 ноября 2016, с 843-846.

4. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Кореляція інтегральних індексів активності захворювання та рівня С-реактивного білка у хворих із серонегативними спондилоартритами. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук», Дніпропетровськ, 12-13 лютого 2016, с 114-116.

5. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2015) Рівень С-реактивного білка та інтегральний індекс активності захворювання у хворих з серонегативними спондилоартритами. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання медичної теорії та практики», Дніпропетровськ, 11-12 грудня 2015, с 97-99.

6. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2016) Взаємозв'язок рівня С-реактивного білка та функціонального статусу хворих із серонегативними спондилоартритами. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Роль сучасної медицини у

житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя», Львів, 25-26 березня 2016, с 69-71.

7. Яремчук ПО, Федьков ДЛ, Шинькарук ЮЛ (2017) Візуалізуючі методи досліджень у хворих зі спондилоартритом. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика ХХІ століття», Київ, 3-4 лютого 2017, с 76-78.

8. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2018) Подвійна рентгенівська денситометрія у хворих зі спондилоартритом: кореляція зі змінами в сакроіліальних суглобах та активністю захворювання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики», Харків, 20 квітня 2018, с 261.

9. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2016) Взаємозв'язок між клініко-лабораторними показниками та хронічними змінами на МРТ у хворих зі спондилоартритами. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє», Харків, 4 листопада 2016, с 251.

10. Яременко ОБ, Федьков ДЛ, Шинькарук ЮЛ (2016) Клініко-лабораторно-інструментальні кореляції при аксіальному та периферичному спондилоартритах. 7-ий Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації», Український науково-медичний молодіжний журнал 2(94):44.

11. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D (2016) Relationship between disease activity and MRI inflammatory changes in patients with spondyloarthritis. Біль. Суставы. Позвоночник 1 (21):84.

12. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D (2016) Disease activity and inflammatory MRI lesions in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 75(2):1140.

13. Mazanko K, Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D (2018) Results of dual energy X-ray absorptiometry in patients with spondyloarthritis: correlation with disease duration, changes in sacroiliac joints on magnetic resonance imaging and disease activity. Abstract book «Antwerp Medical Student's Congress», Antwerp, 11-15 September 2018, p 30.

14. Iaremenko O, Shynkaruk I, Fedkov D, Mazanko K (2019) Correlation of DXA with disease duration, changes in sacroiliac joints on magnetic resonance imaging, disease activity and serum levels of sclerostin and dickkopf-1 in patients with spondyloarthritis. World Congress on Osteoporosis Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Paris, 4-7 April 2019, Osteoporosis International 30:357-357.

РОЗДІЛ 5

ЗМІНИ РІВНЯ ІМУНОБІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ОСИФІКАЦІЇ У ХВОРИХ ЗІ СПОНДИЛОАРТРИТОМ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ТА ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

5.1. Зміни рівня маркерів осифікації та запалення у хворих зі спондилоартритом порівняно з групою контролю

Отримані результати сироваткових рівнів імунобіохімічних маркерів кісткового метаболізму у СпА хворих на момент первинного звернення та у групі контролю наведено у таблиці 5.1. У хворих зі СпА виявились значно нижчі рівні Dkk-1 ($p < 0,0001$), TGF- β 1 ($p = 0,0017$) та склеростину ($p < 0,0001$) порівняно з групою контролю. Достовірної різниці у рівні WNT3 між СпА хворими та здоровими особами групи контролю не було ($p = 0,1170$).

Таблиця 5.1

Сироваткові рівні маркерів запалення та осифікації у хворих зі СпА на момент первинного звернення та у здорових людей групи контролю

Біомаркер	Хворі зі СпА	Група контролю	p
TGF- β 1 (пмоль/л)	285,3 \pm 186,9	443,2 \pm 84,3	0,0017
WNT3 (нг/мл)	5,14 \pm 3,60	3,65 \pm 0,94	0,1170
Склеростин (пмоль/л)	21,7 \pm 13,5	31,2 \pm 10,5	<0,0001
Dkk-1 (пмоль/л)	45,5 \pm 36,5	106,8 \pm 34,2	<0,0001

Отримані дані про нижчі рівні Dkk-1 у хворих зі СпА порівняно зі здоровими особами співпадають з результатами Kwon S.R. та співавторів [120]. У хворих зі СпА, після початкових деструктивних змін, обумовлених запаленням суглобу, інгібування Dkk-1 знижує передачу сигналу Wnt від Dkk-1-опосередкованої супресії та індукує утворення нової кісткової тканини, що відображається зростанням остеофітів [68]. Daoussis D. та співавтори [69] припустили, що інгібуюча роль Dkk-1 у хворих зі СпА на активацію шляху Wnt була незначною, на відміну від чіткого інгібуючого ефекту Dkk-1 у

здорових осіб. Відповідно до моделі Diarra D. та співавторів [68] і Daoussis D. та співавторів [69] рівні сироваткового Dkk-1 у хворих зі СпА знижені. Низькі рівні Dkk-1 у хворих зі СпА вказують на активацію сигналізації Wnt. Активація Wnt може індукувати формування нової кісткової тканини в запальних суглобах та збільшувати кількість остеофітів.

Сироваткові рівні TGF- β 1 у СпА хворих виявились достовірно нижчими у порівнянні з групою контролю, що не відповідає результатам інших досліджень, в яких описана значно вища експресія TGF- β 1 у хворих зі СпА [121-123]. Це може бути пов'язано як з генним поліморфізмом TGF- β 1 у хворих зі СпА, так і з можливим супутнім остеопорозом чи остеопенією і потребує більш глибокого вивчення. Так, в одному з досліджень описують, що рівень TGF- β 1 був значно нижчим у хворих з остеопорозом порівняно зі здоровими особами [124].

Рівень сироваткового склеростину був достовірно нижчим порівняно з рівнем у здорових осіб, що відповідає даним сучасної літератури [67, 125].

Сироватковий рівень WNT3 суттєво не відрізнявся між СпА хворими та контрольною групою. В одному з досліджень [2] повідомляється, що СпА хворі мали значно вищий рівень WNT3 порівняно з контролем, та WNT3 може бути маркером для остеопроліферації у хворих зі СпА. Інше дослідження продемонструвало, що хворі, які отримували інгібітори ФНП мали вищі сироваткові рівні WNT3. Відсутність запалення після лікування анти-ФНП було пов'язане з утворенням нової кістки. Було висловлено гіпотезу, що це може бути спричинено посиленням сигналізації Wnt і що ФНП- α пригнічує формування кісткової тканини, стимулюючи експресію антагоніста Wnt Dkk-1. За результатами огляду сучасної літератури з'ясувати причини розбіжностей в сироваткових рівнях WNT3 у хворих зі СпА порівняно зі здоровими особами не вдалося [23].

Отже, нижчий рівень Dkk-1 у сироватці крові хворих зі СпА порівняно з групою контролю може свідчити про активацію сигналізації Wnt і може бути причиною компенсаторної реакції на дефіцит склеростину. Рівень

сироваткового склеростину був достовірно нижчим порівняно з рівнем у здорових осіб. Нижчий рівень TGF- β 1 у СпА хворих порівняно з контрольною групою може бути пов'язаний як з генним поліморфізмом TGF- β 1 у хворих зі СпА, так і з можливим супутнім остеопорозом або остеопенією, це питання вимагає поглибленішого вивчення. Рівень WNT3 у сироватці крові не відрізнявся між хворими зі СпА та контрольною групою. За даними літератури існують суперечливі дані щодо рівнів WNT3 у хворих зі СпА та здоровими особами, проте досліджень, в яких би було з'ясовано причини цих розбіжностей, нами не знайдено.

5.2. Відмінності сироваткових рівнів імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації залежно від статі хворих, форми захворювання та віку дебюту спондилоартриту

Значущих відмінностей у сироваткових рівнях імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації залежно від статі не було (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Сироваткові рівні маркерів запалення та осифікації у хворих зі СпА залежно від статі

Біомаркер	Чоловіки, n=67	Жінки, n=35	p
TGF- β 1 (пмоль/л)	292,7 \pm 184,5	271,0 \pm 193,2	0,580
WNT3 (нг/мл)	3,71 \pm 4,04	3,02 \pm 3,35	0,388
Склеростин (пмоль/л)	21,1 \pm 13,9	23,0 \pm 12,7	0,502
Dkk-1 (пмоль/л)	48,3 \pm 36,3	40,2 \pm 36,7	0,289

Результати аналізу сироваткових рівнів маркерів запалення та осифікації у хворих з аксіальною та периферичною формами СпА наведено в таблиці 5.3. Як видно з таблиці, достовірних відмінностей між групами не було.

Таблиця 5.3

Сироваткові рівні маркерів запалення та осифікації у хворих зі СПА залежно від форми захворювання

Біомаркер	Центральний СПА, n=40	Периферичний СПА, n=62	p
TGF- β 1 (пмоль/л)	270,8 \pm 185,9	294,6 \pm 188,4	0,533
WNT3 (нг/мл)	3,58 \pm 3,56	3,41 \pm 4,00	0,827
Склеростин (пмоль/л)	20,6 \pm 11,3	22,5 \pm 14,7	0,489
Dkk-1 (пмоль/л)	45,9 \pm 35,3	45,2 \pm 37,5	0,925

У ході дослідження було встановлено, що у хворих з дебютом СПА після 35,1 років достовірно вищий сироватковий рівень склеростину порівняно з хворими з дебютом захворювання до 22,6 років ($p=0,007$) та у віці дебюту СПА 22,7-35 років ($p=0,012$) (таблиця 5.4). Інших відмінностей в рівнях імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації залежно від віку, в якому почалось захворювання, немає.

Таблиця 5.4

Сироваткові рівні маркерів запалення та осифікації у хворих зі СПА залежно від віку дебюту захворювання

Біомаркер	Дебют СПА у віці до 22,6 років (n=31)	Дебют СПА у віці 22,7-35 років (n=46)	Дебют СПА у віці після 35,1 років (n=25)
TGF- β 1 (пмоль/л)	279,6 \pm 184,5	313,6 \pm 191,8	240,1 \pm 178,2
WNT3 (нг/мл)	3,23 \pm 3,25	3,45 \pm 4,00	3,82 \pm 4,23
Склеростин (пмоль/л)	19,1 \pm 8,70	19,6 \pm 13,0	28,9 \pm 16,8#*
Dkk-1 (пмоль/л)	43,9 \pm 35,7	43,6 \pm 35,6	51,0 \pm 39,9

Примітка: #вірогідність відмінностей вихідних значень між групами хворих з віком дебюту СПА до 22,6 років і хворими з дебютом СПА після 35,1

років; *вірогідність вихідних значень між групами хворих у віці дебюту СпА 22,7-35 років і хворими з дебютом СпА після 35,1 років.

