

І.О. Кедик
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
імені М.І. Пирогова

Ключові слова:

анкілозивний спондиліт,
нейропатичний біль, гліальний
нейротрофічний фактор.

РІВНІ ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА В КРОВІ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ: ЗВ'ЯЗОК З НЕЙРОПАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Актуальність. Перспективним напрямком вивчення патогенезу анкілозивного спондиліту є дослідження ролі гліального нейротрофічного фактора (GDNF), яка на сьогодні не вивчена. **Мета:** вивчити особливості рівнів GDNF при анкілозивному спондиліті залежно від наявності нейропатичного болю, оцінити зв'язок GDNF з маркерами нейропатичного болю та клінічними проявами захворювання. **Матеріали і методи.** Клінічно обстежено і проведено вимірювання рівня GDNF у плазмі крові 65 хворих на анкілозивний спондиліт (33 з наявністю нейропатичного болю і 32 — з його відсутністю). **Результати.** Виявлено значуще нижчий рівень GDNF у пацієнтів з нейропатичним болем: $2,64 \pm 1,17$ проти $4,34 \pm 2,94$ пг/мл ($p=0,031$), а також встановлено наявність кореляційного зв'язку вмісту GDNF з масою тіла ($r_s=0,389$, $p=0,001$), індексом маси тіла ($r_s=0,328$, $p=0,008$), маркерами нейропатичного болю (LANNS ($r_s=-0,253$, $p=0,042$), DN4 ($r_s=-0,308$, $p=0,013$)), BAS-G 6 міс ($r_s=-0,269$, $p=0,029$), BAS-G середнім ($r_s=-0,265$, $p=0,033$) та показником депресії ($r_s=-0,293$, $p=0,018$). Також у пацієнтів зі зниженим рівнем GDNF виявлені дещо вищі показники активності запального процесу, гірший стан здоров'я і якість життя. **Висновки.** Знижений рівень GDNF у хворих на анкілозивний спондиліт асоціюється з нейропатичним компонентом больового синдрому, вищою активністю хвороби, гіршими показниками функціональної здатності, якості життя та психічного стану пацієнтів.

Вступ. Анкілозивний спондиліт (АС) — хронічне системне запальне захворювання з переважним ураженням сакроілеальних з'єднань та хребта, формуванням синдесмофітів та анкілозів, що може поєднуватися з ентезитом, увеїтом та ураженням внутрішніх органів [1]. АС супроводжується обмеженням рухливості, хронічним больовим синдромом і вираженим зниженням функціональних можливостей пацієнта [9, 31, 37].

Патогенетичні механізми АС характеризуються надзвичайною складністю і досі повністю не з'ясовані; клінічна феноменологія захворювання є результатом складної дії генетичних, імунологічних, мікробіологічних, біохімічних, соціальних чинників, а також системної реакції організму на захворювання [20, 23, 25]. Одним із перспективних напрямків вивчення патогенетичних механізмів АС є дослідження ролі нейротрофічних факторів [14, 19]. У дослідженнях останніх років переконливо показана роль мозкового нейротрофічного фактора у розвит-

ку больового синдрому при АС [34], при цьому роль гліального нейротрофічного фактора (Glial-Derived Neurotrophic Factor — GDNF) досліджена на значно менше.

Больовий синдром є одним із основних проявів АС, що визначає його клінічну картину і зумовлює зниження якості життя та соціального функціонування пацієнтів [38]. Особливу увагу дослідників привертає нейропатичний біль (НБ), який визначається як «біль, викликаний ураженням або захворюванням первинних аферентних нейронів соматосенсорної нервової системи» (Міжнародна асоціація вивчення болю — IASP) [33]. Наявність НБ у хворих на АС може значною мірою модифікувати клінічну картину захворювання, а його усунення може розглядатися як один із перспективних шляхів оптимізації терапії.

