

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**СТЕПАНЮК ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК: 616.5-002.52:159.9:616.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Психоневрологічні порушення у хворих на  
системний червоний вовчак, зв'язок з рівнями  
мозкового нейротрофічного фактора, ендогліну та  
перебігом захворювання**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на  
відповідне джерело \_\_\_\_\_ Т.В. Степанюк

**Науковий керівник:**

**Шевчук Сергій Вікторович,**

доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2026

## АНОТАЦІЯ

**Степанюк Т.В. Психоневрологічні порушення у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з рівнями мозкового нейротрофічного фактора, ендогліну та перебігом захворювання. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної медицини, що полягає у покращенні діагностики психоневрологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) на основі дослідження рівнів ендогліну (ENG) та мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), а також індексу «lg BDNF/ENG», оцінці їх зв'язку з показниками перебігу та активності захворювання, визначенні нових предикторів уражень центральної та периферичної нервової системи.

В основу роботи було покладено комплексне багатоетапне дослідження (клініко-лабораторне, імуноферментне, інструментальне, застосування спеціалізованих індексів та шкал), яке дало змогу з'ясувати поширеність уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на СЧВ та оцінити їх зв'язок з перебігом основного захворювання; вивчено роль мозкового нейротрофічного фактора та рівнів ендогліну у формуванні психоневрологічних проявів; визначені основні предиктори, які в найбільшій мірі залучені у патогенез нейродегенеративних захворювань судинного та несудинного генезу у хворих на СЧВ.

У дослідження було залучено 96 осіб із СЧВ, з яких 89(92,7%) жінок і 7(7,3%) чоловіків. Середній вік основної групи становив  $37,5 \pm 0,9$  років ( $M \pm m$ ), тривалість захворювання –  $6,2 \pm 0,4$  роки. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology) (2019) і формулювали згідно класифікації, рекомендованої

Асоціацією ревматологів України (2017 р.), керуючись Наказом МОЗ №676 від 12 жовтня 2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із системним червоним вовчаком», останньою редакцією протоколу 2017 року. Усі хворі надали інформовану згоду на участь у дослідженні і були здатні до адекватної комунікації та розуміння змісту опитувальників у процесі дослідження. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням основних положень GCP (2018 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

У переважній більшості хворих (73 особи; 76%) верифіковано високий та/чи дуже високий ступінь активності запального процесу за індексом SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). У 43 (44,8%) хворих значення індексу пошкодження SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology Damage Index) становили 2-4 бали, а у 14(14,6%) він був >4 балів. На момент перебування в стаціонарному відділенні приймали глюкокортикоїди (ГК) 76(79,2%) хворих. Контрольна група, зіставна за віком і статтю, налічувала 29 осіб (українці в третьому поколінні, мешканці Вінницької області), середнім віком  $39,0 \pm 1,09$  роки, які не мали будь-якої ревматологічної патології.

Встановлено, що ураження центральної нервової системи (ЦНС) та нейропсихічні порушення у хворих на СЧВ виявляються у 69,8%, периферичної – у 36,5% хворих. Серед уражень ЦНС переважають когнітивна дисфункція (42,7%), тривожні прояви (41,6%), головний біль (36,5%) та депресивні прояви (32,3%), а серед уражень периферичної нервової системи – полінейропатія (30,2%). Спектр нейропсихічних порушень був також представлений судомними розладами (2,08%), ішемічним інсультом (3,1%), ТІА (транзиторна ішемічна атака) (6,2%), мієлопатією (4,16%), асептичним менінгітом (1,04%), мононейропатією (4,2%), синдромом Гійєна-Барре (2,1%). Інсомнія різного ступеня тяжкості виявлена у 88,54% хворих. В структурі цих

порушень переважали переривчастий сон (55,2%) та порушення денної активності (35,4%), рідше зустрічались проблеми з засинанням (26%), погіршенням денної якості життя (22,9%) та раннє пробудження (11,5%). Порушення в психоемоційній сфері найчастіше представлені високим (41,6%) та середнім (39,6%) рівнем особистісної тривожності, високим (33,3%) та середнім (47,9%) рівнем ситуативної тривожності, легкими (13,6%) та помірними (15,6%) депресивними проявами та слабкими когнітивними розладами (42,7%).

Встановлено гендерну специфіку в поширенні нейропсихічних проявів. Зокрема, у пацієток жіночої статі частіше зустрічались головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні розлади, мієлопатія та важка інсомнія, а у чоловіків – ішемічний інсульт, ТІА, депресивні розлади та полінейропатія. Спектр неврологічних порушень (окрім важкої інсомнії) не виявляв значущого зв'язку з віком хворих, а в контексті головного болю, тривожних розладів, когнітивної дисфункції, полінейропатії, інсомнії – зростав пропорційно збільшенню тривалості захворювання.

Ураження центральної та периферичної нервової системи асоціювались з активністю захворювання за SLEDAI. Так, якщо в групі хворих з SLEDAI  $\leq 10$  балів головний біль виявлявся у 8,7% хворих, когнітивна дисфункція та депресивні розлади у 13%, тривожні розлади та полінейропатія у 17,4%, то в групі хворих з SLEDAI  $\geq 20$  балів вони виявлялись у 35,3-64,7%, відповідно, або були частіше в 2,0-4,9 рази,  $p < 0,05$ . Пошкодження внутрішніх органів, визначені за SLICC/DI, також мали асоціативний взаємозв'язок з ураженням центральної та периферичної НС. Зокрема, підвищення індексу SLICC/DI  $> 4$  балів викликало вірогідне збільшення частки хворих з головним болем (64,3%), тривожними та депресивними проявами (74,1% та 57,4%, відповідно), когнітивною дисфункцією (78,6%) та полінейропатією (71,4%). В групі хворих з індексом SLICC/DI  $\leq 1$  бали таких було лише 7,7%, 28,2%, 23,1%, 25,6% та 15,4%,  $p < 0,05$ , відповідно. Не виявлено зв'язку активності за SLEDAI та

індексу ушкодження за SLICC/DI з судомними розладами, ТІА, інсультом, мієлопатією та менінгітом.

Вперше встановлено, що у хворих на СЧВ реєструються вірогідно вищі (на 90,4%,  $p < 0,001$ ) рівні ендогліну в сироватці крові порівняно з групою контролю. Підвищення рівнів ендогліну асоціюється зі зростанням активності захворювання, оскільки прямо корелює з індексом SLEDAI ( $r = 0,266$ ,  $p = 0,006$ ), рівнем прозапальних цитокінів  $TNF\alpha$  ( $r = 0,322$ ,  $p = 0,001$ ),  $IL-1\beta$  ( $r = 0,239$ ,  $p = 0,019$ ), тривалістю захворювання і не має зв'язку з віком та статтю. Рівень ендогліну демонструє високу діагностичну цінність як предиктор ураження нервової системи, оскільки при підвищенні його рівнів  $> 3,29$  нг/мл достовірно зростає ( $> 50\%$ ) частка хворих з ураженням ПНС, і особливо підвищуються шанси розвитку цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) у хворих (OR: 22,13 [95% ДІ 6,17-79,4];  $p < 0,05$ ). Найвищі сироваткові рівні ендогліну виявлялись у хворих з ураженням ЦНС та антифосфоліпідним синдромом (АФС).