Отже, ранній вік дебюту СпА може асоціюватись з нижчим сироватковим рівнем склеростину, нижчим рівнем традиційних лабораторних маркерів запалення на повільнішому рентгенологічному прогресуванні, тоді як у віці дебюту захворювання після 35 років спостерігається вищий рівень склеростину та найвищі показники ШОЕ. За даними сучасної літератури пояснень відмінностей рівнів склеростину залежно від віку дебюту СпА виявити не вдалось. Одним із наших припущень є наявність антитіл до склеростину, збільшення синтезу яких може бути більш посиленим у молодому віці, проте дане питання потребує подальшого аналізу.

5.3. Взаємозв'язки імунобіохімічних маркерів кісткового метаболізму з клініко-лабораторними показниками у хворих зі спондилоартритом

Для визначення взаємозв'язків між біомаркерами та клініко-лабораторними показниками у хворих зі СпА за результатами первинного візиту було проведено кореляційний аналіз (таблиця 5.5). Виявлено кореляційний зв'язок величин Dkk-1 з рівнем СРБ ($r=0,218$, $p=0,029$). Ця асоціація може вказувати на спільну патогенетичну платформу механізмів регуляції системного запального процесу та продукції Dkk-1. Інших кореляцій між показниками активності захворювання, BASFI та біомаркерами не було. Аналогічні результати отримано в інших дослідженнях, в яких автори не виявили достовірних кореляційних зв'язків TGF- β 1 [34, 121, 126], WNT3 [2] та склеростину [125] з клініко-лабораторними показниками активності захворювання та функціонального статусу.

Таблиця 5.5

Кореляційні зв'язки між біомаркерами та показниками активності захворювання та функціонального статусу у хворих зі СПА на момент первинного звернення

Біо-маркер	ШОЕ, r (p)	СРБ, r (p)	ASDAS-СРБ, r (p)	ASDAS-ШОЕ, r (p)	BASDAI, r (p)	BASFI, r (p)
TGF-β1	0,174 (0,079)	0,153 (0,124)	0,057 (0,567)	0,083 (0,408)	0,044 (0,658)	0,056 (0,575)
WNT3	0,101 (0,313)	0,118 (0,236)	0,060 (0,547)	0,053 (0,597)	0,054 (0,589)	-0,055 (0,585)
Склеростин	-0,035 (0,724)	-0,146 (0,142)	-0,162 (0,104)	-0,044 (0,664)	-0,025 (0,803)	0,112 (0,262)
Dkk-1	0,118 (0,236)	0,216* (0,029)	0,191 (0,054)	0,111 (0,265)	0,084 (0,402)	0,151 (0,130)

Примітка: * кореляція значуща на рівні $p < 0,05$.

Спостерігались достовірні взаємозв'язки маркерів осифікації та запалення між собою: позитивна кореляція Dkk-1 з TGF-β1 та склеростином, а також негативна - WNT3 зі склеростином (таблиця 5.6). Схожі результати представлені у двох дослідженнях [2, 127], у яких була виявлена достовірною позитивна кореляція склеростину з Dkk-1. Pararoulos S.E. та співавтори виявили, що підвищення рівня Dkk-1 є компенсаторною реакцією на зниження склеростину та збільшення утворення нової кісткової тканини. Їх дослідження показали, що рівень Dkk-1 у хворих на склеростеоз значно вищий порівняно зі здоровими людьми.

Таблиця 5.6

Кореляційні зв'язки біомаркерів між собою у хворих зі СПА на момент первинного звернення

Біомаркер	TGF-β1, r (p)	WNT3, r (p)	Склеростин, r (p)	Dkk-1, r (p)
TGF-β1	-	-0,099 (0,323)	0,141 (0,156)	0,298* (0,002)
WNT3	-0,277 (0,323)	-	-0,230* (0,020)	-0,143 (0,152)

Склеростин	0,141 (0,156)	-0,230* (0,020)	-	0,285* (0,004)
Dkk-1	0,298* (0,002)	-0,143 (0,152)	0,285* (0,004)	-

Примітка: * кореляція значуща на рівні $p < 0,05$.

Отже, існує кореляційний зв'язок між рівнями Dkk-1 з СРБ, що може бути пов'язано з існуванням спільних механізмів регуляції системного запалення та остеомодифікації. Інших взаємозв'язків між показниками активності захворювання, функціонального статусу та біомаркерами не було. Були виявлені позитивні кореляції Dkk-1 з TGF- β 1 та склеростином, а також негативні кореляції WNT3 та склеростину, що може відобразити їх взаємозалежність.

5.4. Кореляційні зв'язки біомаркерів з активними та хронічними змінами в сакроіліальних сполученнях за даними магнітно-резонансної томографії у хворих зі спондилоартритом

Кореляційні зв'язки між маркерами кісткового метаболізму та змінами СІС за даними МРТ у хворих зі СпА на момент первинного візиту наведено в таблиці 5.7. Dkk-1 негативно корелював з хронічними змінами СІС ($r = -0,293$, $p = 0,018$) та не мав кореляції з активними змінами СІС. Також виявлено негативний кореляційний зв'язок склеростину з активними запальними змінами в СІС ($r = -0,266$, $p = 0,030$), проте відсутня його кореляція з хронічними змінами. TGF- β 1 та WNT3 не мали достовірних кореляційних зв'язків ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

Таблиця 5.7

Кореляційні зв'язки між біомаркерами та індексами активних та хронічних змін СІС за даними МРТ у хворих зі СпА на момент первинного звернення

Біомаркер	SPARCC індекс	Датський рахунок
-----------	---------------	------------------

TGF- β 1	-0,178	-0,132
WNT3	-0,018	0,116
Склеростин	-0,265*	-0,171
Dkk-1	-0,104	-0,293*

Примітка: * кореляція значуща на рівні $p < 0,05$.

В одному з нещодавніх досліджень взаємозв'язків між рівнем Dkk-1 та МРТ-змiнами у хребті та СiС було виявлено, що Dkk-1 корелює з набряком кісткового мозку в хребті, але не корелює з активними змiнами у СiС [3].

Отримані нами результати виявили асоціацію Dkk-1 із хронiчними змiнами СiС за даними МРТ, але не з активними ураженнями, а також виявлено, що рівень склеростину негативно корелював з гострими змiнами СiС. TGF- β 1 та WNT3 не мали суттєвої кореляції ні індексом SCARCC, ні з Датським рахунком. Отже, сироваткові рівні Dkk-1 та склеростину можуть краще відображати процеси кісткової трансформації СiС за даними МРТ. Можливо, оцінка активних і хронічних змін в усьому хребті за даними МРТ дасть уточнену інформацію з цього питання.

5.5. Діагностичне значення імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації у хворих зі спондилоартритом

За останнє десятиріччя запровадження нових класифікаційних критеріїв СпА покращило розуміння перебігу захворювання, його діагностику та лікування. Міжнародною групою експертів ASAS в 2009 році було запропоновано діагностичні (класифікаційні) критерії аксіального СпА [4], а в 2011 році – периферичного СпА [5]. Ці критерії дозволяють доповнити чи замінити модифіковані Нью-Йоркські діагностичні критерії 1984 року, згідно яких діагноз встановлювався за наявності обов'язково рентгенологічного критерію (двобічний сакроіліт \geq II стадії чи однобічний III–IV стадії за Келгреном) та принаймні одного з клінічних критеріїв (запальний біль в спині, обмеження рухливості поперекового відділу хребта чи обмеження екскурсії грудної клітини) [16]. Перевагою нових критеріїв є можливість діагностики

СпА на ранніх, дорентгенологічних стадіях. Новий алгоритм передбачає можливість встановлення діагнозу двома шляхами. Один з них базується на візуалізаційних ознаках сакроіліїту (МРТ чи рентгенографія), другий – на виявленні HLA-B27, в обох випадках – в поєднанні з клінічними проявами, характерними для СпА. У тому ж 2009 році ASAS було оприлюднено ASAS/OMERACT рекомендації з МРТ-діагностики сакроіліїта для підтвердження діагнозу СпА [17]. Особлива цінність МРТ полягає в здатності виявляти ранні діагностично значущі зміни в СІС, які включають субхондральний набряк кісткового мозку, а також дрібні ерозії, ентезит, капсуліт, синовіт, які передують структурним змінам на стандартних рентгеновських знімках. Ознаки СпА на рентгенограмах виявляються пізно (через кілька років), лише після ураження кортикального і/або трабекулярного відділів кістки. Незважаючи на те, що близько 90% хворих зі СпА є HLA-B27-позитивними [8, 28], негативність за цим антигеном не виключає можливий діагноз СпА. Визначення HLA-B27 збільшує ймовірність встановлення діагнозу СпА на 68%, а використання рентгенологічних методів збільшує цю ймовірність на 75% [128]. Визначення антигену HLA-B27 покращує специфічність класифікаційних критеріїв ASAS з 77,2 до 84,9%, хоча чутливість знижується з 85,5 до 84,6% [128].

Проте, попри наявність стандартизованих методів діагностики СпА, їх чутливість та специфічність не завжди дозволяє своєчасно встановити діагноз, особливо на ранніх етапах захворювання. Передусім це стосується HLA-B27-негативних хворих з непереконливими щодо наявності активних запальних змін СІС даними МРТ. Отже, пошук нових діагностичних, у тому числі лабораторних, маркерів, які б дозволили з високою чутливістю виявляти СпА, до сьогодні залишається актуальною проблемою ревматології. На поточний час невідомі способи діагностики СпА у випадках з непереконливими лабораторними та інструментальними змінами.

З використанням множинного регресійного аналізу нами було оцінено діагностичну значущість всіх чотирьох імунобіохімічних маркерів кісткового

метаболізму. За результатами цього аналізу виявилось, що діагностичне значення має лише рівень Dkk-1 в сироватці крові. Це може пояснюватись тим, що Dkk-1 є одним з ключових регуляторів метаболізму кісткової тканини, білком – негативним регулятором утворення нової кістки. Недостатня або надмірна активність Dkk-1 в кістці призводить до збільшення або зниження щільності кісткової тканини [28]. Dkk-1, зв'язуючись з корецептором LRP5/6 Wnt, пригнічує активність сигнальної системи Wnt та відіграє важливу роль в ремоделюванні кістки під час прогресування захворювання [24].