Вважається доведеним, що GDNF є важливим чинником регуляції нейропатичного болю, однак детальні механізми його дії досі невідомі [30, 36]. НБ, який є наслідком пошкодження нервових структур, характеризується індукцією цитокінів

у зоні пошкодження і зростанням продукції GDNF, зумовлюючи анальгезивний ефект, що створює передумови для застосування GDNF при різних варіантах больового синдрому з нейропатичним больовим компонентом [12, 27].

При цьому зв'язок GDNF і НБ при АС залишається недослідженим попри те, що результати такого дослідження мають не лише теоретичне, а й практичне значення, дозволяючи окреслити нові напрямки лікування НБ при АС.

Мета дослідження: вивчити особливості рівнів GDNF при АС залежно від наявності НБ, оцінити зв'язок GDNF з маркерами НБ та клінічними проявами захворювання.

Об'єктом дослідження є АС, предметом — НБ та рівні GDNF в крові при АС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З дотриманням принципів біомедичної етики на підставі інформованої згоди обстежено 65 пацієнтів, які перебували на лікуванні у комунальному некомерційному підприємстві «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької обласної ради у період з 2019 до 2022 р. і яким встановлено діагноз АС згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями. Ці пацієнти були розподілені на дві групи: до 1-ї, чисельністю 33 пацієнта, включено хворих на АС з відсутністю ознак НБ, до 2-ї, чисельністю 32 пацієнти, — хворі на АС з наявністю ознак НБ. Віднесення пацієнта до тієї чи іншої групи проводилося на підставі результатів обстеження з використанням Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) та Діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4): за наявності позитивного результату за обома шкалами (12 і більше балів за шкалою LANSS та 4 і більше бали за шкалою DN4) пацієнта відносили до групи з наявністю НБ; за відсутності позитивного результату — до групи з відсутністю НБ.

Вміст GDNF в плазмі крові визначали імуноферментним методом ELISA за набором «Human GDNF (Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit» (Elabscience, США, Lot CV09HB482125) відповідно до інструкції виробника; дослідження виконані у клініко-діагностичній лабораторії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької обласної ради.

У всіх хворих оцінювали показники вираженості НБ з використанням Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) [6], діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4) [8] та україномовної версії опитувальника Standardized Evaluation of Pain (StEP) [3]. Стан функціональних порушень визначали з використанням індексів BASFI (Bath AS Functional Index) [11] та BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [21]; активність захворювання оцінювали за BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) [17] та ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [26]; стан здоров'я та функцій хворих на АС — з вико-

ристанням індексів HAQ (Health Assessment Questionnaire) [10], ASAS HI/EF (ASAS Health Index and Environmental Factors) [5] та BAS-G (the Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score) із самооцінкою пацієнтом симптомів за 1 тиж (BAS-G 7 дїб), за останнє півріччя (BAS-G 6 міс) та середній показник (BAS-G Score) [22]; якість життя та соціального функціонування хворих визначали з використанням специфічного опитувальника ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) [13] та методики оцінки якості життя Mezzich та співавторів (1999) в адаптації Н.О. Марути (2001) [4]; рівень депресії — з використанням шкали депресії The Zung Self-Rating Depression Scale [39]; рівень особистісної та реактивної тривожності — за допомогою шкал оцінки особистісної та реактивної тривожності С. Spilberger [35]; оцінку когнітивних порушень проводили з використанням опитувальника MMSE (Mini Mental State Examination) [16].