Показано, що в сироватці крові хворих на СЧВ має місце зниження рівня BDNF (на 44,7%,  $p < 0,001$ ) порівняно з групою контролю. Концентрація BDNF не має зв'язку з віком, статтю, тривалістю захворювання та наявністю АФС, доволі слабо асоціюється з тяжкістю захворювання та активністю (лише  $TNF\alpha$  та індекс SLEDAI,  $p < 0,05$ ) запального процесу. В спектрі психоневрологічних проявів знижені рівні BDNF мають тісний зв'язок лише з погіршенням показників ментального здоров'я (розладами пам'яті, депресивними проявами, погіршенням когнітивної функції, інсомнією), а його зниження нижче 9,97 нг/мл суттєво підвищує шанси розвитку депресивних проявів (OR: 5,52 [95% ДІ 2,20-13,9];  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у хворих на СЧВ формується значний дисбаланс між рівнями ендогліну та BDNF в сироватці крові із статистично значущим зниженням індексу «lg BDNF/ENG» (на 74,7%,  $p < 0,001$ ) порівняно з групою контролю. Зниження індексу «lg BDNF/ENG» нижче 0,60 є предиктором ураження ЦНС, оскільки достовірно збільшує шанси розвитку неврологічної патології (OR: 11,08 [95% ДІ 3,82-32,1];  $p < 0,05$ ). Більш низькі значення індексу

«lg BDNF/ENG» реєструвались у пацієнтів з ЦВЗ, ніж з ураженням ЦНС несудинного генезу. Встановлено достовірне зниження індексу «lg BDNF/ENG» зі збільшенням віку, тривалості захворювання ( $p < 0,05$ ) та наявністю АФС ( $p < 0,01$ ).

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці удосконалених підходів до діагностики психоневрологічних проявів захворювання у хворих на СЧВ з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів. Запропоновано лабораторно-діагностичний комплекс обстеження хворих на СЧВ, який дозволить на ранніх етапах виявляти пацієнтів з психоневрологічними порушеннями, що включає, поряд з дослідженням традиційних факторів ризику, визначення рівнів ендогліну, BDNF та їх співвідношення. Визначено, що зниження рівня BDNF у хворих на СЧВ в більшій мірі асоціюється з погіршенням показників ментального здоров'я (тривожними проявами, погіршенням когнітивної функції, інсомнією і особливо депресивними проявами), ніж з цереброваскулярними захворюваннями чи ураженням периферичної нервової системи. Встановлено, що зниження індексу «lg BDNF /ENG» є предиктором ураження ЦНС у хворих на СЧВ. При його зниженні  $< 0,60$  шанси розвитку психоневрологічної патології (особливо депресії) у хворих на СЧВ достовірно підвищуються (OR: 11,08 [95% ДІ 3,82-32,1];  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, психоневрологічні прояви, тривожні розлади, депресивні розлади, когнітивна дисфункція, інсомнія, центральна нервова система, запалення, активність захворювання, ендоглін, мозковий нейротрофічний фактор, індекс «lg BDNF/ENG».

## SUMMARY

**Stepaniuk T.V. Neuropsychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with brain-derived neurotrophic factor and**

**endoglin levels and the course of the disease. Qualifying scientific work (manuscript).**

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 "Healthcare" in the specialty 222 "Medicine" – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2026.

This dissertation addresses an important problem in modern medicine, which aims to improve the detection of neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) based on the assessment of endoglin (ENG) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, as well as the "Ig BDNF/ENG" index, assessing their association with indicators of the disease course and activity, and identifying new predictors of central and peripheral nervous system involvement.

This study was based on a comprehensive multi-stage study (clinical and laboratory, immunoassay-based, instrumental, and the use of specialized indices and scales), which enabled the assessment of the prevalence of central and peripheral nervous system involvement in patients with SLE and to assess its association with the course of the underlying disease; the role of brain-derived neurotrophic factor and endoglin levels in the formation of neuropsychiatric manifestations was studied; the main predictors most involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases of vascular and non-vascular origin in patients with SLE were identified.

The study involved 96 patients with SLE, including 89(92.7%) women and 7(7.3%) men. The mean age of the main group was  $37.5 \pm 0.9$  years ( $M \pm m$ ), and the disease duration was  $6.2 \pm 0.4$  years. The diagnosis of SLE was established based on the 2019 EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria and formulated according to the classification recommended by the Association of Rheumatologists of Ukraine (2017), guided by the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 676 dated October 12, 2006, "Clinical protocol for providing medical care to patients with systemic lupus erythematosus," and the latest protocol revision of 2017. All patients provided informed consent to participate in the study and were capable of adequate communication and understanding the

content of the questionnaires during the study. The dissertation research was conducted in compliance with the main provisions of GCP (2018), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects (1964-2000), and Order of the Ministry of Health of Ukraine № 281 dated November 1, 2000.

The vast majority of patients (73 individuals; 76%) had verified high and/or very high disease activity according to the SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). In 43(44.8%) patients, the SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index) scores ranged from 2 to 4, and in 14(14.6%) patients, exceeded 4. At the time of hospitalization, 76(79.2%) patients were receiving glucocorticoids (GCs). The control group, comparable in age and sex, consisted of 29 individuals (third-generation Ukrainians, residents of the Vinnytsia region) with a mean age of  $39.0 \pm 1.09$  years, who did not have any rheumatological pathology.

It was established that central nervous system (CNS) involvement is detected in 69.8% of patients with SLE, and peripheral nervous system involvement in 36.5% of patients. Among CNS manifestations, cognitive dysfunction (42.7%), anxiety disorders (41.6%), headache (36%), and depressive disorders (32.3%) predominate, while polyneuropathy (30.2%) is the most common among peripheral nervous system involvements. The spectrum of neuropsychiatric disorders was also represented by seizure disorders (2.08%), ischemic stroke (3.1%), TIA (transient ischemic attack) (6.2%), myelopathy (4.16%), aseptic meningitis (1.04%), mononeuropathy (4.2%), and Guillain-Barre syndrome (2.1%). Insomnia of varying severity was detected in 88.54% of patients. In the structure of these disorders, intermittent sleep (55.2%) and daytime activity impairment (35.4%) predominated, while difficulty falling asleep (26%), impaired daytime quality of life (22.9%), and early awakening (11.5%) were less common. Regarding disorders in the mental health domain, depressive and anxiety manifestations, as well as cognitive dysfunction of varying severity, were detected in 81.2%, 32.3%, and 42.7% of

patients, respectively. Most often, they were represented by high (41.6-33.3%) and moderate (39.6-47.9%) levels of trait and state anxiety, mild (13.6%) and moderate (15.6%) depressive manifestations, and mild cognitive disorders.

Gender specificity in the prevalence of neuropsychiatric manifestations was established. In particular, female patients were more likely to experience headache, cognitive dysfunction, anxiety disorders, myelopathy, and severe insomnia, while men were more likely to experience ischemic stroke, TIA, depressive disorders, and polyneuropathy. The spectrum of neurological disorders (except for severe insomnia) showed no significant association with the patients' age, whereas in the context of headache, anxiety disorders, cognitive dysfunction, polyneuropathy, and insomnia, it increased proportionally with the increase in disease duration.