В результаті нами було розроблено новий спосіб діагностики СпА, який дозволяє диференціювати хворих зі СпА від здорових осіб на додаток до даних МРТ та визначення наявності HLA-B27. Обґрунтування способу наведено нижче.

Середні величини Dkk-1 у хворих зі СпА та здорових осіб, а також у HLA-B27-позитивних та HLA-B27-негативних хворих наведено в таблиці 5.8. 65 хворих були HLA-B27-позитивними (86,6% від кількості хворих, у яких його визначали).

Таблиця 5.8

Середні величини Dkk-1 у хворих зі СпА та здорових осіб, у HLA-B27-позитивних та HLA-B27-негативних хворих

Показник	Контроль (n=15)	Всі хворі зі СпА (n=102)	HLA-B27- позитивні хворі (n=65)	HLA-B27- негативні хворі (n=10)
Dkk-1 (пмоль/л)	106,8±34,2	45,5±36,5*	45,5±34,4*	70,3±53,2**

Примітка: n – кількість обстежених осіб, * p<0,0001 порівняно з групою контролю, ** p=0,0473 порівняно з групою контролю.

Виявлено достовірну відмінність в сироваткових рівнях Dkk-1 між хворими зі СпА (45,5±36,5) та контрольною групою (106,8±34,2, p<0,0001); при цьому рівень Dkk-1 був нижчим, ніж у контролі як у HLA-B27-позитивних (45,5±34,4, p<0,0001), так і у HLA-B27-негативних хворих (70,3±53,2, p=0,0473). При застосуванні ROC-аналізу та побудові характерної кривої

сироваткового рівня Dkk-1 виявлено дуже добру розділову здатність цієї моделі згідно експертної шкали для значень AUC (таблиця 5.9 та рисунок 5.1).

Таблиця 5.9

Характеристики ROC-аналізу діагностичної ефективності визначення рівня Dkk-1 в сироватці крові хворих зі СПА

Показник	Площа під кривою (AUC)	p	95% довірчий інтервал	Порогове значення (діагностичний рівень)	Чутливість	Специфічність
Dkk-1	0,88±0,05	<0,0001	0,78- 0,94	0,88 пмоль/л	86,7%	78,9%

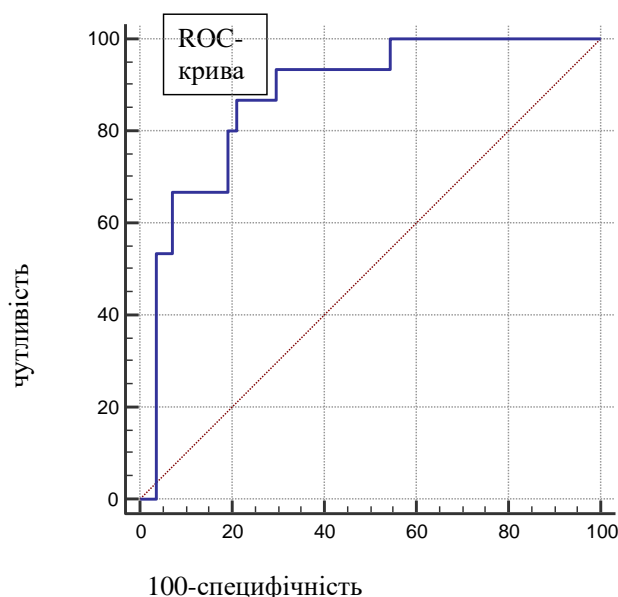


Рисунок 5.1. ROC-крива для моделі діагностики СПА за значенням рівня Dkk-1 в сироватці крові.

При застосуванні ROC-аналізу виявлено, що AUC для Dkk-1 у хворих зі СПА складає 0,88±0,05, що вказує на високу здатність Dkk-1 диференціювати хворих зі СПА від здорових осіб.

Отже, з огляду на відсутність інших лабораторних маркерів, які б дозволили з високою чутливістю виявляти СПА, з метою діагностики доцільно визначати рівень Dkk-1 в сироватці крові на додаток до МРТ СІС. Порогове значення рівня Dkk-1 $\leq 0,88$ пмоль/л з високою вірогідністю свідчить на користь СПА (специфічність - 78,9% та чутливість - 86,7%). Перевагами

пропонованого способу діагностики СПА є можливість встановлення діагнозу у HLA-B27-негативних хворих та хворих, яким неможливо провести МРТ СІС через наявність протипоказань.

Результати вивчення рівнів імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації у хворих зі СПА та їх взаємозв'язку з клінічними та лабораторно-інструментальними проявами захворювання висвітлено в таких публікаціях:

1. Iaremenko O, Shynkaruk I, Fedkov D, Iaremenko K, Petelytska L (2020) Bone turnover biomarkers, disease activity, and MRI changes of sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 40 (12):2057-2063.

2. Yaremenko OB, Shynkaruk YL, Fedkov DL (2017) TGF- β 1, sclerostin and dickkopf-1 serum levels and their correlation with disease activity and sacroiliitis in spondyloarthritis. International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine», Lublin, 28-29 April 2017, с 105-108.

3. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ. Спосіб діагностики спондилоартриту. Патент України UA №143632 МПК G01N33/49, A61B8/13 № u 2020 00491; заявл. 28.01.20; опубл. 10.08.20. Бюлетень №15 від 10.08.2020.

4. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ. Спосіб діагностики спондилоартриту. Патент на винахід UA №123530 МПК G01N33/49, A61B8/13 № a 2020 00363; заявл. 22.01.20; опубл. 14.04.21. Бюлетень №15 від 14.04.2021.

5. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2017) Взаємозв'язок сироваткового рівня склеростину з клініко-лабораторними та інструментальними показниками активності у хворих зі спондилоартритами. Збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього», Київ, 31 березня – 1 квітня 2017, с 112-114.

6. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2017) Рівень маркера осифікації та репарації тканин залежно від клініко-інструментальних показників активності спондилоартриту. Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність», Харків, 3 листопада 2017, с 188.

7. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ (2017) Біомаркери запалення та осифікації у хворих зі спондилоартритами: асоціація з активністю захворювання. VII Національний конгрес ревматологів України, Укр ревматол журн, Київ, 18-20 жовтня 2017, 3(69):85-86.

8. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D, Iaremenko K (2017) Relationship of sclerostin and dickkopf-1 serum levels with disease activity and inflammatory MRI lesions in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76(2):924.

9. Яременко ОБ, Шинькарук ЮЛ, Федьков ДЛ, Меліксетян АВ (2017) Сироватковий рівень Dickkopf-1 та його зв'язок з активністю захворювання і запальними змінами на МРТ у хворих зі спондилоартритами. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання», Дніпро, 7-8 квітня 2017, с 94-96.

10. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D, Iaremenko K, Mazanko K (2020) Serum levels of transforming growth factor beta1 and sclerostin and their correlations with MRI and laboratory findings in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 79(1):1652.

11. Shynkaruk I, Iaremenko O, Fedkov D, Iaremenko K (2019) Dickkopf-1 serum levels and their correlation with active and chronic MRI-changes of sacroiliac joints and clinical indices in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 78(2):488-489.

РОЗДІЛ 6

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ СПОНДИЛОАРТРИТУ ВІД ВИХІДНОГО РІВНЯ КЛІНІЧНИХ І ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ

Клініко-лабораторну та інструментальну характеристику хворих на скринінгу та після лікування наведено в таблиці 6.1. Як видно з таблиці, після лікування у хворих зі СпА (через 168,7±12,0 днів) відбулось вірогідне зниження ШОЕ, СРБ, BASDAI, ASDAS-СРБ, ASDAS-ШОЕ, а також індексу SPARCC. Рівень функціональних порушень згідно BASFI був невисоким як на скринінгу, так і після лікування.

Таблиця 6.1

Характеристика хворих зі СпА за основними клініко-лабораторними та інструментальними показниками на скринінгу та після лікування

Показник	Скринінг	Після лікування	p
ШОЕ (мм/год), n=44	27,1±22,1	15,6±18,3	0,003*
СРБ (мг/л), n=44	20,9±31,5	8,61±13,8	0,014*
BASDAI (см), n=44	45,3±18,6	33,1±23,2	0,001*
BASFI (см), n=44	31,7±22,9	27,2±29,2	0,32
ASDAS-СРБ, n=44	3,07±1,07	1,91±1,14	<0,0001*
ASDAS-ШОЕ, n=44	3,00±0,96	2,00±1,03	<0,0001*
SPARCC, n=15	22,5±11,9	16,3±5,01	0,002*
Датський рахунок, n=15	20,1±9,35	17,1±8,29	0,12

Примітка: * вірогідність значима між скринінгом та після лікування.

Отримані результати сироваткових рівнів імунобіохімічних маркерів кісткового метаболізму у СпА хворих на момент первинного звернення та

після лікування наведено у таблиці 6.2. Як видно з таблиці, після проведеної терапії у хворих зі СПА відбулось вірогідне підвищення сироваткового рівню Dkk-1.

Таблиця 6.2

Сироваткові рівні маркерів запалення та осифікації у хворих зі СПА на скринінгу та після лікування

Біомаркер	Скринінг	Після лікування	p
TGF- β 1 (пмоль/л), n=44	269,7 \pm 189,2	276,7 \pm 169,8	0,86
WNT3 (нг/мл), n=44	5,50 \pm 3,11	5,50 \pm 3,20	1,00
Склеростин (пмоль/л), n=44	22,5 \pm 14,7	27,1 \pm 14,4	0,14
Dkk-1 (пмоль/л), n=44	41,6 \pm 32,5	80,7 \pm 38,9	<0,0001*

Примітка: * вірогідність значима між скринінгом та після лікування.

Одним із запропонованих міжнародною групою експертів ASAS критеріїв для визначення ефективності лікування хворих зі СПА є ASDAS-СРБ [129]. Зменшення ASDAS на $\geq 1,1$ свідчить про клінічно значуще покращення, а на $\geq 2,0$ – про значне покращення.

