

**С.В. Шевчук**  
**Т.В. Степанюк**

Вінницький національний  
медичний університет  
ім. М.І. Пирогова

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, психоневрологічні порушення, мозковий нейротрофічний фактор.

## КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

Психоневрологічні порушення при системному червоному вовчаку (СЧВ) є частими та різноманітними. Причини та механізми цих проявів залишаються недостатньо вивченими. Останніми роками все частіше нейропсихічні порушення пов'язують з дефіцитом мозкового нейротрофічного фактора (BDNF). **Мета:** вивчити рівень BDNF у сироватці крові хворих на СЧВ, оцінити зв'язок з демографічними параметрами, активністю запального процесу, встановити діагностичне значення як можливого маркера ураження центральної нервової системи (ЦНС). **Матеріали та методи.** Обстежено 96 хворих на СЧВ віком 19–55 років, 7 (7,3%) чоловіків та 89 (92,7%) жінок, середня тривалість захворювання —  $6,2 \pm 0,4$  року, середній вік —  $37,5 \pm 0,9$  року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, середній вік —  $39,0 \pm 1,09$  року. Оцінка неврологічного стану: шкала депресії Зунга, шкала тривоги Спілбергера, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), тести на зорову та слухову пам'ять. Вміст BDNF у сироватці крові визначали імуноферментним методом. **Результати.** У хворих на СЧВ рівень BDNF у сироватці крові на 44,7% нижчий, ніж у групі контролю. Не виявлено відмінностей у рівнях BDNF у хворих на СЧВ з різними коморбідними станами, однак зі зниженням рівня BDNF прослідковувалася тенденція до збільшення кількості хворих з ураженням ЦНС. Зниження рівня BDNF асоціювалося з погіршенням показників психічного здоров'я — розладами пам'яті, депресивними розладами, когнітивною дисфункцією та інсомнією. Рівень BDNF не асоціювався з тривалістю хвороби, статтю, віком, застосуванням та дозою глюкокортикоїдів, показниками активності запального процесу, за винятком фактора некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$  та індексу SLEDAI-1. **Висновки.** Зниження рівня BDNF асоціюється з ураженням ЦНС, високою активністю запального процесу за SLEDAI-1 та ФНП- $\alpha$  і не має зв'язку з іншими коморбідними станами, статтю, віком, тривалістю захворювання.

**Вступ.** Системний червоний вовчак (СЧВ) — захворювання сполучної тканини, що виникає на ґрунті генетично зумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів і призводить до утворення безлічі антитіл до власних клітин і їх компонентів з виникненням імунотоксичного запалення, наслідком якого є ураження майже усіх органів та систем [1, 2, 3]. Одними з таких є нейропсихіатричних проявів, що являють собою комплекс неврологічних (ураження центральної та периферичної нервової системи) та психічних розладів унаслідок багатьох патогенетичних механізмів (автоімунний, запальний, судинний), при-

таманих СЧВ [4, 5]. Поширеність нейропсихічних розладів у цієї когорти хворих варіює в межах 14–89% у дорослих та 22–95% у дітей [6, 7]. Серед причин цих порушень, крім загальних факторів (вік, стать, генетична схильність), виділяють високу активність захворювання, тривалість СЧВ, наявність антифосфоліпідного синдрому (АФС), застосування лікарських засобів (прийом антикоагулянтів, гормонів) тощо [8]. Крім того, літературні дані свідчать, що нейропсихічні прояви є маркерами тяжкого перебігу СЧВ [9, 10]. Ці порушення потребують диференційованого підходу до їх діагностики (вивчення клінічних даних,

візуалізація головного мозку, імуносерологічні маркери) та персоналізованої лікувальної тактики [11]. Тому досить актуальним є питання пошуку ранніх предикторів нейропсихічних уражень у пацієнтів з СЧВ.

Останніми роками все більше увагу дослідників привертає мозковий нейротрофічний фактор (Brain Derived Neurotrophic Factor — BDNF) — нейротрофін, який зумовлює проліферацію і виживаність холінергічних, серотонінергічних та дофамінергічних нейронів. Його дефіцит знижує пластичність нейронів і порушує когнітивні функції. Завдяки BDNF відбуваються посилення кровотоку та регуляція реваскуляризації в ішемізованій тканині. Роль BDNF вивчалася при різних захворюваннях: запальних захворюваннях кишечника [12], саркоїдозі легень [13], системному склерозі [14], синдромі Шегрена [15], розсіяному склерозі [16], ревматоїдному артриті [17]. Що стосується СЧВ, то тут мають місце доволі суперечливі дані [11, 18, 19, 20], а роль зазначеної біомолекули при нейропсихічних проявах у цієї когорти пацієнтів потребує ще більш детального вивчення.

Тому метою цього дослідження було визначення рівня BDNF у сироватці крові хворих на СЧВ та осіб контрольної групи, їх зв'язку з особливостями перебігу захворювання та нейропсихічними порушеннями.