Central and peripheral nervous system involvements were associated with disease activity according to the SLEDAI. Thus, while in the group of patients with a SLEDAI  $\leq 10$  points headache was detected in 8.7% of patients, cognitive dysfunction and depressive disorders in 13%, and anxiety disorders and polyneuropathy in 17.4%, in the group of patients with a SLEDAI  $\geq 20$  points, they were detected in 35.3-64.7%, respectively, or were 2.0-4.9 times more frequent,  $p < 0.05$ . Internal organ damage, determined by the SLICC/DI, also was associated with central and peripheral nervous system involvement. In particular, an increase in the SLICC/DI score  $> 4$  points caused a significant increase in the proportion of patients with headache (64.3%), anxiety and depressive disorders (74.1% and 57.4%, respectively), cognitive dysfunction (78.6%), and polyneuropathy (71.4%). In the group of patients with a SLICC/DI  $\leq 1$  point, there were only 7.7%, 28.2%, 23.1%, 25.6%, and 15.4%,  $p < 0.05$ , respectively. No association of SLEDAI activity and SLICC/DI damage index with seizure disorders, TIA, stroke, myelopathy, and meningitis was found.

It was established for the first time that patients with SLE demonstrate significantly higher (by 90.4%,  $p < 0.001$ ) serum endoglin levels compared to the control group. An increase in endoglin levels is associated with an increase in disease activity, as it directly correlates with the SLEDAI index ( $r = 0.266$ ,  $p = 0.006$ ), the

levels of pro-inflammatory cytokines TNF $\alpha$  ( $r=0.322$ ,  $p=0.001$ ), IL-1 $\beta$  ( $r=0.239$ ,  $p=0.019$ ) and the disease duration, while showing no association with age or sex. The endoglin level demonstrates high diagnostic value as a predictor of nervous system involvement; specifically, when its levels increase above 3.29, ng/ml the proportion of patients with peripheral nervous system involvement significantly increases (>50%), and the odds of developing cerebrovascular diseases (CVD) in patients particularly increase (OR: 22.13 [95% CI 6.17-79.4];  $p<0.05$ ). The highest serum endoglin levels were detected in patients with CNS involvement and antiphospholipid syndrome (APS).

It was shown that in the serum of patients with SLE, there is a decrease in BDNF levels (by 44.7%,  $p<0.001$ ) compared to the control group. The BDNF concentration has no association with age, sex, disease duration, or the presence of APS, and is only weakly associated with disease severity and the activity of the inflammatory process (only TNF $\alpha$  and the SLEDAI index,  $p<0.05$ ). In the spectrum of neuropsychiatric manifestations, decreased BDNF levels have a close association only with the deterioration of mental health indicators (memory impairment, depressive disorders, cognitive function impairment, and insomnia), and its decrease below 9.97 ng/ml significantly increases the odds of developing depressive disorders (OR: 5.52 [95% CI 2.20–13.9];  $P <0.05$ ).

It was found that in patients with SLE, a significant imbalance is formed between serum endoglin and BDNF levels with a statistically significant decrease in the "lg BDNF/ENG" index (by 74.7%,  $p<0.001$ ) compared to the control group. A decrease in the "lg BDNF/ENG" index below 0.60 is a predictor of CNS involvement, as it significantly increases the odds of developing neurological pathology (OR: 11.08 [95% CI 3.82–32.1];  $P <0.05$ ). Lower values of the "lg BDNF/ENG" index were recorded in patients with CVD than in those with CNS involvement of non-vascular origin. A significant decrease in the "lg BDNF/ENG" index was established with increasing age, disease duration ( $P <0.05$ ), and the presence of APS ( $P <0.01$ ).

The practical significance of the obtained results lies in the development of improved approaches to the diagnosis of neuropsychiatric manifestations in patients with SLE, taking into account clinical and biochemical predictors. A laboratory-diagnostic complex for examining patients with SLE has been proposed, which will allow for the early detection of patients with neuropsychiatric disorders. Along with the study of traditional risk factors, this complex includes the determination of endoglin and BDNF levels and their ratio. It was established that a decrease in the BDNF level in patients with SLE is more closely associated with the deterioration of mental health indicators (anxiety disorders, cognitive function impairment, insomnia, and especially depressive disorders) than with cerebrovascular diseases or peripheral nervous system involvement. It was found that a decrease in the "lg BDNF/ENG" index is a predictor of CNS involvement in patients with SLE. When it decreases below 0.60, the odds of developing neuropsychiatric pathology (especially depression) in patients with SLE significantly increase (OR: 11.08 [95% CI 3.82–32.1];  $p < 0.05$ ).

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric manifestations, anxiety disorders, depressive disorders, cognitive dysfunction, insomnia, central nervous system, inflammation, disease activity, endoglin, brain-derived neurotrophic factor, "lg BDNF/ENG" index.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Степанюк, Т. В., Шевчук, С. В. (2023). Частота та спектр уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал, 91(1), 1–6.
2. Степанюк, Т. В., Шевчук, С. В. (2024). порушення сну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Вісник Вінницького національного медичного університету, 28(1), 52–57.
3. Степанюк, Т. В., Шевчук, С. В. (2024). Стан психоемоційної сфери у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал, 96(2) 2024, 31–38.
4. Шевчук, С., Степанюк, Т. (2024). Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактора у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями. Український ревматологічний журнал, 98(4), 51–57.
5. Stepaniuk, T. V., Shevchuk, S. V. (2025). Serum levels of soluble endoglin in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and neuropsychiatric manifestations. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 15(2), 45–52.

### Список наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Tatiana Stepaniuk, Sergii Shevchuk (2024). Gender And Age-Related Peculiarities Of Lesions Of The Central And Peripheral Nervous System In Patients With Systemic Lupus Erythematosus. PANLAR 2024 (Pan-American Congress of Rheumatology). ст. 575. (Тези).
7. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. (2024). Тривожно-депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з активністю захворювання. «Всеукраїнський ревматологічний форум 2024 з міжнародною участю» 23-25

жовтня м. Київ 2024 року. Український ревматологічний журнал, №3 (97), 2024р. ст. 15–16. (Тези).

8. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. (2024). Тривожні розлади у хворих на СЧВ, зв'язок з перебігом захворювання. Матеріали науково-практичної конференції «Ревматологія та міждисциплінарні виклики» 15 травня 2024р., м. Вінниця ст. 19–20. (Тези).

9. Stepaniuk, T., Shevchuk, S. (2025). Soluble endoglin levels as a marker of cerebrovascular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 52 (Suppl 1). 16th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus Toronto, Ontario, Canada May 21-24, 2025. ст.98–99. (Тези).

10. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. Розчинний ендоглін як потенційний біомаркер цереброваскулярних порушень у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали ІХ Міжнародного Конгресу ревматологів України з міжнародною участю 12-14 листопада, 2025 р. Український ревматологічний журнал, 3 (101), ст. 22. (Тези).