Статистичний аналіз розбіжностей виконано за допомогою непараметричного тесту Манна — Уїтні, кореляцій — методу рангових кореляцій Спірмена з використанням ліцензійних пакетів програм Microsoft Excel та Statistica (StatSoft Inc.). Прийнятним вважався рівень статистичної значущості розбіжностей та кореляцій понад 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед досліджених пацієнтів 76,9% становили чоловіки і 23,1% — жінки (серед пацієнтів без НБ — 90,9 і 9,1%, з НБ — 62,5 і 37,5% відповідно, $p < 0,01$). Пацієнти з I стадією сакроілеїту, за даними рентгенологічної діагностики, становили 6,2%, II стадією — 20,0%, III — 53,8%, IV — 20,0%; серед пацієнтів без НБ — 6,1; 18,2; 63,6 і 12,1% відповідно; серед пацієнтів з НБ — 6,3; 21,9; 43,8 і 28,0% відповідно. HLA B27 виявлено у 26,2% хворих, у 30,3% пацієнтів без НБ і у 21,9% — з НБ. Низька активність за BASDAI виявлена у 24,6% усіх пацієнтів, висока — у 75,4%; у пацієнтів без НБ — у 45,1 і 54,5% відповідно; з НБ — 3,1 і 96,9% відповідно ($p < 0,01$). Висока активність за ASDAS-ESR зафіксована у 58,5% пацієнтів, дуже висока — у 41,5%; у пацієнтів без НБ — у 34,4 і 65,6% відповідно; у пацієнтів з НБ — 81,8 і 18,2% відповідно ($p < 0,01$). Відсутність порушень за BASMI встановлена у 7,7% пацієнтів, помірні порушення — у 72,3%, виражені порушення — у 20,0%; у пацієнтів без НБ — 15,2; 78,8 і 6,0% відповідно; у пацієнтів з НБ — 0,0% ($p < 0,05$), 65,6 і 34,4% відповідно ($p < 0,01$). Функціональні порушення за BASFI були відсутні у 33,8% пацієнтів, наявні у 66,2%; у пацієнтів без НБ — 66,7 і 33,0% відповідно, у пацієнтів з НБ — у 0,0% та 100,0% відповідно ($p < 0,01$).

Кількісні характеристики показників у пацієнтів досліджених груп наведені у *табл. 1*.

У хворих на АС вміст GDNF у плазмі крові становив у середньому $3,51 \pm 2,39$ пг/мл (95% довірчий інтервал показників 2,91–4,10 пг/мл, ме-

Досліджені показники у пацієнтів з наявністю та відсутністю НБ

Показник	Групи			p
	Усі пацієнти, n=65	Без НБ, n=33	З НБ, n=32	
Клініко-антропометричні показники				
Вік, років	41,3±10,6	38,4±11,5	44,2±8,9	0,030
Тривалість захворювання від скарг до моменту огляду, років	8,5±6,1	6,1±4,1	11,0±6,9	0,001
Тривалість захворювання від встановлення діагнозу, років	3,2±3,0	2,0±1,5	4,4±3,7	0,001
Маса тіла, кг	77,0±10,6	79,5±8,2	74,4±12,1	0,097
Зріст, м	1,73±0,07	1,76±0,07	1,70±0,06	0,001
Індекс маси тіла	25,77±2,85	25,79±2,20	25,75±3,44	0,911
Показники вираженості нейропатичного болю, бали				
LANNS	9,17±5,68	4,09±2,50	14,41±2,11	0,000
DN4	3,52±2,26	1,61±0,90	5,50±1,34	0,000
StEP	23,02±4,34	20,67±2,78	25,44±4,36	0,000
Показники активності патологічного процесу, бали				
BASDAI	5,24±1,76	4,08±1,11	6,44±1,49	0,000
ASDAS-ESR	3,44±0,78	3,02±0,51	3,87±0,78	0,000
Показники функціональної здатності пацієнтів, бали				
BASMI	3,89±2,29	2,94±2,03	4,88±2,15	0,001
BASFI	4,80±2,30	3,10±1,62	6,55±1,40	0,000
Показники стану здоров'я, бали				
ASAS HI	6,75±2,24	6,27±2,04	7,25±2,36	0,073
ASAS EF	3,46±1,81	3,24±1,95	3,69±1,65	0,253
BAS-G 7 діб	5,88±1,97	4,79±1,76	7,00±1,50	0,000
BAS-G 6 міс	5,46±2,55	4,24±2,22	6,72±2,26	0,000
BAS-G середній	5,67±2,01	4,52±1,72	6,86±1,55	0,000
HAQ	0,97±0,50	0,78±0,55	1,16±0,37	0,000
Показники якості життя, бали				
ASQoL	8,89±4,84	5,70±3,22	12,19±3,95	0,000
Загальний показник якості життя	6,20±1,70	6,96±1,51	5,41±1,52	0,000
Показники стану психічної сфери, бали				
The Zung Self-Rating Depression Scale	49,42±14,34	40,15±14,61	58,97±4,32	0,000
Особистісна тривожність	44,63±11,43	39,33±11,79	50,09±8,09	0,000
Реактивна тривожність	46,55±13,00	40,94±13,34	52,34±9,85	0,001
MMSE	27,48±1,98	28,82±1,47	26,09±1,40	0,000

Примітка: p – достовірність відмінностей між групами хворих «з» та «без» НБ.