**Матеріали і методи.** Обстежено 96 хворих на СЧВ віком 19–55 років, що знаходилися на лікуванні в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова і були поінформовані щодо мети дослідження. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) / Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) 2019 р. [21]. Активність СЧВ оцінювали за індексом активності захворювання на СЧВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index — SLEDAI) [22]. Пошкодження органів визначали за допомогою Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC) / ACR damage index (DI) [23]. Дослідження відповідає основним біоетичним нормам Гельсінської декларації (1989), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Міжнародного кодексу медичної етики (1983), відповідним положенням Всесвітньої організації охорони здоров'я та законам України.

Серед обстежених хворих на СЧВ було 7 (7,3%) чоловіків та 89 (92,7%) жінок, середня тривалість захворювання —  $6,2 \pm 0,4$  року, середній вік —  $37,5 \pm 0,9$  року та майже не відрізнявся у чоловіків і жінок. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, середній вік —  $39,0 \pm 1,09$  року, репрезентативних за віком і статтю. Для оцінки неврологічного стану пацієнтів використали самооціночна шкала депресії Зунга [24], шкала тривоги Спілбергера [25, 26], Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive

Assessment — MoCA) [27], тести на зорову та слухову пам'ять. Кожен пацієнт був оглянутий неврологом та психіатром.

Рівень BDNF визначали імуноферментним методом ELISA за набором Human BDNF, ELISA Kit (Fine Biothechwuan, Китай, № EN0043) відповідно до інструкції виробника. Чутливість методу  $18,75$  пг/мл, коефіцієнт варіації  $< 10\%$ . Концентрація стандартних розчинів для побудови калібрувальної кривої —  $0; 31,25; 62,5; 125; 250; 500; 1000; 2000$  пг/мл. Детекцію проводили на аналізаторі STATFAX 303/PLUS (США) при довжині хвилі  $450$  нм (диференційний фільтр —  $630$  нм).

Вміст прозапальних цитокінів — фактор некрозу пухлин (ФНП)-альфа, інтерлейкіну (ІЛ)- $1\beta$  у плазмі крові визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів фірм «Calbiotech», Німеччина, та «Diaclone», Франція. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Office Excel 2007» з визначенням середнього арифметичного, квадратичного відхилення та середньої помилки середнього арифметичного. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента (вірогідними вважалися розбіжності при  $p < 0,05$ ) та критерію Фішера.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що в групі контролю рівні BDNF коливалися в діапазоні  $15,3\text{--}29,4$  нг/мл (95% довірчий інтервал (ДІ)) із медіаною  $22,9$  нг/мл. У хворих на СЧВ рівень BDNF становив  $6,08\text{--}19,5$  (95% ДІ) із медіаною  $13,1$  нг/мл, і виявився нижчим на  $44,7\%$  ( $p < 0,001$ ) порівняно з таким у групі контролю (табл. 1).

Аналіз рівня BDNF у хворих на СЧВ не виявив статистично значущих відмінностей залежно від віку та статі. Зокрема, у чоловіків та жінок з СЧВ відмічено еквівалентне зниження рівня BDNF — на  $43,9$  та  $45,2\%$  ( $p < 0,001$ ) відносно групи контролю відповідно. Слід зауважити, що у молодих пацієнтів виявлялося менш виражене зниження рівня BDNF, ніж у пацієнтів віком старше 25 років. Так, у групі «вік  $< 25$  років» рівень BDNF був нижчим на  $33,8\%$  ( $p < 0,001$ ), а в групах « $25\text{--}44$  роки» та « $\geq 45$  років» — на  $45,6$  та  $46,0\%$  ( $p < 0,001$ ) відповідно порівняно з таким у групі контролю.

На наступному етапі згідно з кuartильним розподілом рівня BDNF було сформовано 4 підгрупи: 1-й кuartиль ( $Q_1$ ) включав 23 особи з рівнем BDNF  $< 9,04$  нг/мл; 2-й кuartиль ( $Q_2$ ) — 25 осіб з рівнем BDNF  $9,04\text{--}13,06$  нг/мл; 3-й кuartиль ( $Q_3$ ) — 24 особи з показником  $13,07\text{--}15,24$  нг/мл; 4-й кuartиль ( $Q_4$ ) — 24 особи з показником  $> 15,24$  нг/мл. У табл. 2 наведено клініко-демографічні параметри груп пацієнтів згідно з кuartилями рівня BDNF.

Як свідчать дані табл. 2, між групами  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  та  $Q_4$  не виявлено ( $p > 0,05$ ) статистично значущих відмінностей за частками пацієнтів чоловічої та жі-

Рівень BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ та осіб групи контролю

Група	Рівень BDNF, нг/мл							
	M±σ	Me	P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>
Контроль, n=20	22,8±6,02	22,9	15,3	16,4	19,8	27,2	28,8	29,4
Хворі на СЧВ, n=96	12,6±4,23*	13,1	6,08	7,16	9,04	15,2	18,1	19,5
У тому числі залежно від статі хворих на СЧВ								
Чоловіки, n=7	12,8±4,41*	13,1	7,46	7,78	9,51	15,7	17,9	18,4
Жінки, n=89	12,5±4,06*	13,0	5,82	7,16	9,04	15,1	17,4	19,4
У тому числі залежно від віку хворих на СЧВ								
<25 років, n=10	15,1±4,80*	14,3	10,1	11,06	12,1	17,1	20,7	22,7
25–44 роки, n=65	12,4±3,94*	13,1	5,73	7,08	9,10	15,2	17,0	18,4
>45 років, n=21	12,2±4,45*	12,8	7,00	7,35	8,39	15,7	18,4	19,1

Примітка: \*p<0,001 відносно групи контролю.