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>		18
<b>РОЗДІЛ 1</b>	<b>ПОШИРЕНІСТЬ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИХ УРАЖЕНЬ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК</b>	26
	1.1 Епідеміологічні дані про поширеність психоневрологічних проявів системного червоного вовчака	26
	1.2 Класичні фактори ризику психоневрологічних уражень	33
	1.3 Потенційні маркери діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ – ендоглін та мозковий нейротрофічний фактор	37
<b>РОЗДІЛ 2</b>	<b>МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	47
	2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	47
	2.2 Методи дослідження	53
<b>РОЗДІЛ 3</b>	<b>ЧАСТОТА ТА СПЕКТР ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА СЧВ, ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ДЕТЕРМІНАНТИ, ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ</b>	59
	3.1 Спектр та частота уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на СЧВ, зв'язок з перебігом захворювання	60
	3.2 Порушення сну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання	66
	3.3 Стан психоемоційної сфери у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання	70
<b>РОЗДІЛ 4</b>	<b>РІВНІ ЕНДОГЛІНУ ТА МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ</b>	83
	4.1 Клініко-діагностичне значення ендогліну у хворих на системний червоний вовчак	84
	4.2 Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) у хворих на системний червоний вовчак	96
<b>РОЗДІЛ 5</b>	<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	114

<b>ВИСНОВКИ</b>	134
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	137
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	138
<b>ДОДАТКИ А</b>	175
<b>ДОДАТКИ В</b>	178

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АФЛ-АТ – антифосфоліпідні антитіла
- АФС – антифосфоліпідний синдром
- ГЕБ – гематоенцефалічний бар’єр
- ГК – глюкокортикоїди
- ДІ – довірчий інтервал
- ІЛ-1 – інтерлейкін-1
- ІЛ-10 – інтерлейкін-10
- ІЛ-6 – інтерлейкін-6
- ІУ – індекс ураження
- НПСЧВ – нейропсихіатричний системний червоний вовчак
- ПНС – периферична нервова система
- СРБ – С-реактивний білок
- СЧВ – системний червоний вовчак
- ТІА – транзиторна ішемічна атака
- ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин альфа
- ХХН – хронічна хвороба нирок
- ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання
- ЦНС – центральна нервова система
- ЦСР – цереброспінальна рідина
- ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
- aCL – anticardiolipin antibodies (антикардіоліпінові антитіла)
- ACR – American College of Rheumatology (Американська колегія ревматологів)
- BDNF – brain-derived neurotrophic factor (мозковий нейротрофічний фактор)
- CD105 (ENG) – ендоглін
- EULAR/ACR – European Alliance of Associations for Rheumatology/ American College of Rheumatology (Європейський альянс асоціацій ревматологів/ Американська колегія ревматологів )
- IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$  (інтерлейкін - 1 $\beta$ )

IL-8 – interleukin -8 (інтерлейкін - 8)

ISI – Insomnia Severity Index (індекс тяжкості інсомнії)

lg BDNF/ENG – десятковий логарифм співвідношення мозкового нейротрофічного фактора до ендогліну

mBDNF – mature brain-derived neurotrophic factor (зрілий мозковий нейротрофічний фактор)

MBL2 – mannose-binding lectin 2 (манозозв'язуючий лектин 2)

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій)

OR – Odds Ratio (відношення шансів)

pro-BDNF – pro-brain-derived neurotrophic factor (про-мозковий нейротрофічний фактор)

ROC-аналіз – Receiver Operating Characteristic (статистичний аналіз робочої характеристики приймача (оцінка якості діагностичних тестів))

SLAM-1 – Systemic Lupus Activity Measure (індекс активності системного вовчака)

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (індекс активності захворювання на системний червоний вовчак)

SLICC/ACR DI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology Damage Index (індекс пошкодження органів при системному червоному вовчаку)

S-ендоглін – soluble endoglin (розчинна форма ендогліну)

TNF- $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor-alpha (фактор некрозу пухлин альфа)

TrkB – Tropomyosin receptor kinase B (рецептор тирозинкінази B)

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Системний червоний вовчак (СЧВ) є хронічним аутоімунним захворюванням сполучної тканини з ураженням багатьох органів і систем, який характеризується широким спектром клінічних проявів та складними імунопатогенетичними механізмами [1, 9, 18, 28, 206]. Захворювання призводить до ранньої інвалідизації пацієнтів, як правило, молодого працездатного віку, зниження якості життя, передчасної смерті, яка є вищою в рази, ніж в загальній популяції [18, 49, 236].

Серед найбільш значущих та, очевидно, найменш вивчених проявів СЧВ особливе місце займають психоневрологічні порушення, які формують групу так званого нейропсихіатричного вовчака (НПСЧВ) [57, 85, 90, 178, 181]. За даними різних досліджень, їх частота коливається від 10,6% до 96,4%, що зумовлює істотний вплив на якість життя пацієнтів, рівень інвалідизації та прогноз захворювання [143, 149, 190]. НПСЧВ характеризується ураженням як центральної, так і периферичної нервової системи, і є другою (після люпус-нефриту) за своєю значущістю причиною смертності у хворих на СЧВ [47, 131, 231, 240]. Найпоширенішими проявами уражень нервової системи є головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні та депресивні розлади, гострі стани (транзиторні ішемічні атаки, інсульт), ураження периферичної нервової системи та психози [47, 178, 207], які в 50% випадків виникають вже протягом перших 1-2 років від дебюту захворювання [149, 167]. Сучасні когортні дослідження вказують, що 40-50% випадків ураження нервової системи є безпосереднім проявом захворювання, решта - можуть бути наслідками інфекцій, метаболічних порушень чи/та побічної дії фармакотерапії [9, 86, 166, 195].

До найбільш значущих причин формування цих порушень належать: тривалість захворювання, висока активність запального процесу з гіперпродукцією прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ ) та інтерферону-гамма, синтез аутоантитіл із вираженим поліморфізмом,

генетичні чинники, а також стан гематоенцефалічного бар'єру [60, 80, 90, 112, 140, 191].

На сьогодні, одним із перспективних маркерів ураження нервової системи є мозковий нейротрофічний фактор (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) – представник сімейства нейротрофінів, що відіграє ключову роль у виживанні, диференціації та пластичності нейронів [15]. BDNF забезпечує формування синаптичних зв'язків, впливає на процеси навчання і пам'яті, має антиапоптичний та нейропротекторний ефекти [6]. Відомо, що зниження BDNF асоціюється з розвитком депресії, когнітивних порушень та нейродегенеративних захворювань [72, 107, 117, 219] у хворих з ревматоїдним артритом, розсіяним склерозом, хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона. Існують дані, що у пацієнтів з СЧВ має місце зниження рівнів BDNF в сироватці крові [7, 16, 98, 206, 233], водночас, мета-аналіз 8 досліджень не виявив статистично значущої різниці у рівнях BDNF в сироватці крові хворих з СЧВ та особами контрольної групи [194]. Порушення регуляції BDNF може сприяти виникненню психоневрологічних проявів, проте дані щодо цього питання залишаються суперечливими і потребують подальшого дослідження [7, 194, 233].

Останнім часом увагу вчених привертає біомолекула *ендоглін* (ENG), що асоціюється з патогенезом окремих неврологічних [46, 142, 182] та аутоімунних захворювань [81, 129]. Цей глікопротеїн експресується активними ендотеліальними клітинами [185, 221], особливо при гіпоксії [135], макрофагами [120, 214], стромальними клітинами кісткового мозку [183, 185], гладком'язовими клітинами судин [2, 137], тощо. Експериментально доведено, що ендоглін відіграє важливу роль в регуляції неоваскуляризації ішемізованого головного мозку та забезпеченні виживання нейронів [228], а гіпоксія є головним стимулом експресії ендогліну в ендотеліальних клітинах мозку [83]. Наявні дані свідчать, що у пацієнтів з ювенільним дерматоміозитом та важкою васкулопатією виявлялись високі рівні ендогліну [220]. У хворих на РА їх високі значення не мали зв'язку з проатерогенними змінами в судинах

(зростанням товщини комплексу інтима-медіа каротидних артерій) [95], а у пацієнтів з СЧВ і вторинним АФС більш високі рівні цього глікопротеїну в сироватці крові асоціювались з наявністю антикардіоліпінових антитіл та антитіл до  $\beta$ -глікопротеїну 1 [69]. При цьому дослідження зв'язку рівнів ендогліну з перебігом захворювання не проводилися. Не висвітленим залишається питання, чи можуть рівні ендогліну та BDNF відображати стан психічного здоров'я у хворих на СЧВ і слугувати ранніми маркерами нейропсихічного ураження. Залишається недостатньо вивченим зв'язок між рівнем сироваткового ендогліну та іншими коморбідними станами у пацієнтів із СЧВ, а також характер активності цього пептиду в умовах активного запального процесу.