За результатами багатфакторного регресійного аналізу встановлено, що серед всіх демографічних, клінічних, лабораторних та інструментальних показників єдиним незалежним предиктором відповіді на лікування був індекс ASDAS-СРБ, вищі величини якого свідчать про вищі шанси отримання позитивного лікувального ефекту (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

Коефіцієнти однофакторних моделей у хворих зі СПА

Фактор ризику	Коефіцієнт моделі, b \pm m	Рівень значимості відмінності від 0, p	ВШ (95% ДІ)
TGF- β 1	0,001 \pm 0,02	0,4	1,00 (0,99-1,00)
WNT3	0,09 \pm 0,1	0,4	1,09 (0,9-1,34)
Склеростин	-0,001 \pm 0,02	0,9	1,00 (0,96-1,04)

Dkk-1	0,01±0,01	0,3	0,99 (0,97-1,01)
ШОЕ	-0,02±0,02	0,3	0,98 (0,95-1,01)
СРБ	-0,01±0,01	0,3	0,99 (0,97-1,01)
ASDAS-СРБ	-0,68±0,32	0,03	0,51 (0,27-0,95)
ASDAS-ШОЕ	-0,58±0,37	0,12	0,56 (0,27-1,15)
BASDAI	-0,31±0,18	0,08	0,73 (0,52-1,03)
BASFI	-0,17±0,17	0,33	0,85 (0,61-1,18)
SPARCC	-0,004±0,03	0,9	1,00 (0,93-1,06)
Датський рахунок	-0,001±0,04	0,98	1,00 (0,92-1,08)

Після оцінки відповіді на лікування за критерієм ASDAS-СРБ хворі зі СпА розподілились на дві групи: «відповідачі» – 20 осіб, та «не-відповідачі» - 24 особи. Групи «відповідачів» та «не-відповідачів» практично не відрізнялись за основними демографічними, анамнестичними показниками та складовими діагнозу.

Динаміку клініко-лабораторних та інструментальних показників в групах хворих, що відповідали та не відповідали за критерієм ASDAS-СРБ, наведено в таблиці 6.4. Величини основних клініко-лабораторних та інструментальних показників на скринінгу в групах хворих, що відповідали та не відповідали за критерієм ASDAS-СРБ, та їх зміни протягом лікування наведено в таблиці 6.4. Як видно з таблиці, на початку дослідження вірогідно вищим (на 25,7%) в групі «відповідачів» був лише індекс ASDAS-СРБ порівняно з групою «не-відповідачів». Результати аналізу змін основних клініко-лабораторних показників свідчать про вірогідне зниження усіх показників в групі «відповідачів»: ШОЕ знизилась у 3,7 рази, рівень СРБ – в 7,4, BASDAI – в 2,6, ASDAS-СРБ – в 2,9, ASDAS-ШОЕ – в 2,3, BASFI – в 1,7 рази, SPARCC – в 1,4 рази. В групі хворих, які не відповідали на лікування, жоден з цих показників вірогідно не змінився.

Динаміка основних клініко-лабораторних та інструментальних показників в групах хворих зі Спа, які відповіли чи не відповіли на лікування за критерієм ASDAS-СРБ

Показники	«Відповідачі», n=20		«Не-відповідачі», n=24	
	Скринінг	Після лікування	Скринінг	Після лікування
ШОЕ (мм/год)	29,5±22,5	8,07±6,54* [§]	22,9±18,2	21,9±22,3
СРБ (мг/л)	33,1±33,3	4,47±9,48*	20,1±43,5	12,1±15,9
BASDAI (см)	49,5±17,6	18,9±15,0* [§]	39,2±19,0	44,9±22,3
BASFI (см)	31,4±19,1	18,4±19,0*	26,0±17,9	34,6±34,2
ASDAS-СРБ	3,57±0,94	1,25±0,80* [§]	2,84±1,12 [#]	2,45±1,10
ASDAS-ШОЕ	3,22±0,86	1,38±0,60* [§]	2,79±0,88	2,51±1,03
SPARCC	24,7±14,0	17,3±1,98*	24,1±10,2	21,7±5,88
Датський рахунок	23,3±11,7	18,6±5,87	23,2±8,54	21,1±9,58

Примітка: [#]вірогідність відмінностей вихідних значень між групами «відповідачів» і «не-відповідачів»; *вірогідність змін порівняно з вихідними значеннями; [§]вірогідність змін порівняно з групою «не-відповідачів».

Динаміку маркерів запалення та осифікації в групах «відповідачів» та «не-відповідачів» відображено в таблиці 6.5. На початку дослідження вірогідно значимих відмінностей у рівнях сироваткових маркерів у групах хворих, які відповіли чи не відповіли на лікування за критерієм ASDAS-СРБ не було. В обох групах - «відповідачів» та «не-відповідачів» відзначено достовірне збільшення рівня Dkk-1 після проведеного лікування.

Динаміка сироваткових рівнів маркерів запалення та осифікації в групах хворих зі СПА, які відповідали чи не відповідали на лікування за критерієм ASDAS-CPB

Показники	«Відповідачі», n=20		«Не-відповідачі», n=24	
	Скринінг	Після лікування	Скринінг	Після лікування
TGF- β 1 (пмоль/л)	246,3 \pm 195,1	256,2 \pm 170,3	289,2 \pm 186,1	293,8 \pm 171,2
WNT3 (нг/мл)	5,08 \pm 2,84	5,07 \pm 2,86	5,86 \pm 3,33	5,86 \pm 3,48
Склеростин (пмоль/л)	22,4 \pm 16,4	25,8 \pm 9,46	22,4 \pm 13,6	30,8 \pm 16,8
Dkk-1 (пмоль/л)	46,7 \pm 34,1	84,8 \pm 44,1*	37,5 \pm 31,2	77,4 \pm 34,6*

Примітка: *вірогідність змін порівняно з вихідними значеннями.

Варто зазначити, що існують дослідження, в яких вивчали рівень Dkk-1 та склеростину у СПА хворих залежно від активності захворювання (BASDAI \geq 4 та BASDAI <4 відповідно). Так, в одному з них встановлено, що рівень Dkk-1 був нижчим у хворих з високою активністю порівняно з хворими з низькою активністю, а рівень склеростину залишався без змін [130]. В іншому дослідженні повідомляється про відсутність такої різниці в рівнях Dkk-1 та склеростину залежно від активності за BASDAI [131]. Можна припустити, що існують інші молекулярні механізми, відмінні від тих, що пов'язані з гострофазовою реакцією, які відповідають за модуляцію рівнів Dkk-1 та склеростину у хворих з високою активністю захворювання.

Як свідчать дані наведені в таблиці 6.6, групи «відповідачів» та «не-відповідачів» за ASDAS-CPB практично не відрізнялись за основними демографічними, анамнестичними показниками та складовими діагнозу. Можна лише відзначити суттєве переважання чоловіків (80% порівняно з 20% жінок, $p=0,03$) в групі «відповідачів», тоді як в альтернативній групі кількість хворих чоловічої та жіночої статі була однаковою (по 50%).

Таблиця 6.6

Характеристика хворих за основними демографічно-анамнестичними показниками в групах хворих зі СПА, які відповідали чи не відповідали на лікування за критерієм ASDAS-СРБ

Лікування		«Відповідачі», n=20	«Не-відповідачі», n=24	p
Форма	центральна, n (%)	10 (50)	9 (37,5)	0,54
	периферична, n (%)	10 (50)	15 (62,5)	0,54
Стать	жінки, n (%)	4 (20)	12 (50)	0,06
	чоловіки, n (%)	16 (80) *	12 (50)	0,06
Вік, роки		37,8±10,7	38,5±8,74	0,81
Тривалість СПА, роки		11,6±9,53	10,6±8,75	1,00

Примітка: * вірогідність значима між чоловіками і жінками у в групі «відповідачів».

Вірогідно відрізнялась лише кількість хворих, що отримували в процесі лікування ІБТ: серед «відповідачів» їх було достовірно більше - 30% порівняно з 4,2% у «не-відповідачів». Інших значущих відмінностей у базовому медикаментозному лікуванні не виявлено (таблиця 6.7): серед «відповідачів» сХМППІ приймали 55% проти 62,5% у «не-відповідачів», комбіноване лікування (сХМППІ та ІБТ) - 15% проти 4,2%, ГК - 30% проти 16,7%, НПЗП 70% проти 45,8% відповідно. Однак варто зазначити, що прийом НПЗП не коригувався після включення та протягом усього періоду дослідження.

Таблиця 6.7

Медикаментозне лікування в групах хворих зі СПА, які відповідали чи не відповідали на лікування за критерієм ASDAS-СРБ

Лікування	«Відповідачі», n=20	«Не-відповідачі», n=24	p
сХМППІ, n (%)	11 (55)	15 (62,5)	0,76
ІБТ, n (%)	6 (30)	1 (4,2)	0,021*

сХМПРП +ІБТ, n (%)	3 (15)	1 (4,2)	0,22
ГК, n (%)	6 (30)	4 (16,7)	0,29
НПЗП, n (%)	14 (70)	11 (45,8)	0,11

Примітка: *вірогідність значима між групою «відповідачів» та «невідповідачів».

При застосуванні ROC-аналізу та побудові характерної кривої для значень індексу ASDAS-СРБ виявлено дуже добру прогностичну здатність цієї моделі згідно експертної шкали для значень AUC ($0,81 \pm 0,07$, $p < 0,0001$): вихідні значення ASDAS-СРБ $> 1,45$ з високою чутливістю (80%) та специфічністю (83,3%) дозволяють передбачити значуще покращання внаслідок лікування у хворих зі СпА (таблиця 6.8).

Таблиця 6.8

Характеристики ROC-аналізу діагностичної ефективності визначення індексу ASDAS-СРБ у хворих зі СпА

Площа під кривою (AUC)	p	95% ДІ	Порогове значення (діагностичний рівень)	Чутливість	Специфічність
$0,81 \pm 0,07$	$< 0,0001$	0,67-0,91	$\leq 1,45$	80%	83,3%

Біологічні засоби є одними з найбільш ефективних методів лікування СпА, однак ключовим фактором, що впливає на прогноз хворих, є утворення нової кісткової тканини. Доведено, що анти-ФНП не пригнічують безпосередньо формування кісток. На моделі артриту у мишей застосування анти-ФНП сприяли новому формуванню кісток, пригнічуючи дію ФНП- α на остеобласти. Так в дослідженні виявлено, що етанерцепт ефективно пригнічує запалення, але він не може запобігати утворенню нової кісткової тканини [132].