Таблиця 2

Клініко-демографічні параметри залежно від кватильного розподілу рівня BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ (n=96)

Показники		Розподіл хворих за рівнем BDNF, нг/мл			
		<9,04	9,04–13,06	13,07–15,24	>15,24
		Q <sub>1</sub> (n=23)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=24)	Q <sub>4</sub> (n=24)
Жінки	n (%)	21 (91,3)	24 (96)	22 (91,7)	22 (91,7)
Чоловіки	n (%)	2 (8,7)	1 (4,0)	2 (8,3)	2 (8,3)
Вік, роки	M±σ	40,3±9,65	36,2±8,92	36,8±8,34	36,7±9,12
Частка пацієнтів віком ≥45 років	n (%)	8 (34,8)	3 (12)	4 (16,7)	6 (25,0)
Тривалість хвороби, роки	M±σ	4,41±3,87	3,52±1,50	4,52±2,47	3,88±2,33
Тривалість терапії DMARD, роки	M±σ	3,45±2,06	2,92±1,35	3,50±1,64	2,96±1,58
Застосування ГКС	n (%)	17 (73,9)	19 (76)	22 (91,7)	19 (79,2)
Добова доза ГКС (преднізолон), мг	M±σ	10,0±6,24	12,9±6,73	10,3±4,52	12,6±8,23

Примітки. DMARD (Disease-modifying antirheumatic drugs) – хворобомодифікуюча терапія; ГКС – глюкокортикостероїди. Відмінності між Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>; Q<sub>3</sub>; Q<sub>4</sub> на рівні p>0,05.

Таблиця 3

Показники активності захворювання залежно від кватильного розподілу рівня BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ (n=96)

Показники		Розподіл хворих за рівнем BDNF, нг/мл			
		<9,04	9,04–13,06	13,07–15,24	>15,24
		Q <sub>1</sub> (n=23)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=24)	Q <sub>4</sub> (n=24)
ШОЕ, мм/год	M±σ	25,4±16,6	19,3±8,88	24,1±11,8	24,3±12,0
C-реактивний білок (СРБ), мг/л	M±σ	10,7±4,44	8,16±3,41	10,3±4,84	11,8±6,25
ФНП-α, пг/мл	M±σ	147,6±84,3	103,7±40,3*	117,6±49,8	101,7±46,8*
ІЛ-1β, пг/мл	M±σ	23,5±9,76	20,6±6,87	22,1±7,42	22,6±9,39
ІЛ-6, пг/мл	M±σ	14,6±7,74	13,7±5,71	13,9±5,05	13,8±6,00
DI-1, бали	M±σ	6,00±1,21	6,16±1,46	6,13±1,08	6,08±1,14
SLAM-1, бали	M±σ	7,52±2,47	6,60±2,53	6,83±2,60	6,79±2,36
SLEDAI-1, бали	M±σ	17,4±7,51	16,9±7,22	15,8±7,17	13,5±4,86*
SLEDAI-1 >10 балів	n (%)	20 (87)	21 (84)	18 (75)	18 (75)

Примітки. ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; \*p<0,05 відносно Q<sub>1</sub> (відмінності між Q<sub>2</sub>; Q<sub>3</sub>; Q<sub>4</sub> на рівні p>0,05).

ночої статі. Відмічена слабка тенденція до збільшення середнього віку та частки пацієнтів віком старше 44 років у групі Q<sub>1</sub> порівняно з групами Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub>, але відмінності не були статистично значущими. Не виявлено достовірних міжгрупових відмінностей і щодо таких показників, як тривалість захворювання, тривалість терапії DMARD, застосування ГКС та їх середня добова доза.

Аналіз показників активності захворювання залежно від рівня BDNF у хворих на СЧВ (табл. 3) не виявив достовірних відмінностей практично за всіма досліджуваними клініко-лабораторними маркерами, за винятком рівня ФНП-α та індексу SLEDAI-1. Так, від 1-го до 4-го кватильного розподілу тенденція до зниження рівня ФНП-α і індексу SLEDAI-1: у групі Q<sub>1</sub> ці показники були достовірно вищими на 45,1 та 28,9% (p<0,05), ніж у групі Q<sub>4</sub>.