Виходячи з вищевикладеного, дослідження частоти та спектру психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ, їх зв'язку з особливостями перебігу захворювання, детальне вивчення рівнів ендогліну та BDNF в сироватці крові, з'ясування їх взаємодії з тяжкістю захворювання та активністю запального процесу, оцінка ролі цих чинників в прогресуванні психоневрологічних порушень є актуальною проблемою ревматології, вирішення якої дало б можливість з'ясувати не лише окремі ланки патогенезу їх розвитку, а й розробити заходи ефективної профілактики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконується у відповідності до плану НДР кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, є комплексним дослідженням та фрагментом планової науково-дослідної роботи "Вивчити клінічні, метаболічні, генетичні та імунозапальні чинники розвитку остеопорозу та саркопенії у хворих на системний червоний вовчак" №0119U101281.

**Мета дослідження:** Підвищити ефективність діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ на основі дослідження патогенетичної ролі мозкового нейротрофічного фактора і ендогліну та їх зв'язку з особливостями перебігу захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити частоту та спектр уражень центральної та периферичної нервової системи, а також порушень в психоемоційній (тривоги, депресії, когнітивної дисфункції, зорової та слухової пам'яті) сфері та розладах сну у хворих на системний червоний вовчак та виявити наявні нозологічні відхилення.
2. Дослідити гендерні та вікові особливості, а також роль перебігу захворювання в формуванні порушень психоневрологічного стану у хворих на СЧВ.
3. Дослідити рівні ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ та визначити їх зв'язок з віком, статтю, тривалістю захворювання та активністю запального процесу, наявністю АФС та цереброваскулярними проявами захворювання.
4. Вивчити вміст мозкового нейротрофічного фактора в сироватці крові, оцінити його зв'язок з активністю запального процесу, наявністю АФС та ураженнями центральної та периферичної нервової системи.
5. На основі ROC-аналізу встановити можливість використання індексу  $\lg \text{BDNF} / \text{ENG}$  в якості предиктора психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ.

**Об'єкт дослідження** – системний червоний вовчак.

**Предмет дослідження** – спектр психоневрологічних проявів у хворих на системний червоний вовчак, їх взаємозв'язок з рівнями мозкового нейротрофічного фактору і розчинного ендогліну, показниками активності запального процесу та перебігом захворювання.

**Методи дослідження:** клінічні (SLEDAI, SLICC/ACR DI, АФС), оцінка психоневрологічного статусу (шкала тривоги Спілбергера, шкала депресії Зунга, Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCA), індекс важкості інсомнії (Insomnia Severity Index, ISI), тести на зорову та слухову пам'ять), лабораторні (ШОЕ, СРБ), імуноферментні (ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , аСL, мозковий нейротрофічний фактор, ендоглін), статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше визначено спектр та частоту психоневрологічних порушень в українській когорті хворих на СЧВ. Встановлено, що ураження центральної нервової системи виявлялись у 69,8% обстежених хворих, периферичної нервової системи – у 36,5% осіб.

Вперше оцінений зв'язок нейропсихічних порушень у хворих на СЧВ з активністю запального процесу та перебігом захворювання, визначені гендерні особливості. Показано, що у жінок, частіше зустрічаються головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні розлади, мієлопатія, у чоловіків – ішемічний інсульт, ТІА, депресивні розлади та полінейропатія. Спектр неврологічних порушень не має зв'язку з віком хворих, зростає пропорційно тривалості захворювання і асоціюється з індексом пошкодження SLICC/ACR DI та SLEDAI.

Вперше дана комплексна характеристика психоемоційних (ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів та когнітивної функції) порушень, а також інсомнії у хворих на СЧВ та оцінений їх зв'язок з перебігом захворювання.

Вперше у хворих на СЧВ визначено рівні ендогліну в сироватці крові та оцінено його зв'язки з віком, статтю, показниками перебігу, активності захворювання та ураженнями нервової системи. Показано, що підвищення рівня ендогліну не має зв'язку зі статтю та віком хворих, асоціюється зі зростанням тривалості захворювання та підвищенням активності запального процесу за індексом SLEDAI ( $r=0,266$ ,  $p=0,006$ ), рівнем прозапальних цитокінів TNF $\alpha$  ( $r=0,322$ ,  $p=0,001$ ) та IL-1 $\beta$  ( $r=0,239$ ,  $p=0,019$ ). Підвищення рівня ендогліну вище 3,29 нг/мл достовірно підвищує шанси розвитку порушень периферичної нервової системи, а особливо ЦВЗ у хворих на СЧВ (OR: 22,13 [95% ДІ 6,17-79,4];  $p<0,05$ ) з чутливістю 92,3% та специфічністю 78,9%.

Встановлено патогенетичну роль мозкового нейтрофічного фактора як чинника формування психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ.

Показано, що зниження рівня BDNF у хворих на СЧВ асоціюється з погіршенням показників ментального здоров'я (розладами пам'яті, депресивними розладами, когнітивною дисфункцією, інсомнією) і не має зв'язку з віком хворих, статтю, тривалістю та активністю запального процесу.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає у розробці удосконалених підходів до діагностики психоневрологічних проявів захворювання у хворих на СЧВ з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів.

Запропоновано лабораторно-діагностичний комплекс обстеження хворих на СЧВ, який дозволить на ранніх етапах виявляти пацієнтів з психоневрологічними порушеннями, що включає, поряд з дослідженням традиційних факторів ризику, визначення рівнів ендогліну, BDNF та їх співвідношення. Засвідчено, що зниження рівня BDNF у хворих на СЧВ в більшій мірі асоціюється з погіршенням показників ментального здоров'я (тривожними розладами, погіршенням когнітивної функції, інсомнією) і особливо депресивними розладами, ніж з цереброваскулярними захворюваннями чи ураженням периферичної нервової системи.

Продемонстровано, що зниження індексу «lg BDNF/ENG» є предиктором ураження ЦНС у хворих на СЧВ, а його зниження  $<0,60$  збільшує шанси розвитку неврологічної патології (особливо депресії) (OR: 11,08 [95% ДІ 3,82-32,1];  $p < 0,05$ ).

Розроблені за результатами дослідження практичні рекомендації використовуються у практиці фахівців «Університетської клініки» Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (лікувально-навчально-науковий центр) (акт впровадження від 01.12.2025 р.).

Наукові розробки за результатами дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 06.03.2026 р., протокол №13 ), кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт

впровадження від 27.02.2026 р., протокол №7), кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 27.02.2026 р., протокол №8).