діана — 2,96 пг/мл, інтерквартильний діапазон — 2,01–4,26 пг/мл). При цьому рівні GDNF у пацієнтів з наявністю та відсутністю НБ значуще відрізнялися: у пацієнтів з НБ середнє значення вмісту GDNF у плазмі крові становило 2,64±1,17 пг/мл (95% довірчий інтервал 2,22–3,06 пг/мл, медіана значень — 2,92 пг/мл, інтерквартильний діапазон — 1,56–3,65 пг/мл); у пацієнтів без НБ середнє значення вмісту GDNF становило 4,34±2,93 пг/мл (95% довірчий інтервал 3,30–5,38 пг/мл, медіана — 3,11 пг/мл, інтерквартильний діапазон — 2,21–5,24 пг/мл). Розбіжності між групами статистично значущі (p=0,031).

Рівень GDNF значуще прямо корелював з масою тіла та індексом маси тіла, і зворотно — з показниками вираженості нейропатичного болю LANNS і DN4, з показниками стану здоров'я BAS-G 6 міс і BAS-G середній, а також з показником вираженості депресії (табл. 2).

Ці результати свідчать про складний характер зв'язку рівня GDNF і НБ. З одного боку, виявлено статистично значущі кореляції між антропометричними показниками, вираженістю НБ, станом здоров'я пацієнтів з АС й афективною сферою та рівнем GDNF, а з іншого — кількісні значення коефіцієнтів кореляції загалом є невисокими.

Очевидно, що патогенетична роль GDNF щодо НБ є складною, однак одержані дані дозволяють зробити висновок про асоційованість нейропатичного компонента больового синдрому зі зниженням рівня GDNF. Пов'язаність знижених рівнів GDNF з гіршим станом здоров'я та більшою вираженістю депресивних проявів, на нашу думку, може бути переважно опосередкована стійким нейропатичним больовим синдромом (в інших наших дослідженнях показано гірші показники активності запального процесу, функціональної здатності пацієнтів, стану здоров'я, якості життя та афективної сфери у пацієнтів з АС та НБ) [2].

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що у хворих на АС за наявності НБ відмічено істотне зниження вмісту в крові GDNF порівняно з хворими на АС без НБ. Низькі рівні GDNF у плазмі крові асоціюються не лише з НБ, але й з вищою активністю захворювання, гіршою функціональною здатністю пацієнтів, гіршим загальним станом здоров'я, зниженням якості життя та гіршим станом афективної сфери.

ДИСКУСІЯ

Одержані у нашому дослідженні дані щодо асоційованості знижених рівнів GDNF з більшою вираженістю НБ узгоджуються з даними

Таблиця 2

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

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
Клініко-антропометричні показники		
Вік	0,444	0,725
Маса тіла	0,389	0,001
Зріст	0,209	0,095
Індекс маси тіла	0,328	0,008
Тривалість захворювання від появи перших скарг	0,004	0,975
Тривалість захворювання від встановлення діагнозу	0,012	0,923
Показники вираженості нейропатичного болю		
LANNS	-0,253	0,042
DN4	-0,308	0,013
StEP	-0,149	0,237
Показники активності АС		
BASDAI	-0,201	0,108
ASDAS-ESR	-0,241	0,053
Показники функціональної здатності пацієнтів		
BASMI	-0,232	0,063
BASFI	-0,138	0,272
Показники стану здоров'я		
ASAS-HI	-0,051	0,687
ASAS-EF	-0,108	0,389
BAS-G 7 діб	-0,221	0,077
BAS-G 6 міс	-0,269	0,029
BAS-G середній	-0,265	0,033
HAQ	-0,059	0,639
Показники якості життя		
ASQoL	-0,009	0,944
Загальний показник ЯЖ	0,146	0,247
Показники стану психічної сфери		
The Zung Self-Rating Depression Scale	-0,293	0,018
Особистісна тривожність	-0,108	0,392
Реактивна тривожність	-0,039	0,755
MMSE	0,225	0,070