Далі ми проаналізували частоту коморбідних станів у хворих на СЧВ залежно від рівня BDNF (табл. 4). Зауважимо, що статистично зна-

чущих відмінностей за частотою антифосфоліпідного синдрому (АФС), ураження серцево-судинної системи, легень та нирок при кватильному розподілі рівня BDNF не виявлено. Від 1-го до 4-го кватильного розподілу відзначали лише зростання частки пацієнтів з ураженням нервової системи. У групі Q<sub>1</sub> частка осіб з ураженням ЦНС була достовірно більшою в 1,6 раза (p<0,05), ніж у групі Q<sub>4</sub>. Частка хворих з ураженнями периферичної нервової системи та цереброваскулярними захворюваннями розподілилися майже рівномірно між кватильними групами.

Аналіз показників психічного здоров'я хворих на СЧВ залежно від кватильного розподілу рівня BDNF засвідчив найбільш суттєві міжгрупові відмінності (табл. 5): практично усі досліджувані показники ментального здоров'я пацієнтів суттєво покращувалися від 1-го до 4-го кватильного розподілу. Так, у групі Q<sub>1</sub> (з рівнем BDNF <9,04 нг/мл) частка пацієнтів з розладами пам'яті, депресивними роз-

Частота коморбідних станів залежно від квартильного розподілу рівня BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ (n=96)

Показники		Розподіл хворих за рівнем BDNF, нг/мл			
		<9,04	9,04–13,06	13,07–15,24	>15,24
		Q <sub>1</sub> (n=23)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=24)	Q <sub>4</sub> (n=24)
АФС (ймовірний)	n (%)	7 (30,4)	6 (24)	6 (25)	8 (33,3)
АФС	n (%)	4 (17,4)	3 (12)	3 (12,5)	3 (12,5)
Ураження серця	n (%)	4 (17,4)	6 (24)	8 (33,3)	6 (25)
Ураження судин	n (%)	16 (69,6)	16 (64)	18 (75)	18 (75)
Ураження легень	n (%)	6 (26,1)	6 (24)	8 (33,3)	4 (16,7)
Ураження нирок	n (%)	4 (17,4)	6 (24)	2 (8,3)	2 (8,3)
Ураження периферичної нервової системи	n (%)	10 (43,5)	6 (24)	7 (29,2)	10 (41,7)
Ураження ЦНС	n (%)	20 (87)	18 (72)	16 (66,7)	13 (54,2)
у тому числі ЦВЗ	n (%)	8 (34,8)	8 (32)	10 (41,7)	9 (37,5)

Примітки. ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання; \*p<0,05 відносно Q<sub>1</sub> (відмінності між Q<sub>2</sub>; Q<sub>3</sub>; Q<sub>4</sub> на рівні p>0,05).

Таблиця 5

Показники стану психічного здоров'я залежно від квартильного розподілу рівня BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ (n=96)

Показники		Розподіл хворих за рівнем BDNF, нг/мл			
		<9,04	9,04–13,06	13,07–15,24	>15,24
		Q <sub>1</sub> (n=23)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=24)	Q <sub>4</sub> (n=24)
Розлади пам'яті	n (%)	18 (78,3)	19 (76)	12 (50)	10 (41,7)**
Шкала Спілбергера – Ханіна, бали	M±σ	42,8±8,66	43,8±7,23	39,2±8,44	42,2±8,73
Тривожність	n (%)	10 (43,5)	12 (48)	10 (41,7)	9 (50,0)
Шкала депресії Зунга, бали	M±σ	54,7±9,38	51,1±8,33	48,7±6,91*	45,4±3,19***#
Частота депресії	n (%)	14 (60,9)	9 (36)	6 (25)**	1 (4,2)***#
Когнітивна функція, бали	M±σ	24,7±3,35	24,3±3,01	25,5±3,34	26,8±2,89*
Частота когнітивних розладів	n (%)	15 (65,2)	16 (64)	8 (33,3)*	3 (12,5)***#
Інсомнія	M±σ	19,6±5,75	18,0±5,18	14,2±6,30**	14,3±4,68**
Частота інсомнії	n (%)	21 (91,3)	23 (92)	14 (58,3)*	15 (62,5)*

Примітки: \*p<0,05 (\*\*p<0,01) відносно Q<sub>1</sub>; \*p<0,05 відносно Q<sub>2</sub>; #p<0,05 відносно Q<sub>3</sub>.

ладами (за шкалою Зунга), когнітивною дисфункцією та інсомнією була статистично значуще більшою в 1,87; 14,5; 5,22 та 1,46 рази (p<0,05–0,001), ніж у групі Q<sub>4</sub> (з рівнем BDNF >15,24 нг/мл). Також у групі Q<sub>1</sub> показники шкали Зунга та інсомнії за середніми величинами були достовірно вищими на 20,4 та 37,1% (p<0,05), а показник когнітивної функції — достовірно нижчим на 8,5% (p<0,05), ніж у групі Q<sub>1</sub>. Таким чином, зниження рівня BDNF в сироватці крові асоціювалося з вираженим погіршенням показників психічного здоров'я пацієнтів з СЧВ.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна констатувати, що у хворих на СЧВ рівень BDNF в сироватці крові виявився на 44,7% нижчим, ніж такий у групі контролю. Літературні дані свідчать про те, що при багатьох захворюваннях ЦНС, зокрема хворобах Альцгеймера та Паркінсона, відмічають низький рівень BDNF в сироватці крові [28, 29, 30, 31]. Рівень BDNF широко вивчався і при багатьох ревматичних захворюваннях. Зокрема, при системному склерозі [32], який є мікросудинним захворюванням, виявлено суттєве (порівняно з контрольною групою) зниження рівня BDNF у сироватці крові, і, навпаки, при синдромі Шегрена [33] та ревматоїдному артриті [17] виявляли підвищені рівні BDNF.