**Особистий внесок здобувача.** Авторкою самостійно проведено пошук, вивчення та реферування сучасних літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його методологію. Особисто розроблено оригінальні анкети, виконано відбір пацієнтів для дослідження, одноосібно проведено клінічне та психодіагностичне обстеження, виконано аналіз та узагальнення результатів дослідження. Одноосібно виконано статистико-математичну обробку, опис та графічне представлення результатів дослідження, сформульовані усі положення дисертаційної роботи, оформлені наукові публікації. Планування напрямків досліджень, формулювання висновків та практичних рекомендацій здійснено за участю наукового керівника, д.мед.н., професора Шевчука С.В. Біохімічні дослідження виконано в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність №114/21 від 03.09.2021р., чинне до 02.09.2026р.). Автор висловлює глибоку вдячність колегам за допомогу в проведенні досліджень. Ідеї та розробки співавторів публікацій не запозичувались.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дослідження були оприлюднені на низці наукових форумів, зокрема: науково-практичній конференції «Ревматологія та міждисциплінарні виклики» (Вінниця, 15.05.2024 р.), науково-практичній конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум з міжнародною участю» (Київ, 23-25 жовтня 2024 р.), 26 th Pan-American Congress of Rheumatology (PANLAR 2024) (April 10-13, 2024. Barranquilla. Colombia), 16th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus (Toronto, Ontario, Canada May 21–24, 2025).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, зокрема: 1 стаття у періодичному виданні, що індексується у міжнародній

наукометричній базі Scopus; 4 статті у фахових виданнях, включених до переліку МОН України; 5 праць – у збірниках матеріалів з’їздів та науково-практичних конференцій міжнародного та загальнодержавного рівнів.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 181 сторінці друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Основний текст дисертації викладений на 137 сторінках. Робота ілюстрована 13 рисунками та 36 таблицями. Список використаних літературних джерел включає 250 найменувань, з них 11 – кирилицею, 239 – латиницею.

# РОЗДІЛ 1

## ПОШИРЕНІСТЬ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИХ УРАЖЕНЬ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Системний червоний вовчак упродовж багатьох років знаходиться в центрі уваги дослідників через різноманітність клінічних проявів, часто незворотність ураження внутрішніх органів, високий рівень інвалідизації та смертності [18, 149, 175]. СЧВ характеризується утворенням широкого спектру антитіл до компонентів ядра та імунних комплексів, що зумовлюють імунозапальне пошкодження внутрішніх органів. В основі патогенезу лежить складна взаємодія генетичних, середовищних, гормональних та імунологічних чинників, на які нашаровуються тригери навколишнього середовища, зокрема соціально-економічні, психологічні, сімейні фактори, а також спосіб життя [1, 243]. СЧВ вражає різні органи і системи, розвивається протягом кількох місяців або років та має мінливі клінічні прояви, хвилеподібний перебіг, що поєднує епізоди загострень та ремісій [60]. Поряд з ураженням нирок, серцево-судинної системи, гематологічними проявами суттєву проблему у хворих на СЧВ становлять психоневрологічні прояви [85, 149, 175].

### **1.1 Епідеміологічні дані про поширеність психоневрологічних проявів системного червоного вовчака.**

Вивченням проблеми психоневрологічних проявів СЧВ вчені займаються з 60-х років минулого століття. Початково ці патологічні зміни розглядали як самостійну нозологічну форму, відому під терміном «вовчак головного мозку», але зараз ми розпізнаємо широкий спектр уражень від явної неврологічної чи психіатричної дисфункції, такої як інсульт або психоз, до більш витончених та субклінічних станів, як легкі розлади настрою та когнітивні порушення [76, 149, 175, 191]. Неврологічні та психологічні прояви у хворих на СЧВ є одними з найменш вивчених аспектів захворювання. За

даними різних авторів, їх поширеність коливається в межах 10,6-96,4% [57, 149] серед дорослих та 29,9-95% серед дітей, що зумовлено розбіжностями у виборі методології, критеріях оцінки та специфікою сформованих груп спостереження [70, 88, 100 149, 168, 170, 202]. Нейропсихіатричний СЧВ (НПСЧВ) являє собою комплекс неврологічних (ураження центральної та периферичної нервової системи) та психічних розладів внаслідок багатьох (автоімунний, запальний, судинний), притаманних СЧВ, патогенетичних механізмів [149, 190, 240]. Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology – ACR) включила в цей термін 19 клінічних синдромів [37, 57, 175]. Слід зазначити, що єдиного погляду на класифікацію неврологічних проявів СЧВ наразі немає, і це залишається на сьогодні доволі дискусійним питанням [57, 240, 241]. За даними Американської колегії ревматологів 1999 року нейропсихіатричні прояви СЧВ класифікуються наступним чином: ураження центральної нервової системи (неврологія) – асептичний менінгіт, цереброваскулярні захворювання, демієлінізуючий синдром, головний біль, руховий розлад, судомний розлад, мієлопатія; ураження центральної нервової системи (психіатрія) – гострий сплутаний стан, тривожний розлад, когнітивна дисфункція, розлади настрою, психоз; ураження периферичної нервової системи – синдром Гійєна-Барре, вегетативна нейропатія, мононевропатія, міастенія, краніальна нейропатія, плексопатія, поліневропатія [57, 175, 240]. Відмінність між центральними неврологічними та психіатричними проявами іноді є дещо умовною. Широкий діапазон ілюструє відсутність чіткого визначення, діагностичного консенсусу та систематичних наукових досліджень з цього питання. Як наслідок, нейропсихіатричні прояви у хворих на СЧВ часто залишаються не діагностованими, що призводить до значного зниження якості життя, пов'язаного зі здоров'ям [11, 37, 57]. Зв'язок НПСЧВ з вищою захворюваністю та смертністю описаний в чисельних дослідженнях. У пацієнтів, які страждають на нейропсихічні прояви, задокументовано вище кумулятивне ураження органів (DI) та вища за середню кількість виконаних критеріїв ACR

порівняно з пацієнтами без цих подій [11, 149, 175]. НПСЧВ є другою (після люпус-нефриту) за значимістю серед причин захворюваності та смертності у хворих на СЧВ [37, 175, 181, 240]. Смертність при НПСЧВ є в 10 разів вищою, ніж в загальній популяції [79, 237]. Ураження головного мозку можуть бути вогнищевими і дифузними. Вогнищеві ураження найчастіше виникають через тромбоемболічні ускладнення, переважно у пацієнтів з позитивними антифосфоліпідними антитілами [27, 59, 76, 240]. Що стосується дифузних уражень (головного болю, когнітивних порушень, психіатричних проявів) головного мозку, то вони є складними і на сьогоднішній день недостатньо вивченим. Повідомляється, що зі збільшенням тривалості життя хворих на СЧВ зростає частота виявлення психоемоційних розладів, що маніфестують у формі депресії, тривожних станів та порушень сну [29, 34, 45; 241]. Цікавим є той факт, що у 25-40% хворих психоневрологічні прояви можуть виникати як в дебюті так і перші роки захворювання [54, 113, 114, 149, 175], а у 50% пацієнтів є першим проявом захворювання [87, 149]. За даними Hanly J., 2010р. [87], менше ніж 40-50% випадків ураження нервової системи є безпосереднім проявом хвороби, решта – пов'язані із захворюванням лише опосередковано і є наслідками метаболічних порушень, інфекцій, побічної дії медикаментозних засобів. Клінічні прояви ураження нервової системи при СЧВ можуть бути блискавичними та очевидними (психози), або ледь помітними і важко діагностованими – головний біль, втома, когнітивна дисфункція. Серед причин неврологічних порушень крім загальних факторів (вік, стать, генетична схильність) виділяють перш за все високу активність захворювання, тривалість вовчака, наявність АФС, використання медикаментозних засобів (прийом антикоагулянтів, гормонів), тощо [60, 114, 191].