Примітка: p – достовірність кореляційного зв'язку

щодо ефективності GDNF у зниженні інтенсивності больового синдрому, наведених у ряді досліджень — M.J. Walker та співавторів [36], A.K. Mahato та співавторів [27], які, у свою чергу, підтверджують дані фундаментальних досліджень R. Eggerts та співавторів [15] та D.N. Messina та співавторів [30] щодо здатності GDNF знижувати активність розрядів у сенсорних нейронах і через регуляцію ноцицепторів сприяти регенерації пошкоджених нейронів.

Певні відмінності у показниках активності запального процесу, функціональній здатності, психологічному стані залежно від рівня GDNF у крові, на нашу думку, мають поліфакторний генез і потребують подальших поглиблених досліджень. Участь GDNF у запальних процесах залишається невивченою, хоча дослідження останніх років вказують на те, що GDNF може відігравати важливу роль у патогенезі запалення [29].

Закономірними є ефекти щодо кращої функціональної здатності пацієнтів та стану їх здоров'я при вищих рівнях GDNF. В їх основі лежить позитивний вплив GDNF на віднов-

лення нормальної діяльності нейронних мереж, що узгоджується з даними інших досліджень [32]. Аналогічно позитивні кореляції GDNF з якістю життя пацієнтів, на нашу думку, зумовлені насамперед зменшенням вираженості болю і кращими показниками функціональної здатності пацієнтів з вищими рівнями GDNF, що узгоджується з даними інших авторів, які виявили поліпшення функціонування під впливом GDNF (F.P. Manfredsson та співавтори [28], A.F. Cintron-Colon та співавтори [12]).

Вплив GDNF на психічну сферу, крім опосередкованого впливу через зменшення вираженості больового синдрому, може також певною мірою бути пов'язаним з дофамінергічними ефектами GDNF. Зокрема, у деяких дослідженнях показано, що GDNF збільшує обмін дофаміну та покращує біорозподіл мозку [18], що позитивно позначається на психічному функціонуванні. Крім того, експериментальними дослідженнями A. Bonafina та співавторів [7], A.O. Kustova та співавторів [24] показано, що GDNF необхідний для нормальної реалізації поведінкових моделей і забезпечує стійкість до стресу при збереженні базових поведінкових реакцій, емоційного статусу та мнестичних і когнітивних здібностей. Це також дозволяє пояснити покращене когнітивне функціонування у пацієнтів з вищими рівнями GDNF, виявлене у нашому дослідженні. Слід зазначити, що, незалежно від нейробіологічних механізмів покращення психічного функціонування, можна вважати підтвердженою актуальну роль GDNF у нормалізації психічної сфери у пацієнтів з НБ, що відкриває нові можливості для комплексного лікування захворювань з нейропатичним компонентом болю.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на АС з нейропатичним компонентом больового синдрому відзначено істотно нижчий рівень GDNF порівняно з пацієнтами без НБ: $2,64 \pm 1,17$ проти $4,34 \pm 2,94$ пг/мл.

2. Рівень GDNF у крові хворих на АС значуще прямо корелює з масою тіла ($rS=0,389$, $p=0,001$) та індексом маси тіла ($rS=0,328$, $p=0,008$), і зворотно корелює з показниками вираженості НБ за LANNS ($rS=-0,253$, $p=0,042$) і DN4 ($rS=-0,308$, $p=0,013$), з показниками стану здоров'я BAS-G 6 міс ($rS=-0,269$, $p=0,029$) і BAS-G середній ($rS=-0,265$, $p=0,033$), а також з показником вираженості депресії ($rS=-0,293$, $p=0,018$).