Що стосується СЧВ, то тут також відмічається розмаїття отриманих результатів. Зокрема, за даними Q. Zheng та співавторів (2017) [34], Ikenouchi (2008) [35], H. Alessi (2022) [20], у хворих на СЧВ зафіксовано зниження (порівняно

з контрольною групою) рівня BDNF в сироватці крові. Дослідження, проведене L.F. Tamashiro (2014) [19] за участю 131 пацієнта з СЧВ, показало більш вищі рівні BDNF в осіб із безсимптомними проявами ураження ЦНС порівняно з класичними та яскравими ознаками нейропсихічного СЧВ. Більше того, рівні BDNF зростали паралельно зменшенню вираженості (зникненню) нейропсихіатричних симптомів, що вочевидь підтверджує гіпотезу про важливу роль BDNF в ініціації та підтриманні здоров'я головного мозку. За даними N. Wang (2021) [16], рівень BDNF був найнижчим саме в осіб з глибокими ураженнями головного мозку при СЧВ. Вважається, що збереження низького рівня BDNF у сироватці крові може бути пов'язане з поганим прогнозом нейропсихічних порушень у хворих на СЧВ [36]. Натомість нещодавно опублікований метааналіз 8 досліджень [11] не показав чітких відмінностей у концентрації BDNF в сироватці крові хворих з нейропсихічними проявами СЧВ та пацієнтів контрольної групи. Очевидно, що необхідні подальші дослідження для підтвердження певних висновків, що і зроблено в нашому дослідженні.

Аналіз не виявив значущих відмінностей в рівнях BDNF у хворих на СЧВ з різними коморбідними станами (ураження серця, судин, нирок, легень, периферичної нервової системи), однак прослідковувалася чітка тенденція до зростання кількості хворих з ураженням ЦНС зі зниженням рівня BDNF. Так, у групі з рівнем BDNF <9,04 нг/мл таких хворих налічувалося 87%, а у групі з рівнем BDNF

>15,24 нг/мл — 54,2%. Зниження рівня BDNF в сироватці крові асоціювалося з вираженим погіршенням показників психічного здоров'я пацієнтів з СЧВ, а саме в групі Q<sub>1</sub> (з рівнем BDNF <9,04 нг/мл) частка пацієнтів з розладами пам'яті, депресивними розладами (за шкалою Зунга), когнітивною дисфункцією та інсомнією була статистично значуще більшою в 1,87; 14,5; 5,22 та 1,46 рази (p<0,05–0,001), ніж у групі Q<sub>4</sub> (з рівнем BDNF >15,24 нг/мл). При аналізі бальної оцінки в групі Q<sub>1</sub> показники шкали Зунга та інсомнії за середніми величинами були достовірно вищими на 20,4 та 37,1%, а показник когнітивної функції — достовірно нижчим на 8,5%, ніж у групі Q<sub>1</sub>.

За даними літератури, сироваткові рівні BDNF асоціювалися з депресивними розладами і є критично важливими регуляторами різних типів пластичності нейронів головного мозку [37]. BDNF вважається потужним захисним фактором, який здатний забезпечувати захист від нейродегенерації, зокрема при хворобі Альцгеймера [29, 30]. Відомою участю BDNF у формуванні та підтримці розладів сну [38]. Що стосується хворих на СЧВ, то, за даними Zheng та співавторів (2017) [34] та H. Alessi (2022) [20], низькі рівні BDNF у сироватці крові асоціювалися з депресивними розладами. Автори дійшли висновку про важливу роль BDNF у підтримці психічного здоров'я пацієнтів. За даними S. Ikenouchi (2006) [35], рівні BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ були стабільно нижчими саме в осіб з незворотними органічними ураженнями головного мозку порівняно з такими в осіб без психоневрологічних порушень чи здорових осіб, а зростання рівня BDNF може бути індикатором відновлення пошкодження головного мозку при нейропсихічних порушеннях у цієї когорти пацієнтів. Зовсім протилежними є дані Ikenouchi-Sugita (2010) [36], які вказують на значно вищі рівні BDNF саме у пацієнтів із психіатричними симптомами, що включали тривожні розлади, психози, розлади настрою та когнітивну дисфункцію, а зниження їх асоціювалося зі зменшенням вираженості цих симптомів.