Дані літератури чітко вказують на домінування уражень центральної нервової системи над периферичною. Зокрема, за даними метааналізу, що включав результати 22 клінічних досліджень, нейропсихічні порушення виявлялись у 10,6-96,4% хворих на СЧВ, з них – 70,5% подій були пов'язані з

ураженням центральної нервової системи (ЦНС), і лише 17,6% – периферичної нервової системи (ПНС) [149].

За різними даними, залежно від методів оцінки, етнічних особливостей когорти, такі клінічні прояви, як головний біль зустрічається у 39-61% хворих на СЧВ, підвищена втомлюваність – у 90%, епілептичні напади – у 8-18%, цереброваскулярні захворювання – у 2-8%, психози – у 3-5%, когнітивні розлади – у 2,9-84,9% [88, 108; 191, 226], зміна настрою, плаксивість – у 24-57%, дратівливість – у 82,3%, порушення сну – у 70%, поганий настрій – у 29-77%, суїцидальні думки – у 10-34% [88, 171], депресія – у 2,1-78,6%, тривога – у 2,9-84,9% випадків [132]. Вважається, що зі збільшенням стажу захворювання зростає частка осіб з психоневрологічними порушеннями [149, 202]. Окрім того, літературні дані свідчать, що неврологічні прояви є маркером тяжкого перебігу СЧВ [149, 202]. За даними Beltrán A., (2019) [24] 45,8% пацієнтів з неврологічними проявами мали виражену активність захворювання і 31,9% – помірну. А за даними Unterman A., (2011) [210] та Barbero M., (2024р.) [18] ступінь когнітивного дефіциту не була пов'язаною з активністю захворювання, ушкодженням внутрішніх органів та терапією глюкокортикоїдами. Водночас розвиток депресивних розладів у хворих на СЧВ демонстрував пряму кореляційну залежність із застосуванням високих доз кортикостероїдів і не мав зв'язку з активністю захворювання [96]. Це свідчить про складність патогенезу психоневрологічних порушень при СЧВ та наявність предикторів, які визначають характер і тяжкість ураження нервової системи в майбутньому. Водночас питання впливу віку і статі на характер і поширеність психоневрологічної симптоматики у цієї категорії хворих залишаються дискусійними і потребують подальшого детального вивчення.

Когнітивна дисфункція, що проявляється дефіцитом уваги, міркування, виконавчих навичок, пам'яті, швидкості психомоторних реакцій, зустрічається з частотою 3-88% у пацієнтів з СЧВ. Ретроспективне дослідження, в якому взяли участь 800 пацієнтів, показало, що хворі з вираженими когнітивними порушеннями вдвічі частіше були безробітними,

мали нижчі доходи, часту втрату працездатності, відсутність стабільної роботи [191]. Багато пацієнтів повідомляють, що когнітивна дисфункція є одним з найтривожніших проявів їхнього захворювання, що впливає на якість життя та зайнятість [150, 179]. Незважаючи на високу поширеність та тягар когнітивної дисфункції при системному червоному вовчаку, існує недостатнє розуміння її етіології, клінічної оцінки, діагностики та лікування [191]. Результати низки досліджень вказують на тісну кореляцію між когнітивною дисфункцією та рівнем тривоги й депресії у хворих на СЧВ [150].

Тривожні та депресивні розлади – одні з найпоширеніших проявів НПСЧВ. Їх частота у хворих на СЧВ майже в 2 рази вища, ніж у загальній популяції [109, 132, 158]. Депресивні та тривожні симптоми, як правило, мають високий коморбідний характер, причому близько 85% людей з депресією відчувають симптоми тривоги, а 90% людей з тривожними розладами відчувають коморбідну депресію [29]. Варіабельність депресивних та тривожних розладів у хворих на СЧВ вивчалась у 69 клінічних дослідженнях, і становила 8,7-78,65% та 1,1-71,4% відповідно [158]. Однак, у звичайній клінічній практиці діагностика тривоги та депресії затримується або пропускається. Високі показники рівнів тривоги та депресії підкреслюють важливість ранньої діагностики цих психічних розладів [115, 132]. Численні дослідження демонструють, що взаємодія між тривогою та депресією при СЧВ можуть призвести до збільшення частоти суїцидальних думок, поганого дотримання режиму лікування, посилення функціональної інвалідності, зниження якості життя [132]. Серед факторів, що сприяють вищій поширеності тривоги та депресії, особливу увагу звертають на активність захворювання, проте ці дані є доволі суперечливими. Деякі дослідження повідомляли, що вища активність захворювання пов'язана з більшим ризиком депресії та тривоги, тоді як інші не виявили зв'язку між високою активністю СЧВ та виникненням цих симптомів [132]. Іншими факторами, що можуть мати вплив на розвиток цих порушень, вважають вік, втому, якість сну, ураження певних органів, використання ГК, деякі цитокіни [132, 157, 227]. Ці

різноманітні результати вказують на те, що депресія та тривога при вовчаку, ймовірно, опосередковуються складною сумішшю біологічних, соціальних, економічних, психологічних та екологічних факторів.

До 90% хворих на СЧВ відзначають наявність хронічної втоми [52, 157]. Серед провідних чинників розвитку втоми виділяють відсутність фізичної активності, порушення сну, біль, тягар хронічної патології, а також інтенсивність імунного запалення та загальну активність захворювання. Незважаючи на високу поширеність втоми у пацієнтів із СЧВ, чітка стратегія діагностики та лікування відсутня. При багатьох аутоімунних захворюваннях було продемонстровано, що збільшення медіаторів запалення, включаючи інтерлейкін IL-1, IL-6 і фактор некрозу пухлини-альфа, викликає або посилює втому [235]. Деякі дослідження справді показали потенційну користь специфічної протизапальної терапії при втомі. Однак багато пацієнтів з ефективним лікуванням СЧВ все ще страждають від залишкової втоми, а зв'язок між запаленням і втомою залишається невизначеним [151, 181, 201]. Іншим можливим поясненням втоми є те, що хронічні захворювання підвищують ризик психічних розладів, таких як тривога та депресія, які пов'язані з втомою. Дослідження втоми у 577 пацієнтів з СЧВ проводилося на базі Лейденського університету в 2007-2019 роках [157]. За результатами цього дослідження, втома визначалася у 80% хворих, не було доведено зв'язку між запаленням і втомою, тоді як рівні тривоги та депресії продемонстрували сильний позитивний зв'язок з цим симптомом. Активність захворювання як міра запалення показала суперечливі результати: деякі дослідження припускають зв'язок, тоді як більшість – ні [3]. Однак інші маркери запалення, такі як прозапальні цитокіни, постійно асоціюються з втомою як при СЧВ, так і при інших аутоімунних станах [235]. Розглядають декілька фундаментальних механізмів розвитку втоми при аутоімунних захворюваннях, ключова роль серед яких належить нейрозапаленню, зумовленому системною імунною відповіддю. У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями спостерігається підвищення рівня стресу [106]. Стрес призводить до реакції гіпоталамо-

гіпофізарно-надниркової осі, включаючи вивільнення кортикотропін-рилізинг-гормону [235]. У результаті хронічного стресу може виникнути зниження чутливості до глюкокортикоїдів, що сприяє місцевій прозапальній передачі сигналів, що призводить до втоми [235]. Крім того, цитокіни можуть потрапляти в мозок через різні механізми, де вони будуть впливати на нейромедіатори, що беруть участь у втомі [112]. Хоча ці процеси можуть призвести до втоми при всіх аутоімунних захворюваннях, доведено, що поширеність і тягар втоми значно вищий у пацієнтів із СЧВ, ніж при інших ревматичних аутоімунних захворюваннях [157].