3. Виявлені закономірності слід враховувати при плануванні лікувальних заходів для пацієнтів з АС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Аксіальний спондилоартрит** (анкілозивний спондилоартрит): клінічна настанова, заснована на доказах. (2017) Міністерство охорони здоров'я України. 101 с.
2. **Кедик І.О.** (2022) Нейропатичний біль при анкілозивному спондиліті та особливості психопатологічного реагування. Український журнал медицини, біології та спорту, Т. 7, № 6: 89–94.

3. Кедик І.О., Шалковський Є.І., Шаповал І.І. та ін. (2022) Крос-культуральна адаптація та валідація української версії Standardized Evaluation of Pain (StEP) – інструменту оцінки нейропатичного болю в нижній частині спини у хворих на анкілозивний спонділіт. Український неврологічний журнал, 3–4: 39–48.
4. Маруга Н.А., Пянько Т.В., Явдак І.А. и др. (2004) Критерий качества жизни в психиатрической практике. Харьков: РИФ Арсис, ЛТД: 85 с.
5. Станіславчук М.А., Шаповал І.І., Заїчко К.О. (2016) Адаптація та валідація української версії ASAS Health Index and Environmental Factors у хворих на анкілозивний спонділоартрит. Український ревматологічний журнал, 65(3): 55–58.
6. Bennett M. (2001) The LANS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain, 92(1–2): 147–157.
7. Bonafina A., Trinchero M.F., Rios A.S. et al. (2019) GDNF and GFRα1 Are Required for Proper Integration of Adult-Born Hippocampal Neurons. Cell. Rep., 29(13): 4308–4319.
8. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain, 114(1–2): 29–36.
9. Bridgwood C., Watad A., Cuthbert R.J. et al. (2018) Spondyloarthritis: new insights into clinical aspects, translational immunology and therapeutics. Curr. Opin. Rheumatol., 30(5): 526–532.
10. Bruce B., Fries J.F. (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. The Journal of rheumatology, 30(1): 167–178.
11. 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. The Journal of rheumatology, 21(12): 2281–2285.
12. Cintrón-Colón A.F., Almeida-Alves G., Boynton A.M. et al. (2020) GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. Cell Tissue Res., 382(1): 47–56.
13. Doward L.C., Spoorenberg A., Cook S.A. et al. (2003) Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 62(1): 20–26.
14. Duarte Azevedo M., Sander S., Tenenbaum L. (2020) GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease. J. Clin. Med., 9(2): 456.
15. Eggers R., de Winter F., Hoyng S.A. et al. (2019) Timed GDNF gene therapy using an immune-evasive gene switch promotes long distance axon regeneration. Brain, 142(2): 295–311.
16. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) «Minimal state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research, 12(3): 189–198.
17. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. 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.
18. Grondin R., Littrell O.M., Zhang Z. et al. (2019) GDNF revisited: A novel mammalian cell-derived variant form of GDNF increases dopamine turnover and improves brain biodistribution. Neuropharmacology, 147: 28–36.
19. Huang J., Zhang L., Lu A. et al. (2023) Organoids as Innovative Models for Bone and Joint Diseases. Cells, 12(12): 1590.
20. Hwang M.C., Ridley L., Reveille J.D. (2021) Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. Clin. Rheumatol., 40(8): 3079–3093.
21. Jones S.D., Porter J., Garrett S.L. et al. (1995) A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). The Journal of Rheumatology, 22(8): 1609.
22. Jones S.D., Steiner A., Garrett S.L. et al. (1996) The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G). Rheumatology, 35(1): 66–71.
23. Kenyon M., Maguire S., Rueda Pujol A. et al. (2022) The genetic backbone of ankylosing spondylitis: how knowledge of genetic susceptibility informs our understanding and management of disease. Rheumatol. Int., 42(12): 2085–2095.
24. Kustova A.O., Gavrish M.S., Sergeeva M.A. et al. (2022) The Influence of Neurotrophic Factors BDNF and GDNF Overexpression on the Functional State of Mice and Their Adaptation to Audiogenic Seizures. Brain Sci., 12(8): 1039.
25. Ma M., Li H., Wang P. et al. (2021) ATF6 aggravates angiogenesis-osteogenesis coupling during ankylosing spondylitis by mediating FGF2 expression in chondrocytes. iScience, 24(7): 102791.
26. Machado P., Landewé R., Lie E. et al. (2011) Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Annals of the rheumatic diseases, 70(1): 47–53.
27. Mahato A.K., Sidorova Y.A. (2020) Glial cell line-derived neurotrophic factors (GFLs) and small molecules targeting RET receptor for the treatment of pain and Parkinson's disease. Cell Tissue Res., 382(1): 147–160.
28. Manfredsson F.P., Polinski N.K., Subramanian T. et al. (2020) The Future of GDNF in Parkinson's Disease. Front. Aging. Neurosci., 12: 593572.
29. Meir M., Burkard N., Ungewib H. et al. (2019) Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. J. Clin. Invest., 129(7): 2824–2840.
30. Messina D.N., Peralta E.D., Acosta C.G. (2022) Glial-derived neurotrophic factor regulates the expression of TREK2 in rat primary sensory neurons leading to attenuation of axotomy-induced neuropathic pain. Exp. Neurol., 357: 114190.
31. Proft F., Poddubnyy D. (2018) Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis., 10(5–6): 129–139.
32. Runeberg-Roos P., Penn R.D. (2020) Improving therapeutic potential of GDNF family ligands. Cell Tissue Res., 382(1): 173–183.
33. Schlereth T. (2020) Guideline «Diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain» of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). Neurol. Res. Pract., 2: 16.
34. Shapoval I., Maievskiy O., Kovalchuck O. et al. (2021) Circadian rhythms of plasma brain-derived neurotrophic factor in ankylosing spondylitis patients: the fibromyalgia relationship. Minerva Biotechnol. Biomol. Res., 2(33): 102–108.
35. Spielberger C.D. (1980) Test anxiety inventory: Preliminary professional manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
36. Walker M.J., Xu X.M. (2018) History of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Its Use for Spinal Cord Injury Repair. Brain Sci., 8(6): 109.
37. Watad A., Cuthbert R.J., Amital H. et al. (2018) Enthesitis: Much More Than Focal Insertion Point Inflammation. Curr. Rheumatol. Rep., 20(7): 41.
38. Zhu W., He X., Cheng K. et al. (2019) Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Res., 7: 22.
39. Zung W.W. (1965) A self-rating depression scale. Archives of General Psychiatry, 12(1): 63–70.