Кінцевою метою лікування хворих зі СпА є поліпшення їх прогнозу, що ускладнює вибір стратегій лікування. Нещодавно Baraliakos X. та співавтори [133] досліджували дві когорти хворих, одна з яких постійно застосовувала повні дози інфліксимабу, друга не використовувала анти-ФНП. При порівнянні модифікованих індексів рентгенологічної прогресії AC mSASSS (Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score) було доведено, що їх відмінність між двома когортами суттєво не збільшувалась протягом перших 4 років, але поступово збільшувалась з четвертого до восьмого року та стала статистично значущою на восьмому році. Це дослідження вказує на те, що при тривалому застосуванні, анти-ФНП можуть інгібувати утворення нової кістки. Однак тривале використання біологічних препаратів, безсумнівно, є величезним економічним тягарем для суспільства та окремих хворих.

Отже, єдиним показником, за вихідними значеннями якого відрізнялись групи хворих зі СпА – «відповідачів» (45,5%) та «не-відповідачів» на лікування (54,5%), був індекс ASDAS-СРБ, величини якого були суттєво вищими у «відповідачів». Після лікування у «відповідачів» спостерігалось вірогідне зниження ШОЕ, СРБ, BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, ASDAS-ШОЕ та SPARCC, на відміну від «не-відповідачів». Позитивну відповідь на стандартне медикаментозне лікування СпА можна передбачити за вихідними значеннями ASDAS-СРБ: при його величинах $>1,45$ ефективність лікування прогнозується з чутливістю 80%, специфічністю – 83,3%. Отримані результати можуть вказувати на те, що вищі перед початком лікування величини ASDAS-СРБ свідчать про суттєво вищі шанси отримання значущого покращення після лікування. Але застосування ASDAS-СРБ лімітовано щодо оцінки активності сакроіліїту за даними МРТ. Тому вихідний рахунок запальних змін за даними МРТ, що вказує на те, що набряк кісткового мозку може зумовлювати утворення нової кісткової тканини, можливо, зможе бути використаний як предиктор подальших, обумовлених лікуванням змін в СІС, але це питання потребує окремого вивчення. Що стосується Dkk-1, сироватковий рівень якого змінювався в процесі лікування, то для остаточної оцінки можливості його

використання в якості критеріїв ефективності лікування необхідні подальші дослідження на більшому контингенті хворих з диференційованим аналізом на різних методах лікування, з детальнішим вивченням його динаміки в процесі лікування. Поглиблення знань у цій галузі буде корисним в тому числі для оцінки прогностичних маркерів щодо часу відміни лікування. Було б також цікаво порівняти показники вищеперерахованих маркерів у підгрупах хворих, залежно від призначеного лікування, оскільки більшість дослідників повівнювали рівні Dkk-1 та склеростину після лікування анти-ФНП [3, 29, 67, 69, 134-135]. Хоча в більшості з цих досліджень повідомляється про підвищення рівня Dkk-1 після лікування анти-ФНП, отримані нами результати свідчать навпаки про його зниження. Це може бути пов'язано з тим, що наші хворі не розподілялись на групи залежно від призначеної терапії, тобто не всі хворі отримували анти-ФНП, а більше третини хворих приймали ГК. Так, за даними декількох досліджень ГК можуть підвищувати експресію Dkk-1 [136-137].

Результати вивчення залежності ефективності медикаментозного лікування Спа від вихідного рівня клінічних і лабораторно-інструментальних показників висвітлено в таких публікаціях:

1. Яременко ОБ, Кононенко ЮЛ, Мазанко КВ, Федьков ДЛ (2021) Можливості прогнозування відповіді на лікування хворих на спондилоартрит за клініко-лабораторними показниками. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття», Київ, 5-6 лютого 2021, с 77-81.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

СпА - це група хронічних запальних артропатій. Поширеність АС в Європі складає 0,3–1,8% [70]. Розповсюдженість СпА у світі в середньому становить до 2,5% [8]. Основним клінічним проявом СпА є запальний біль у спині, який визначається у 80% хворих [82]. Літературні дані щодо частоти окремих клінічних проявів СпА досить неоднорідні. Для СпА характерним є широкий спектр позасуглобових проявів, таких як ентезит, дактиліт та передній увеїт.

На СпА хворіють переважно чоловіки молодого віку [93]. За результатами вивчення статевих і вікових особливостей перебігу СпА у різних популяціях світу встановлено, що СпА у чоловіків дебютує раніше, ніж у жінок [107, 110]. Проте подібних публікацій стосовно вітчизняного контингенту хворих знайдено не було. Отже, одним із завдань нашого дослідження було вивчення особливостей клінічних проявів та результатів лабораторно-інструментальних обстежень залежно від віку та статі у хворих з аксіальною та периферичною формами СпА.

Середній термін від часу виникнення перших симптомів до встановлення діагнозу СпА складає 6,5 років для чоловіків та 8,8 років для жінок [1]. Причини такої затримки комплексні. Незважаючи на типові клінічні ознаки СпА, іноді встановлення діагнозу на ранньому етапі захворювання залишається досить складним навіть для кваліфікованого ревматолога, оскільки зміни традиційних лабораторних маркерів системного запалення (СРБ та ШОЕ) виявляються менше, ніж у половини хворих зі СпА і не завжди корелюють з активністю та прогнозом захворювання.

Діагностично значущі рентгенологічні зміни в хребті та СІС виявляються пізно - лише через кілька років від початку захворювання, а МРТ може бути застосована не у всіх хворих і нерідко візуалізує недостатньо специфічні зміни. У зв'язку з цим перспективним і актуальним можна вважати визначення маркерів запалення кісткової тканини та осифікації, які могли б

ідентифікувати СпА на початку захворювання та мали б перевагу перед стандартними лабораторними маркерами запалення (СРБ та ШОЕ) та інструментальними методами у відображенні запалення в кістках і суглобах хребта.

Складнощі ранньої діагностики СпА, широкий спектр клінічних проявів, недостатня ефективність оцінки активності захворювання, низька інформативність традиційних лабораторних показників, відсутність специфічних лабораторних змін та методів прогнозування відповіді на лікування спонукали до проведення цього дослідження.

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору хворих) та візит після проведеного лікування. Усі хворі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. На момент первинного звернення було проаналізовано клініко-лабораторні показники та сироваткові рівні TGF- β 1, склеростину та Dkk-1 та WNT3 у 102 хворих (67 чоловіків та 35 жінок у віці від 20 до 74 років) та МРТ СІС у 67 хворих (40 чоловіків та 27 жінок у віці від 20 до 63 років). 44 хворих завершили курс лікування та з'явилися на повторний візит для контролю його ефективності (через $168,7 \pm 12,0$ днів), повторно МРТ СІС проведено 15 хворим. Для отримання нормативних значень лабораторних маркерів запалення та осифікації було обстежено 15 здорових добровольців відповідного віку та статі.

На першому візиті хворим було призначено клінічно обгрунтовану терапію, яка могла включати сХМППП (метотрексат, сульфасалазин чи лефлуномід), ІБТ (адаліумаб, етанерцепт, інфліксимаб, голіумаб), ГК та НПЗП. У подальшому хворі приймали НПЗП у режимі «за потребою», інші препарати – згідно інструкції на постійній основі.

У загальній когорті хворих зі СпА в середньому була висока активність захворювання за BASDAI ($4,53 \pm 1,86$), рівнем СРБ ($20,9 \pm 31,5$), ASDAS-СРБ ($3,07 \pm 1,07$), ASDAS-ШОЕ ($3,00 \pm 0,96$). Ці показники краще відображали ступінь клінічної активності порівняно з ШОЕ, зміни якої були менш вираженими ($27,1 \pm 22,1$). За даними МРТ хворі мали досить високі показники

як активних (SPARCC індекс $22,5 \pm 11,9$), так і хронічних (Датський рахунок $20,1 \pm 9,4$) змін в СІС. При цьому середній рівень функціональних порушень, оцінений за BASFI, був порівняно невисоким ($3,17 \pm 2,29$).

У ході дослідження вікових та статевих особливостей СпА було встановлено, що у хворих з дебютом СпА у віці до 35 років, насамперед жінок, частіше зустрічалася периферична форма захворювання, тоді як при дебюті СпА у старшому віці більше, ніж половина хворих обох статей мали центральну форму. Найнижчий рівень лабораторних маркерів запалення спостерігався у хворих з дебютом СпА у віці до 23 років, при цьому найвищі показники ШОЕ виявлялися у разі дебюту захворювання після 35 років, а СРБ – у чоловіків з початком розвитку СпА у віці 23-35 років. Рентгенологічне прогресування сакроіліїту відбувалося повільніше у хворих з дебютом СпА у віці до 23 років. За HLA-B27-статусом, частотою позасуглобових проявів, величинами індексів активності, функціональних порушень та вираженістю запальних і хронічних змін в СІС за даними МРТ суттєвих відмінностей залежно від статі та часу дебюту захворювання не відмічалось. Чоловіки та жінки не відрізнялися за віком, в якому розпочинався СпА.

Результати дослідження відмінностей у клініко-лабораторних та інструментальних показників у хворих з аксіальною та периферичною формами СпА показали, що середня величина тривалості ранкової скутості була достовірно більшою у хворих з периферичною формою ($51,0 \pm 33,04$ проти $38,3 \pm 29,6$ центральною, $p < 0,05$). Хворі з центральною та периферичною формами СпА не відрізнялись за ступенем активності хвороби, визначеним згідно прийнятої в Україні клінічної класифікації [98]. ГК частіше приймали хворі з периферичним ураженням суглобів (48,4% порівняно з 20% з аксіальною формою, $p < 0,05$). Показники активності захворювання за рівнем СРБ та ASDAS-ШОЕ виявились вірогідно вищими у хворих з периферичним СпА ($26,1 \pm 37,6$ проти $12,8 \pm 15,8$ з центральною, $p < 0,04$, та $3,16 \pm 1,01$ проти $2,76 \pm 0,82$ відповідно, $p < 0,04$), однак рівні ШОЕ та ASDAS-СРБ в цих двох категоріях хворих виявились співставними. Хворі з аксіальним СпА мали вищі

індекси активних (SPARCC індекс $26,6 \pm 12,7$ проти $19,6 \pm 9,81$ у хворих з периферичним СпА, $p < 0,002$), та хронічних (Датський рахунок $23,7 \pm 9,64$ проти $17,8 \pm 7,72$ з периферичною формою, $p < 0,0009$) змін в СІС за даними МРТ. Отримані результати свідчать про те, що у хворих з периферичним СпА назагал реєструється вища активність системного запального процесу за традиційними показниками (тривалість ранкової скутості, сироватковий рівень СРБ та ASDAS-ШОЕ), що обумовлює необхідність застосування активнішої системної протизапальної терапії, включаючи призначення ГК, порівняно з хворими з центральною формою.