Аналіз зв'язку клініко-демографічних показників перебігу СЧВ з рівнем BDNF виявив тенденцію до збільшення середнього віку та частки в цій групі (BDNF <9,04 нг/мл) пацієнтів віком старше 44 років. У літературі не знайдено досліджень щодо зв'язків між збільшенням віку та зниженням рівня BDNF у хворих на СЧВ, однак відмічається загальна тенденція до зниження рівня BDNF зі збільшенням віку [39]. Не виявлено суттєвої різниці в рівнях BDNF у групах з різною тривалістю захворювання, застосуванням та дозою глюкокортикоїдів, хоча літературні дані свідчать про те, що їх прийом знижує рівень BDNF та зумовлює розвиток порушень когнітивних функцій та депресивних станів [40].

Водночас аналіз зв'язку рівня BDNF з показниками активності захворювання виявився неоднозначним. Усі показники активності (ШОЕ, СРБ, ІЛ-6) запального процесу, за винятком ФНП-α та індексу

SLEDAI-1, не мали зв'язку з BDNF. Так, у групі з рівнем BDNF <9,04 нг/мл показники ФНП-α та індексу SLEDAI-1 були на 45,1 та 28,9% відповідно вищими, ніж у групі з рівнем BDNF >15,24 нг/мл. Наші результати зіставні з результатами багатьох інших дослідників, які вважають, що рівні BDNF у сироватці крові хворих на СЧВ корелюють зі SLEDAI і суттєво знижені при активному СЧВ [11, 16, 19, 41, 42]. А, за даними A. Fauchais (2013) [18] та S. Ikenouchi (2006) [35], рівні BDNF не мали зв'язку з показниками активності та тяжкості СЧВ.

Таким чином, підсумовуючи результати проведених досліджень, можна зробити висновок про існування досить складного характеру зв'язків між рівнями BDNF, особливостями перебігу та спектром психоневрологічних проявів захворювання.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на СЧВ відмічено зниження (на 44,7%, p<0,001) сироваткових рівнів BDNF порівняно з групою контролю. Зниження рівнів BDNF асоціювалося з ураженням ЦНС, а саме складовою стану психічного здоров'я (розладами пам'яті, депресивними розладами, погіршенням когнітивної функції, інсомнією) і не мало зв'язку з іншими коморбідними станами (ураженням серця та судин, легень, нирок, периферичної нервової системи, наявністю АФС).

2. Рівні BDNF не мають статистично значущого зв'язку зі статевими чинниками, віком, тривалістю захворювання, застосуванням глюкокортикоїдів, індексом пошкодження внутрішніх органів, однак їх зниження асоціюється з високою активністю запального процесу за SLEDAI-1 та ФНП-α.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П. та ін. (2010) Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична і терапевтична тактики ведення хворих. Український ревматологічний журнал, №1(39), ст. 13-23
2. Basta F., Fasola F., Triantafyllias K., Schwarting A. (2020) Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: The old and the new. *Rheumatology and Therapy*, 7(3): 433–446. doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9.
3. Barber M.R., Drenkard C., Falasinnu T. et al. (2021) Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(9): 515–532. doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1.
4. Schwartz N., Stock A.D., Putterman C. (2019) Neuropsychiatric lupus: New mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(3): 137–152. doi.org/10.1038/s41584-018-0156-8.
5. Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д., Тер-Вартаньян С.Х. (2020) Нове в діагностиці, патогенезі та лікуванні нейропсихіатричного системного червоного вовчака: огляд літератури 2017-2019 рр. Український ревматологічний журнал, 3(81): 33–41. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.81.15518.
6. Palagini L., Mosca M., Tani C. et al. (2013) Depression and systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*, 22(5): 409–416. doi.org/10.1177/0961203313477227.
7. Hanly J.G., Kozora E., Beyea S.D. et al. (2018) Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Current status and Future Directions. *Arthritis and Rheumatology*, 71(1): 33–42. doi.org/10.1002/art.40591.