BLOOD LEVELS OF GLIAL-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: THE RELATIONSHIP WITH THE NEUROPATHIC COMPONENT OF THE PAIN SYNDROME

I.O. Kedyk, M.A. Stanislavchuk

National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnytsya

Abstract. Introduction. A promising direction for the study of the pathogenesis of ankylosing spondylitis is the study of the role of GDNF, which has not been studied to date. **Aim:** to study the characteristics of GDNF levels in ankylosing spondylitis depending on the presence and absence of neuropathic pain, and

to evaluate the relationship of GDNF with markers of neuropathic pain and clinical manifestations of the disease. **Materials and methods.** The level of GDNF in the blood plasma of 65 patients with ankylosing spondylitis was clinically examined and measured (33 with neuropathic pain and 32 without). **Results.** A significantly lower level of GDNF was found in patients with neuropathic pain: 2.64 ± 1.17 pg/ml versus 4.34 ± 2.94 pg/ml ($p=0.031$), and a correlation between GDNF content and body weight was established ($r_s=0.389$, $p=0.001$), body mass index ($r_s=0.328$, $p=0.008$), markers of neuropathic pain (LANNS ($r_s=-0.253$, $p=0.042$), DN4 ($r_s=-0.308$, $p=0.013$)), BAS-G 6 months ($r_s=-0.269$, $p=0.029$), BAS-G average ($r_s=-0.265$, $p=0.033$), and depression index ($r_s=-0.293$, $p=0.018$). Also, in a patient

with a reduced level of GDNF, slightly higher the disease activity, worse health status and quality of life were found. **Conclusions.** A lower level of GDNF in patients with AS is associated with the neuropathic component of the pain syndrome, higher disease activity, worse functional capacity, quality of life and mental state of patients.