Результати дослідження взаємозв'язків між клініко-лабораторними показниками між собою та з активними і хронічними змінами в СІС за даними МРТ показали, що всі клінічні індекси корелювали з рівнями ШОЕ та СРБ (r від $0,225$ до $0,773$, $p < 0,05$), ШОЕ з СРБ ($r=0,589$, $p < 0,01$), індекс активності BASDAI з індексом функціональних порушень BASFI ($r=0,540$, $p < 0,01$), інтегральні індекси ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ між собою ($r=0,763$, $p < 0,01$), усі клінічні індекси достовірно корелювали між собою: ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ з BASDAI та BASFI (r від $0,557$ до $0,670$, $p < 0,01$), активні та хронічні зміни в СІС між собою ($r=0,294$, $p < 0,05$). Клініко-лабораторні показники не мали достовірних зв'язків ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

Дослідження сироваткових рівнів імунобіохімічних маркерів кісткового метаболізму на момент первинного звернення показало, що загалом у хворих зі СпА виявились значно нижчі рівні Dkk-1 ($45,5 \pm 36,5$ проти $106,8 \pm 34,2$, $p < 0,0001$), TGF- β 1 ($285,3 \pm 186,9$ проти $443,2 \pm 84,3$, $p=0,0017$) та склеростину ($21,7 \pm 13,5$ проти $31,2 \pm 10,5$, $p < 0,0001$) порівняно з групою контролю. Достовірної різниці у рівні WNT3 між хворими та здоровими особами не було ($p=0,1170$).

При вивченні взаємозв'язків між біомаркерами та клініко-лабораторними показниками виявлено кореляційний зв'язок Dkk-1 з СРБ ($r=0,218$, $p=0,029$). Інших кореляцій між показниками активності

захворювання, BASFI та біомаркерами не було. Спостерігались достовірні взаємозв'язки маркерів осифікації та запалення між собою: позитивна кореляція Dkk-1 з TGF- β 1 та склеростином, а також негативна - WNT3 зі склеростином. Схожі результати були отримані в двох інших дослідженнях, в яких виявлено позитивний кореляційний зв'язок між склеростином та Dkk-1 [2].

Аналіз кореляційних залежностей між біомаркерами та показниками запальних і хронічних змін в СІС за даними МРТ виявив негативну кореляцію Dkk-1 з хронічними змінами СІС ($r=-0,293$, $p=0,018$) та негативний кореляційний зв'язок склеростину з активними запальними змінами в СІС ($r=-0,266$, $p=0,030$). В одному з нещодавніх досліджень взаємозв'язків між рівнем Dkk-1 та МРТ-змінами у хребті та СІС було виявлено, що Dkk-1 корелює з набряком кісткового мозку в хребті, але не корелює з активними змінами у СІС [3]. TGF- β 1 та WNT3 не мали достовірних зв'язків ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

При вивченні діагностичної значущості маркерів кісткового метаболізму встановлено, що лише сироватковий рівень інгібітора остеобластогенезу – Dkk-1 демонструє добру розділову здатність стосовно хворих зі СПА та здорових осіб. Встановлено, що порогове значення рівня Dkk-1 $\leq 0,88$ пмоль/л з високою вірогідністю свідчить на користь СПА (специфічність - 78,9% та чутливість - 86,7%). Перевагами пропонованого способу діагностики СПА є можливість встановлення діагнозу у HLA-B27-негативних хворих і хворих, яким неможливо провести МРТ через наявність протипоказань (наявність в організмі електронних медичних приладів, металевих елементів тощо) або ж коли МРТ візуалізує в СІС непереконливі, діагностично не значущі зміни.

На повторний візит для оцінки ефективності проведеного лікування з'явилися 44 хворих (через $168,7 \pm 12,0$ днів), які повністю виконували рекомендації лікаря. Ефективність терапії оцінювали за динамікою індексу ASDAS-СРБ: зменшення на $\geq 1,1$ свідчило про клінічно значуще покращення.

Хворі зі Спа розподілились на дві групи: «відповідачі» – 20 осіб, «не-відповідачі» - 24 особи. Групи «відповідачів» та «не-відповідачів» практично не відрізнялись за основними демографічними, анамнестичними показниками та складовими діагнозу. Можна лише відзначити переважання чоловіків (80% порівняно з 20% жінок, $p=0,03$) в групі «відповідачів», тоді як в альтернативній групі кількість хворих чоловічої та жіночої статі була однаковою (по 50%). Вірогідно відрізнялась лише кількість хворих, що отримували в процесі лікування ІБТ: серед «відповідачів» їх було достовірно більше - 30% порівняно з 4,2% у «не-відповідачів» ($p=0,021$). До початку лікування вірогідно вищим (на 25,7%) в групі «відповідачів» був лише індекс ASDAS-СРБ порівняно з групою «не-відповідачів». Результати аналізу змін основних клініко-лабораторних та інструментальних показників свідчать про вірогідне зниження всіх проаналізованих показників в групі «відповідачів»: ШОЕ знизилась у 3,7 рази, рівень СРБ – в 7,4, BASDAI – в 2,6, ASDAS-СРБ – в 2,9, ASDAS-ШОЕ – в 2,3, BASFI – в 1,7, SPARCC – в 1,4 рази. В групі хворих, які не відповіли на лікування, жоден з цих показників вірогідно не змінився.

На початку дослідження значущих відмінностей між групами у сироваткових рівнях маркерів кісткового метаболізму не було. Після проведеного лікування відзначено достовірне збільшення рівня Dkk-1 як у «відповідачів», так і у «не-відповідачів»: з $46,7 \pm 34,1$ до $84,8 \pm 44,1$ та з $37,5 \pm 31,2$ до $77,4 \pm 34,6$ відповідно. Але для остаточної оцінки можливості використання Dkk-1 в якості критеріїв ефективності лікування необхідні подальші дослідження на більшому контингенті хворих з диференційованим аналізом на різних методах лікування, з детальнішим вивченням його динаміки в процесі лікування. Так, в більшості досліджень повідомляється про підвищення рівню Dkk-1 після лікування анти-ФНП [3, 29, 67, 69, 120, 134-135]. За даними літератури ГК можуть підвищувати експресію Dkk-1 [136-137].

Наше дослідження являє собою лише перший крок у виявленні клінічної корисності імунобіохімічних маркерів, що вивчалися. Їх клінічне використання вимагає проведення досліджень з більш тривалим

спостереженням, з включенням більшої кількості хворих з різною активністю захворювання, проведення МРТ-скринінгу усього хребта, денситометрії, технічної перевірки методів аналізу та оцінки факторів, що можуть впливати на результат аналізів, такі як час доби, ефекти від їжі або фізичного навантаження, а також стабільність під час забору і зберігання. Для остаточної оцінки можливості використання маркерів кісткового гомеостазу в процесі лікування СПА в якості критеріїв ефективності лікування необхідні подальші дослідження на більшому контингенті хворих з диференційованим аналізом на різних методах лікування, з детальнішим вивченням їх динаміки в процесі лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено узагальнення результатів проведеного дослідження та вирішено науково-практичне завдання ревматології – удосконалено діагностику СпА та прогнозування відповіді на лікування на основі визначення клініко-лабораторних та інструментальних особливостей СпА залежно від віку, статі та форми захворювання, встановлення взаємозв'язку між традиційними лабораторними маркерами запалення, індексами активності захворювання, функціонального статусу та змінами в СІС за даними МРТ, рівнями імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації.

1. У чоловіків частіше порівняно з жінками спостерігається аксіальна форма СпА (відношення частоти аксіальної до периферичної форми у чоловіків 1:1,2, у жінок – 1:2,5) та виявляються вищі (в 2,6 рази) величини СРБ, тоді як за віком дебюту захворювання, HLA-B27-статусом, частотою позасуглобових проявів, величинами ШОЕ, індексів активності та функціональних порушень, вираженістю МРТ-змін в сакроіліальних сполученнях суттєвих відмінностей залежно від статі немає.

2. У хворих обох статей з дебютом СпА у віці до 23 років спостерігається найнижчий рівень лабораторних маркерів запалення та повільніше рентгенологічне прогресування сакроіліїту; при дебюті СпА у віці до 35 років частіше зустрічається периферична форма захворювання, тоді як у старшому віці – аксіальна; найвищі показники ШОЕ виявляються у разі дебюту захворювання після 35 років, а СРБ - у чоловіків з початком СпА у віці 23-35 років. Інших відмінностей залежно від віку, в якому почалось захворювання, немає.

3. Для хворих з периферичною формою СпА порівняно з аксіальною характерні вища активність захворювання (за тривалістю ранкової скутості, СРБ та ASDAS-ШОЕ), менша вираженість активних і хронічних змін в СІС за даними МРТ, у них частіше застосовують глюкокортикоїди.

4. У хворих зі СпА традиційні маркери запалення ШОЕ та СРБ корелюють з індексами активності (BASDAI, ASDAS-СРБ та ASDAS-ШОЕ) та функціональних порушень (BASFI), усі клінічні індекси достовірно корелюють між собою, існує достовірна слабка залежність між активними та хронічними МРТ-змінами в СІС, але клініко-лабораторні показники не корелюють ні з індексом SPARCC, ні з Датським рахунком.

5. Сироваткові рівні Dkk-1, TGF- β 1 та склеростину, але не WNT3, достовірно нижчі у хворих зі СпА порівняно зі здоровими особами (відповідно в 2,3, 1,6 та 1,4 рази), що може відображати активацію формування нової кісткової тканини та одночасний розвиток остеопорозу/остеопенії.

6. Імунобіохімічні маркери кісткового метаболізму достовірно корелюють між собою (позитивно - Dkk-1 з TGF- β 1 та склеростином, негативно - WNT3 зі склеростином), Dkk-1 позитивно корелює з СРБ та негативно – з хронічними МРТ-змінами в СІС (Датський рахунок), а склеростин має негативний кореляційний зв'язок із рахунком активних запальних змін в СІС SPARCC, що назагал свідчить про здатність Dkk-1 та склеростину краще порівняно з TGF- β 1 та WNT3 відображати процеси кісткової трансформації при СпА.

7. Серед імунобіохімічних маркерів запалення та осифікації діагностичне значення має тільки сироватковий рівень Dkk-1: при його величинах $\leq 0,88$ пмоль/л з високою ймовірністю (специфічність - 78,9%, чутливість - 86,7%) може бути встановлено діагноз СпА.