8. **Seet D., Allameen N.A., Tay S.H. et al.** (2021) Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Immunopathology, clinical manifestations, neuroimaging and management. *Rheumatology and Therapy*, 8(2): 651–679. doi.org/10.1007/s40744-021-00312-0.
9. **Hanly J. G., Urowitz M. B., Sanchez-Guerrero J. et al.** (2007) Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis & Rheumatism*, 56(1): 265–273. doi.org/10.1002/art.22305.
10. **Szmyrka M., Pokryszko-Dragan A., Slotwinski K. et al.** (2019) Cognitive impairment, event-related potentials and immunological status in patients with systemic lupus erythematosus. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 28(2): 185–192. doi.org/10.17219/acem/76711.
11. **Shobeiri P., Maleki S., Amanollahi M. et al.** (2023) Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Advances in Rheumatology*, 63(1). doi.org/10.1186/s42358-023-00291-6.
12. **Sochal M., Matecka-Panas E. et al.** (2020) Brain-derived neurotrophic factor is elevated in the blood serum of crohn's disease patients, but is not influenced by anti-tnf- $\alpha$  treatment—a pilot study. *Neurogastroenterology and Motility*, 33(6). doi.org/10.1111/nmo.13978.
13. **Luu B., Gupta A., Fabiano N. et al.** (2023) Influence of pulmonary rehabilitation on symptoms of anxiety and depression in interstitial lung disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Respiratory Medicine*, 219: 107433. doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107433.
14. **Karimi N., Ashourzadeh H., Akbarzadeh Pasha B. et al.** (2022) Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 65: 103984. doi.org/10.1016/j.msard.2022.103984.
15. **Padern G., Duflos C., Ferreira R. et al.** (2021) Identification of a novel serum proteomic signature for Primary Sjögren's syndrome. *Frontiers in Immunology*, 12. doi.org/10.3389/fimmu.2021.631539.
16. **Wang N., Tian B.** (2021) Brain-derived neurotrophic factor in autoimmune inflammatory diseases (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(5). doi.org/10.3892/etm.2021.10727.
17. **Lai N.-S., Yu H.-C., Huang Tseng H.-Y. et al.** (2021) Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor contribute to inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4): 1841. doi.org/10.3390/ijms22041841.
18. **Fauchais A.-L., Lise M.-C., Marget P. et al.** (2013) Serum and lymphocytic neurotrophins profiles in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *PLoS ONE*, 8(11). doi.org/10.1371/journal.pone.0079414.
19. **Tamashiro L.F., Oliveira R.D., Oliveira R. et al.** (2014) Participation of the neutrophin brain-derived neurotrophic factor in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 53(12): 2182–2190. doi.org/10.1093/rheumatology/keu251.
20. **Alessi H., Dutra L.A., Maria L. A. et al.** (2021) Serum BDNF and cognitive dysfunction in SLE: Findings from a cohort of 111 patients. *Clinical Rheumatology*, 41(2): 421–428. doi.org/10.1007/s10067-021-05915-0.
21. **Aringer M.** (2019) Eular/ACR classification criteria for SLE. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(3). doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
22. **Lai N.-S., Lu M.-C., Chang H.-H. et al.** (2021) A comparison of the correlation of systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) and systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DA) with health-related quality of life. *Journal of Clinical Medicine*, 10(10): 2137. doi.org/10.3390/jcm10102137.
23. **Lacerda M.I., de Jesús G.R., dos Santos F.C. et al.** (2021) The SLICC/ACR damage index (SDI) may predict adverse obstetric events in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 30(12): 1966–1972. doi.org/10.1177/09612033211045061.
24. **Osiodlo V., Zubovsky D.S.** (2015) Adaptation of the Ukrainian-language version of the "Depression Scale" of the Center for epidemiological research. *Bulletin of the National Defense University of Ukraine*.
25. **Marienko L.B.** (2014) Personality changes in epilepsy as a factor of psychological pathomorphosis of the disease. *International neurological journal*, 1(63): 11–15.
26. **Zsido A.N., Teleki S.A., Csokasi K. et al.** (2020) Development of the short version of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. *Psychiatry Research*, 291: 113223. doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113223.
27. **Khan G., Mirza N., Waheed W.** (2022) Developing guidelines for the translation and cultural adaptation of the Montreal Cognitive Assessment: Scoping Review and qualitative synthesis. *BJPsych Open*, 8(1). doi.org/10.1192/bjo.2021.1067.
28. **Петюніна О.В., Колиця М.П.** (2020) Мозковий нейротрофічний фактор та його поліморфізм Val66Met (rs6265). Значення для серцево-судинної системи. *Український терапевтичний журнал*, 2. doi.org/10.30978/UTJ2020-2-52.
29. **Amidfar M., de Oliveira J., Kucharska E. et al.** (2020) The role of Creb and BDNF in neurobiology and treatment of alzheimer's disease. *Life Sciences*, 257: 118020. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118020.
30. **Gao L., Zhang Y., Sterling K. et al.** (2022) Brain-derived neurotrophic factor in alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Translational Neurodegeneration*, 11(1). doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0.
31. **Girotra P., Behl T. et al.** (2021) Investigation of the molecular role of brain-derived neurotrophic factor in alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(2): 173–186. doi.org/10.1007/s12031-021-01824-8.
32. **Lise M.-C., Sparsa A., Marie I. et al.** (2010) Serum neurotrophin profile in systemic sclerosis. *PLoS ONE*, 5(11). doi.org/10.1371/journal.pone.0013918.
33. **Li Y.J., Yang C.S., Lei L. et al.** (2014) Serum nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor profiles in Sjögren's syndrome concomitant with interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.*, 33:1161–1164.
34. **Zheng Q., Xu M.-J., Cheng J. et al.** (2017) Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*, 78: 246–252. doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.001.
35. **Ikenouchi A., Yoshimura R., Ikemura N. et al.** (2006) Plasma levels of brain derived-neurotrophic factor and catecholamine metabolites are increased during the active phase of psychotic symptoms in central nervous system lupus. *International Clinical Psychopharmacology*, 21(4). doi.org/10.1097/00004850-200607000-00092.
36. **Ikenouchi-Sugita A., Yoshimura R., Okamoto T. et al.** (2010) Serum brain-derived neurotrophic factor levels as a novel biological marker for the activities of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2): 121–128. doi.org/10.3109/15622970903521131.
37. **Castrén E., Monteggia L.M.** (2021) Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action. *Biological Psychiatry*, 90(2): 128–136. doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008.
38. **Han Y., Chen X., Tang G. et al.** (2024) A study on factors related to sleep disorders and serum BDNF expression levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Modern Rheumatology*. doi.org/10.1093/mr/roae071.
39. **Erickson K.I., Prakash R.S., Voss M.W. et al.** (2010) Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *The Journal of Neuroscience*, 30(15): 5368–5375. doi.org/10.1523/jneurosci.6251-09.2010.
40. **Numakawa T.** (2010) Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World Journal of Biological Chemistry*, 1(5): 133. doi.org/10.4331/wjbc.v1.i5.133.
41. **Noris-García E., Arce S., Nardin P. et al.** (2018) Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(13): 2041–2049. doi.org/10.1177/0961203318804899.
42. **Seth G., Sundaresh A., Mariaselvam C.M. et al.** (2020) Immunological biomarkers in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A comparative cross-sectional study from a tertiary care center in South India. *Lupus*, 29(4): 413–420. doi.org/10.1177/09612033200908940.