Key words: ankylosing spondylitis, neuropathic pain, glial neurotrophic factor.

Адреса для листування:

Кафедра внутрішньої медицини № 1
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
21028, Вінниця, вул. Пирогова, 46
E-mail: mstanislav53@yahoo.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Досягнення та виклики, пов'язані з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою з системним червоним вовчаком: результати 10-річного багатоцентрового когортного дослідження

На конгресі Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) 2023 р. оприлюднені найновіші результати 10-річного спільного дослідження, у якому розглядалися досягнення та виклики при легеневій артеріальній гіпертензії (ЛАГ), пов'язаній із системним червоним вовчаком (СЧВ), — поширеним ускладненням захворювань сполучної тканини. Дослідження мало на меті описати проспективну когорту CSTAR пацієнтів із СЧВ-ЛАГ, дослідити зміни в характеристиках, лікуванні та 5-річному виживанні за останнє десятиліття, а також можливі причини зміни виживаності.

У дослідженні, проведеному китайськими вченими, використані дані загальнонаціонального реєстру CSTA, що включає понад 100 ревматологічних центрів у Китаї. Серед 720 осіб, у яких діагностований СЧВ, у 636 виявлено як СЧВ, так і підтверджену прекапілярну ЛАГ. Після застосування критеріїв виключення у дослідження включили 610 учасників. Ця когорта була розділена на дві групи на основі дат діагностики: когорта А з 2011 до середини 2016 р. ($n=314$) і когорта В з середини 2016 до 2021 р. ($n=296$). Пацієнти з іншими супутніми захворюваннями, які могли спричинити ЛАГ, включаючи тяжкі легеневі захворювання, легеневу емболію та серцеву недостатність, були виключені. Додатково окрему когорту пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ (іЛАГ) зарахували як групу порівняння.

Загалом зареєстровано 610 пацієнтів із СЧВ-ЛАГ та 104 пацієнти з іЛАГ. Загалом пацієнти

з СЧВ-ЛАГ були молодшими, переважно жінками, мали нижчий рівень NT-proBNP, кращий функціональний статус, кращу гемодинаміку та вищу 5-річну виживаність, ніж такі з іЛАГ (81,2 проти 56,0%, $p<0,001$). Особи в когорті В демонстрували більш ранню стадію ЛАГ порівняно з такими в когорті А. Крім того, у когорті В хвороби діагностовані на пізнішій стадії, у них виявлено нижчий тиск у легеневій артерії, зменшене розширення правого відділу серця та нижчий легеневий респіраторний опір, однак вищий рівень продуктивності під час 6-хвилинного тесту ходьби. Більшу частку пацієнтів у когорті В було віднесено до групи низького ризику (близько 47%), вони отримували цільові препарати від ЛАГ (90%) і досягли мети лікування ЛАГ (близько 83%). 5-річна виживаність також була вищою в когорті В (88,1% проти 72,9%, $p=0,01$). У багатофакторній регресії Кокса досягнення мети лікування ЛАГ (коефіцієнт ризику (КР) 0,31; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,12–0,81; $p=0,017$) і досягнення стану низької активності захворювання (КР 0,23; 95% ДІ 0,08–0,67; $p=0,007$) незалежно асоціювалися з нижчою смертністю.

Сінбей Донг, дослідник із відділу ревматології та клінічної імунології лікарні Пекінського медичного коледжу в Китаї, зазначив, що раннє виявлення ЛАГ у пацієнтів із СЧВ, досягнення мети лікування ЛАГ, а також стану низької активності захворювання для СЧВ сприяли покращанню виживання.

Dong X., Qian J., Zhao J.L. et al. (2023) OP0227 Improvements And Challenges Of Systemic Lupus Erythematosus Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A 10-Year Multicenter Cohort Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82: 150. dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.3455