8. Ефективність медикаментозного лікування СпА не залежить ні від клініко-демографічних, ні від вихідних лабораторно-інструментальних показників, за винятком індексу ASDAS-СРБ: при його величинах $> 1,45$ з високою чутливістю (80%) та специфічністю (83,3%) передбачається значуща позитивна відповідь на медикаментозне лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В діагностичному процесі за підозри на СпА слід враховувати статеві та вікові особливості захворювання, зокрема – вищу частоту аксіальної форми та підвищення СРБ у чоловіків, вищий ступінь активності захворювання при периферичній формі СпА, вищу частоту периферичної форми захворювання та ступеня підвищення ШОЕ у разі дебюту захворювання після 35 років.

2. У зв'язку з вищою активністю системного запального процесу у хворих із периферичною формою СпА слід проводити інтенсивнішу, порівняно з хворими з центральною формою, протизапальну терапію, включаючи застосування глюкокортикоїдів.

3. З метою об'єктивізації вираженості змін у хребті у хворих зі СпА необхідно проводити МРТ-дослідження СІС, оскільки клініко-лабораторні показники не корелюють ні з активними запальними, ні з хронічними змінами в СІС.

4. Для діагностики СпА в якості додаткового діагностичного методу можна використовувати визначення рівня Dkk-1 в сироватці крові: його значення $\leq 0,88$ пмоль/л з високою вірогідністю свідчать на користь СпА (специфічність - 78,9%, чутливість - 86,7%).

5. Позитивну відповідь на стандартне медикаментозне лікування СпА можна передбачити за вихідними значеннями ASDAS-СРБ: при його величинах $> 1,45$ ефективність лікування прогнозується з чутливістю 80%, специфічністю – 83,3%.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Jovaní V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E (2017) Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 44(2):174-183. doi: 10.3899/jrheum.160825.
2. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H (2014) Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol* 41(7):1349-1356. doi: 10.3899/jrheum.131199.
3. Zhao Z, Wang G, Wang Y et al (2019) Correlation between magnetic resonance imaging (MRI) findings and the new bone formation factor Dkk-1 in patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 38(2):465-475. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4284-y>.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68(6):777–783. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al (2011) The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
6. Bakland G, Nossent HC (2013) Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep* 15:351. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0351-1>.
7. Wang R, Ward MM (2018) Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 30(2):137-143. doi: 10.1097/BOR.0000000000000475.
8. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD (2012) Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 38(3):441-76. doi: 10.1016/j.rdc.2012.09.003. PMID: 23083748; PMCID: PMC4470267.

9. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van der Tempel H, van der Linden S (1999) Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 26(4):980–984.
10. Ruof J, Stucki G (1999) Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 26(4):966–970.
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al (2009) The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 60(3):717–727. doi: 10.1002/art.24483. PMID: 19248087.
12. Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD (2013) Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol* 40(12):2038–2041. doi: 10.3899/jrheum.130588.
13. Bredella MA, Steinbach LS, Morgan S, Ward M, Davis JC (2006) MRI of the sacroiliac joints in patients with moderate to severe ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 187(6):1420–1426. doi: 10.2214/AJR.05.1423.
14. Sieper J (2015) Management of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (ed) *Rheumatology (Sixth Edition)*, vol 2. Elsevier Ltd, pp 970-985. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-09138-1.00118-2>.
15. Zhiming L, Jieruo G, Peigen H et al (2011) Multicenter validation of the value of BASFI and BASDAI in Chinese ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy patients. *Rheumatol Int* 31(2):233-238. doi:10.1007/s00296-009-1313-9.
16. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401.
17. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG et al (2009) Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial

spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 68(10):1520-1527. doi: 10.1136/ard.2009.110767.

18. Weber U, Zubler V, Zhao Z et al (2015) Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 74(6):985-992. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203887.

19. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al (2014) Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 66(3):667-673. doi: 10.1002/art.38283.

20. Zhang P, Yu K, Guo R et al (2015) Ankylosing spondylitis: correlations between clinical and MRI indices of sacroiliitis activity. *Clin Radiol* 70(1):62-66. doi: 10.1016/j.crad.2014.09.015.

21. Cui Y, Zheng J, Zhang X et al (2016) Evaluation of treatments for sacroiliitis in spondyloarthropathy using the Spondyloarthritis Research Consortium Canada scoring system. *Arthritis Res Ther* 18:38. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0916-2>.

22. Reveille JD (2015) Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 34(6):1009-1018. doi:10.1007/s10067-015-2949-3.

23. Maksymowych WP (2019) Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Front Immunol* 10:305. doi:10.3389/fimmu.2019.00305.

24. Xie W, Zhou L, Li S, et al (2016) Wnt/ β -catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1364(1):25–31. doi: 10.1111/nyas.12968.

25. Bonewald LF, Johnson ML (2008) Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 42(4):606-615. doi:10.1016/j.bone.2007.12.224.

26. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, van Hul W (2004) LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. *J Bone Miner Res* 19(11):1749–1757. doi: 10.1359/JBMR.040816.
27. Neve A, Corrado A, Cantatore FP (2012) Osteocytes: central conductors of bone biology in normal and pathological conditions. *Acta Physiol* 204:317–330. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02385.x.
28. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ (2012) Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene* 492(1):1–18. doi: 10.1016/j.gene.2011.10.044.
29. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D et al (2012) High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 71(4):572-574. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200216.
30. Maksymowych WP (2010) Biomarkers in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 12(5):318-324. doi: 10.1007/s11926-010-0127-9.
31. Braun J, Bollow M, Neure L et al (1995) Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38(4):499-505. doi: 10.1002/art.1780380407.
32. Joyce ME, Terek RM, Jingushi S, Bolander ME (1990) Role of transforming growth factor-beta in fracture repair. *Ann N Y Acad Sci* 593:107-123. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb16104.x.
33. Border WA, Noble NA (1994) Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 331(19):1286-1292. doi: 10.1056/NEJM199411103311907.
34. Claudepierre P, Rymer JC, Authier FJ et al (1997) A relationship between TGF-beta 1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 36(3):400-401. doi: 10.1093/rheumatology/36.3.400.

35. Bechterew W (1893) Steifigkeit der Wirbelsäule und ihre Verkrümmung als besondere Erkrankungsform. *Neurol Centralbl* 12:426–434.
36. Strümpell A (1897) Bemerkung über die chronische ankylosierende Entzündung der Wirbelsäule und der Huftgelenke. *Dtsch Z Nervenheilkd* 11:338–342.
37. Marie P (1898) Sur la spondylose rhizomelique. *Rev Med* 18:285–315.
38. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V (1974) Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 53(5):343-364. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002.
39. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J (eds) (1963) *The Epidemiology of Chronic Rheumatism*, vol 1. Blackwell Scientific, Oxford, p 326.
40. Bennett PH, Burch TA (1968) *Population Studies of the Rheumatic Diseases*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, pp 456-457.
41. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ (1977) Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 237(24):2613-2614.
42. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M (1990) Critères de classification des spondylarthropathies [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 57(2):85-89.
43. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al (1991) The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 34(10):1218–1227. doi: 10.1002/art.1780341003.
44. Zochling J, Brandt J, Braun J (2005) The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44(12):1483-1491. doi: 10.1093/rheumatology/kei047.
45. 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 Rheum* 54(2):569-578. doi: 10.1002/art.21619.

46. Reveille JD (2006) The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 18(4):332–341. doi: 10.1097/01.bor.0000231899.81677.04.
47. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A et al (1973) Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1(7809):904-907. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3.
48. Poddubnyy D, Sieper J (2014) Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr Opin Rheumatol* 26(4):377-383. doi: 10.1097/BOR.0000000000000071.
49. Reveille JD (2011) The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 70(1):i44-50. doi: 10.1136/ard.2010.140574.
50. Feldtkeller E, Khan MA, 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. *Rheumatol Int* 23(2):61-66. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4.
51. Khan MA (2013) Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep* 15(10):362. doi: 10.1007/s11926-013-0362-y.
52. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI et al (2009) HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 60(9):2633-2643. doi:10.1002/art.24763.
53. Bowness P, Ridley A, Shaw J et al (2011) Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 186(4):2672-2680. doi: 10.4049/jimmunol.1002653.
54. Vieira-Sousa E, van Duivenvoorde LM, Fonseca JE, Lories RJ, Baeten DL (2015) Review: animal models as a tool to dissect pivotal pathways driving spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 67(11):2813-2827. doi: 10.1002/art.39282.
55. Talpin A, Costantino F, Bonilla N et al (2014) Monocyte-derived dendritic cells from HLA-B27+ axial spondyloarthritis (SpA) patients display

altered functional capacity and deregulated gene expression. *Arthritis Res Ther* 16(4):417. doi: 10.1186/s13075-014-0417-0.

56. Fert I, Cagnard N, Glatigny S et al (2014) Reverse interferon signature is characteristic of antigen-presenting cells in human and rat spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 66(4):841-851. doi: 10.1002/art.38318.

57. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT et al (1994) The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 180(6):2359-2364. doi: 10.1084/jem.180.6.2359.

58. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS et al (1996) Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest* 98(4):945-953. doi: 10.1172/JCI118878.

59. Costello ME, Ciccia F, Willner D et al (2015) Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 67(3):686-691. doi: 10.1002/art.38967.

60. Jimenez-Balderas FJ, Tapia-Serrano R, Madero-Cervera JI, Murrieta S, Mintz G (1990) Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy. *J Rheumatol* 17(4):497-502.

61. Aydin T, Karacan I, Demir SE, Sahin Z (2005) Bone loss in males with ankylosing spondylitis: its relation to sex hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(4):467-469. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02369.x.

62. Cai G, Wang L, Fan D et al (2015) Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 438:316-322. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.040.

63. Pokhai GG, Bandagi S, Abrudescu A (2014) Níveis de vitamina D na espondilite anquilosante: a deficiência corresponde à atividade da doença? [Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity?]. *Rev Bras Reumatol* 54(4):330-334. doi: 10.1016/j.rbr.2014.03.027.

64. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, van Hul W (2004) LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. *J Bone Miner Res* 19(11):1749-1757. doi: 10.1359/JBMR.040816.
65. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ (2012) Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gen* 492(1):1-18. doi: 10.1016/j.gene.2011.10.044.
66. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J (2009) Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 60(11):3257-3262. doi: 10.1002/art.24888.
67. Perrotta FM, Ceccarelli F, Barbati C et al (2018) Serum Sclerostin as a Possible Biomarker in Ankylosing Spondylitis: A Case-Control Study. *J Immunol Res* 2018:9101964. doi: 10.1155/2018/9101964.
68. Diarra D, Stolina M, Polzer K et al (2007) Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 13(2):156-163. doi: 10.1038/nm1538.
69. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE (2010) Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 62(1):150-158. doi: 10.1002/art.27231.
70. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A (2016) Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(9):1320-1331. doi: 10.1002/acr.22831.
71. Гаєвська ВЮ (2017) Особливості фагоцитарної активності моноцитів та нейтрофілів у хворих на анкілозивний спондилоартрит з ожирінням залежно від носійства HLA B27-антигена. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 13(3):215-218.
72. Exarchou S, Lindström U, Askling J (2015) The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther* 17(1):118. doi: 10.1186/s13075-015-0627-0.
73. Barnabe C, Jones CA, Bernatsky S (2017) Inflammatory Arthritis Prevalence and Health Services Use in the First Nations and Non-First Nations

Populations of Alberta, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69(4):467-474. doi: 10.1002/acr.22959.

74. Dean LE, Macfarlane GJ, Jones GT (2016) Differences in the prevalence of ankylosing spondylitis in primary and secondary care: only one-third of patients are managed in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 55(10):1820-1825. doi: 10.1093/rheumatology/kew228.

75. Zeng SY, Gong Y, Zhang YP (2015) Changes in the Prevalence of Rheumatic Diseases in Shantou, China, in the Past Three Decades: A COPCORD Study. *PLoS One* 10(9):e0138492. doi: 10.1371/journal.pone.0138492.

76. Julián-Santiago F, García-García C, García-Olivera I, Goycochea-Robles MV, Pelaez-Ballestas I (2016) Epidemiology of rheumatic diseases in Mixtec and Chontal indigenous communities in Mexico: a cross-sectional community-based study. *Clin Rheumatol* 35(1):35-42. doi: 10.1007/s10067-015-3148-y.

77. Curtis JR, Harrold LR, Asgari MM (2016) Diagnostic Prevalence of Ankylosing Spondylitis Using Computerized Health Care Data, 1996 to 2009: Underrecognition in a US Health Care Setting. *Perm J* 20(4):15-151. doi: 10.7812/TPP/15-151.

78. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal (2015) Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis* 74(4):689-693. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204436.

79. Wang R, Gabriel SE, Ward MM (2016) Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 68(6):1415-1421. doi: 10.1002/art.39542.

80. Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breban M (2017) Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally 56(5):811–817. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew496>

81. Exarchou S, Lie E, Lindström U (2016) Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 75(8):1466-1672. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207688.
82. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J (2004) How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 63(5):535-543. doi: 10.1136/ard.2003.011247.
83. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M et al (2007) Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 66(7):910-915. doi:10.1136/ard.2006.066415.
84. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P et al (2010) Hip involvement in ankylosing spondylitis: Epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 49(1):73-81. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep174>.
85. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A et al (2007) The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 66(8):1072-1077. doi: 10.1136/ard.2006.064543.
86. Cantini F, Niccoli L, Nannini C (2017) Case-control Study on Dactylitis, Enthesitis, and Anterior Uveitis in Spondyloarthritis Associated with Inflammatory Bowel Diseases: Role of Coexistent Psoriasis. *J Rheumatol* 44(9):1341-1346. doi: 10.3899/jrheum.161518.
87. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L (2008) Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 67(7):955-959. doi: 10.1136/ard.2007.075754.
88. Khmelinskii N, Regel A, Baraliakos X (2018) The Role of Imaging in Diagnosing Axial Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)* 5:106. doi:10.3389/fmed.2018.00106.

89. Mau W, Zeidler H, Mau R (1988) Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 15(7):1109-1114.
90. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J (2005) The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 52(4):1000-1008. doi: 10.1002/art.20990.
91. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM et al (2012) Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 71(8):1278-1288. doi: 10.1136/ard.2011.150680.
92. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D et al (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 68(6):770-776. doi: 10.1136/ard.2009.108217.
93. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68(2):ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
94. Zochling J, Sieper J, van der Heijde D, Braun J, Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group (2008) Development of a core set of domains for data collection in cohorts of patients with ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 35(6):1079-1082.
95. Lukas C, Landewé R, Sieper J et al (2009) Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870.
96. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al (2019) 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 71(10):1599-1613. doi: 10.1002/art.41042.

97. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al (2016) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
98. Коваленко ВМ, Шуба НМ (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Зовніш торг видав України, 156 с.
99. Duarte-García A, Leung YY, Coates LC et al. (2019) Endorsement of the 66/68 joint count for the measurement of musculoskeletal disease activity: OMERACT 2018 Psoriatic Arthritis Workshop Report. *J Rheumatol* 46(8):996-1005. doi:10.3899/jrheum.181089.
100. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al (1994) A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 21(12):2281-2285.
101. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et 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.
102. Fernández-Espartero C, de Miguel E, Loza E et al (2014) Validity of the ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) in patients with early spondyloarthritis from the Esperanza programme. *Ann Rheum Dis* 73(7):1350-1355. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202976.
103. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D et al (2005) Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 53(5):703-709. doi: 10.1002/art.21445.
104. Madsen KB, Jurik AG (2010) Magnetic resonance imaging grading system for active and chronic spondylarthritis changes in the sacroiliac joint. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(1):11-18. doi: 10.1002/acr.20008.
105. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД та ін (2018) Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Вістка, 208 с.

106. Hanley JA, McNeil BJ (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143(1):29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
107. Ciurea A, Scherer A, Weber U et al (2014) Age at symptom onset in ankylosing spondylitis: is there a gender difference? *Ann Rheum Dis* 73(10):1908-1910. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205613.
108. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA (2000) Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 12(4):239-247. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002.
109. Jang JH, Ward MM, Rucker AN et al (2011) Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology* 258(1):192-198. doi:10.1148/radiol.10100426.
110. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS (2013) Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis* 72(7):1221-1224. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202431.
111. Xiong J, Chen J, Tu J et al (2014) Association of HLA-B27 status and gender with sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *Pak J Med Sci* 30(1):22-27. doi:10.12669/pjms.301.3896.
112. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N (2012) Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 31(2):293-297. doi: 10.1007/s10067-011-1819-x.
113. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J (2011) The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep* 13(5):383-387. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8.
114. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G (1993) Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J. Rheumatol* 20(12): 2069–2072.

115. Тов ИВ, Антонова ЛН, Синяченко ОВ, Стафинова ЕА (2012) Возрастные особенности течения анкилозирующего спондилоартрита. Травма 13(2):7-11.
116. Синяченко ОВ, Лукашенко ЛВ, Павлюченко АК (2012) Половой диморфизм анкилозирующего спондилита. Боль. Суставы. Позвоночник 3(7):61-64.
117. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B et al (2004) Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. Rheumatology (Oxford) 43(2):234-237. doi: 10.1093/rheumatology/keh008.
118. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P et al (2009) Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. Ann Rheum Dis 68(11):1721-1727. doi: 10.1136/ard.2008.097931.
119. Weber U, Hodler J, Kubik RA et al (2009) Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. Arthritis Rheum 61(7):900-908. doi: 10.1002/art.24507.
120. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH et al (2012) Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. Rheumatol Int 32(8):2523-25237. doi: 10.1007/s00296-011-1981-0.
121. Vaez F, Farazmand A, Shaaheen S et al (2017) Upregulation of transforming growth factor-B1 gene in ankylosing spondylitis patients. Rheumatology Research 2(3): 103-107. doi: 10.22631/rr.2017.69997.1026.
122. Yang C, Ding P, Wang Q et al (2016) Inhibition of Complement Retards Ankylosing Spondylitis Progression. Sci Rep 6:34643. doi:10.1038/srep34643.

123. Howe HS, Cheung PL, Kong KO et al (2005) Transforming growth factor beta-1 and gene polymorphisms in oriental ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 44(1):51–54. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh426>.
124. Akinci B, Bayraktar F, Saklamaz A et al (2007) Low transforming growth factor-beta1 serum levels in idiopathic male osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 30(5):350-355. doi: 10.1007/BF03346309.
125. Ustun N, Tok F, Kalyoncu U et al (2014) Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port* 39(2):146-151.
126. Perpétuo IP, Caetano-Lopes J, Vieira-Sousa E et al (2017) Ankylosing Spondylitis Patients Have Impaired Osteoclast Gene Expression in Circulating Osteoclast Precursors [published correction appears in *Front Med (Lausanne)*. 2017 Apr 12;4:38]. *Front Med (Lausanne)* 4:5. doi:10.3389/fmed.2017.00005.
127. van Lierop AH, Moester MJ, Hamdy NA, Papapoulos SE (2014) Serum Dickkopf 1 levels in sclerostin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 99(2):E252-256. doi: 10.1210/jc.2013-3278.
128. van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D et al (2011) HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis* 70(11):1981-1985. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200025.
129. Landewé R, van Tubergen A (2015) Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 17:47. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0522-3>.
130. Korkosz M, Gąsowski J, Leszczyński P et al (2013) High disease activity in ankylosing spondylitis is associated with increased serum sclerostin level and decreased wingless protein-3a signaling but is not linked with greater structural damage. *BMC Musculoskelet Disord* 14:99. doi:10.1186/1471-2474-14-99.
131. Taylan A, Sari I, Akinci B et al (2012) Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord* 13:191. doi:10.1186/1471-2474-13-191.

132. Lories RJ, Derese I, de Bari C, Luyten FP (2007) Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 56(2):489-497. doi: 10.1002/art.22372.
133. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J (2014) Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 73(4):710-715. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202698.
134. Elshishtawy H, Assaf N, Farouk N (2012) Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis: Relation to spinal dysmobility and radiographic findings. *Egypt Rheumatologist* 34(3):111–117. doi: 10.1016/j.ejr.2012.05.002.
135. Korkosz M, Gąsowski J, Leszczyński P et al (2014) Effect of tumour necrosis factor- α inhibitor on serum level of dickkopf-1 protein and bone morphogenetic protein-7 in ankylosing spondylitis patients with high disease activity. *Scand J Rheumatol* 43(1):43-48. doi: 10.3109/03009742.2013.805241.
136. Kato T, Khanh VC, Sato K et al (2018) Elevated Expression of Dkk-1 by Glucocorticoid Treatment Impairs Bone Regenerative Capacity of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev* 27(2):85-99. doi: 10.1089/scd.2017.0199.
137. Gossiel F, Lane N, Eastell R (2011) The effect of glucocorticoid therapy on regulators of bone formation in postmenopausal women treated with teriparatide or alendronate. In: Abstract 1252 of the 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, San Diego, p S80.