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, RELATIONSHIP WITH THE COURSE OF THE DISEASE AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

S.V. Shevchuk, T.V. Stepaniuk

Vinnitsia National Medical University  
named after M.I. Pirogov

**Abstract.** Neuropsychological disorders in systemic lupus erythematosus (SLE) are frequent and diverse. The causes and mechanisms of these manifestations remain poorly understood. In recent years, neuropsychiatric disorders have increasingly been associated with a deficiency of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). **The aim.** To study the level of BDNF in the serum of patients with SLE, to assess its relationship with demographic parameters, the activity of the inflammatory process, and to establish its diagnostic value as a possible marker of CNS damage. **Materials and methods.** 96 patients with SLE aged 19 to 55 years were examined, 7 (7.3%) men and 89 (92.7%) women, the average duration of the disease course was  $6.2 \pm 0.4$  years, the average age was  $37.5 \pm 0.9$  years. The control group consisted of 20 practically healthy individuals, the average

age was  $39.0 \pm 1.09$ . Assessment of neurological status: Zung depression scale, Spielberger anxiety scale, Montreal cognitive function assessment scale (MoCA), visual and auditory memory tests. The content of BDNF in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** In patients with SLE, the level of BDNF in the blood serum was 44.7% lower than in the control group. No differences were found in BDNF levels in SLE patients with various comorbid conditions, however, with a decrease in BDNF levels, there was a tendency to an increase in the number of patients with CNS damage. A decrease in BDNF levels was associated with a deterioration in mental health indicators — memory disorders, depressive disorders, cognitive dysfunction and insomnia. The level of BDNF was not associated with the duration of the disease, gender, age, use and dose of GCs, indicators of activity (ESR, CRP, IL-6) of the inflammatory process, with the exception of TNF $\alpha$  and the SLEDAI-1 index. **Conclusions.** Decreased BDNF levels are associated with CNS damage, high inflammatory activity according to SLEDAI-1 and TNF $\alpha$ , and are not associated with other comorbid conditions, gender, age, or disease duration.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric disorders, brain-derived neurotrophic factor.

### Відомості про авторів

**Шевчук Сергій Вікторович** — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

E-mail: shev.sv76@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5649-2775

**Степанюк Тетяна Володимирівна** — асистентка кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

E-mail: steptatyana1004@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1372-8434

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Затверджено стандарт медичної допомоги щодо ідіопатичних запальних міопатій (міозитів)

Наказом МОЗ України від 7 лютого 2025 р. № 221 затверджено стандарт медичної допомоги «Діагностика та лікування ідіопатичних запальних міопатій (міозитів)».

#### Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнтам з ідіопатичними запальними міопатіями (далі — ІЗМ) потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, до якої мають бути включені лікарі загальної практики — сімейної медицини, неврологи, ревматологи, імунологи, інфекціоністи, онкологи, гастроентерологи, пульмонологи, кардіологи, педіатри, неврологи дитячі та ревматологи дитячі, де облік та основне ведення здійснюється лікарями-ревматологами або лікарями-ревматологами дитячими, за необхідності до мультидисциплінарної команди фахівців можуть бути залучені інші спеціалісти.

Лікарі різних спеціальностей мають бути обізнані щодо основних клінічних проявів ІЗМ з метою їх раннього виявлення та скерування до лікаря-ревматолога або лікаря-ревматолога дитячого, які здійснюють їх діагностику та призначення подальшого лікування.

#### Обґрунтування

Рання діагностика та початок лікування пацієнтів з ІЗМ сприяє попередженню розвитку невідкладних станів, інвалідизації та передчасної смерті пацієнтів та покращує результати лікування.

Завдяки розширенню масштабів просвітницьких заходів щодо ІЗМ за останні роки зафіксовано поліпшення діагностики, що призвело до деякого скорочення діагностичної затримки між виявленням симптомів і встановленням діагнозу.

**Редакція журналу «Український медичний часопис» за матеріалами moz.gov.ua, dec.gov.ua**