Відомо, що ревматичні захворювання часто супроводжуються порушенням сну [51, 168, 222] і системний червоний вовчак не є виключенням. Низька тривалість сну пов'язана не лише з несприятливими наслідками для здоров'я, але й підвищенням загальної смертності [51]. Достатній сон має суттєве значення для підтримки та нормального функціонування імунної системи. За літературними даними, депривація та порушення сну асоціювались з підвищеним ризиком розвитку аутоімунних захворювань, включаючи запальні захворювання кишечника, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт, синдром Шегрена [51]. Не є виключенням і СЧВ, ризик його розвитку у жінок з хронічним недосипанням та депресією є втричі вищим в порівнянні з жінками із достатньою тривалістю сну [51]. Повідомляється, що у хворих на СЧВ проблеми зі сном виявляють у 54-85% осіб [43, 49, 148, 171]. Інсомнія суттєво знижує якість життя хворих [49, 130] та ускладнює перебіг захворювання [49], має високу коморбідність з хронічним больовим синдромом, асоціюється з високою активністю запального процесу [133], втомою, тривогою, депресивними [49] та астеничними розладами [168,171]. Натомість, в інших дослідженнях не виявлено зв'язків інсомнії з використанням стероїдів, симптомами та якістю сну [168, 222]. За даними деяких дослідників, порушення сну збільшують вивільнення цитокінів та індукують стрес. Підвищення рівнів цитокінів має прозапальний вплив, що призводить до підвищення активності захворювання.

В свою чергу, біль, побічна дія препаратів, депресія призводять до проблем зі сном; це може бути початком формування порочного кола погіршення якості сну та СЧВ. Однак, причина цього досі не досліджена [168].

Ще однією особливістю неврологічних порушень при СЧВ є їх непередбачуваність, але все ж таки більшість випадків асоціюється з певними імунологічними порушеннями. Зокрема, наявність вовчакового антикоагулянту та високих рівнів антифосфоліпідних антитіл (АФЛ-АТ) підвищує ризик майбутніх тромбозів та епілепсії [22, 27, 80, 240], антирибосомальних антитіл – психозу [191], гіпергомоцистеїнемії - когнітивних розладів, а високі рівні прозапальних цитокінів асоціюються з болем та надмірною втомою [80, 140].

Виявлена чітка асоціація підвищених рівнів прозапальних цитокінів з розладами сну та депресії [223, 229]. Деякі дослідження демонструють чіткий зв'язок між зростанням рівнів ІЛ-6 та психоневрологічних розладів [27, 29, 157]. Встановлено, що підвищені рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 корелюють з депресивною симптоматикою та зниженням показників навчання й уваги у хворих на СЧВ [29]. Через відсутність валідованих біомаркерів для точної діагностики нейропсихіатричних синдромів діагностика НПСЧВ залишається складною [167].

## **1.2. Класичні фактори ризику психоневрологічних уражень.**

Основні *фактори ризику* психоневрологічних проявів при системному червоному вовчаку є доволі різноманітними – це стать, вік, генетична схильність, психоневрологічні розлади в анамнезі, судинні ураження, висока активність запального процесу, наявність антифосфоліпідного синдрому та антитіл, порушення гематоенцефалічного бар'єру, інфекції, застосування глюкокортикоїдів та цитостатиків, супутня патологія [181].

Стать. За літературними даними, більшість нейропсихічних проявів виявляється у жінок [105, 110, 167], однак деякі автори більш важкі події відмічають саме у чоловіків [4, 172], а чоловічу стать вважають фактором ризику повторних загострень НПСЧВ [105, 172]. Відомо, що статеві гормони

впливають на функціонування імунної системи, і відіграють роль тригерів або протекторів у розвитку СЧВ. Дослідження показали підвищений ризик СЧВ, пов'язаний із впливом естрогену, тоді як прогестерон і тестостерон відіграють захисну роль, протидіючи ефектам естрогену. Крім того, вплив статевих гормонів на активність захворювання проявляється при загостреннях у період статевого дозрівання, вагітності та післяпологовому етапі [9].

Вік. Окремі ураження нервової системи, як судоми та психоз, асоціюються переважно з молодим віком, тоді як периферичні порушення виникають переважно в старшому віці [175]. У ювенільних пацієнтів (до 18 років) з НПСЧВ часто спостерігаються додаткові симптоми СЧВ – враження нирок, гематологічні, шкірні прояви, серозити [110]. Спектр неврологічних порушень в залежності від віку вивчений доволі слабо [54].

Генетична схильність. Деякі HLA-генотипи та генетичні варіанти імунної відповіді можуть підвищувати ризик НПСЧВ. Участь різних генотипів у розвитку НПСЧВ залишається невизначеною. Результати метааналізу 33 досліджень з оцінки ризику нейропсихічних проявів СЧВ з різними генотипами показали, що певні генотипи мають тісний зв'язок з НПСЧВ: гомозиготний генотип FC $\gamma$ RIIIa 158 FF, гетерозиготний генотип FC $\gamma$ RIIIbNA1/2, гомозиготний генотип ITGAMrs1143679 HH. Поліморфізми генів TNF- $\alpha$ , MBL2, IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, промотора IL-10 та рецептора вітаміну D не показали статистично значущого зв'язку з ризиком розвитку NPSLE [184].

Висока активність СЧВ часто асоціюється з наявністю та виразністю неврологічних проявів захворювання [24]. Вони вважаються маркерами важкого перебігу СЧВ, оскільки асоціюються з індексом ушкодження внутрішніх органів SLICC/ACR DI та високою активністю запального процесу за SLEDAI [67, 181, 202]. Зокрема, практично 45,8% хворих з неврологічними проявами мали високу активність захворювання [24]. Відомо, що TNF- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$ , IL-6 та IL-8 можуть викликати нейропсихіатричні прояви [175, 177, 218]. Результати досліджень свідчать про підвищення концентрації IFN- $\alpha$  у сироватці крові та цереброспинальній рідині (ЦСР) пацієнтів із

нейропсихіатричним системним червоним вовчаком [218]. Встановлено, що IFN- $\alpha$  ініціює активацію мікроглії, що призводить до синаптичної втрати, нейрональної деструкції та розвитку когнітивних і поведінкових порушень; при цьому блокада даного цитокіну сприяє нівелюванню зазначеної симптоматики [218]. Підвищений рівень IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-8 у лікворі вказує на розвиток інтратекального запалення та дисфункцію гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [177]. Зокрема, концентрація IL-6 у ЦСР корелює з патологічною активністю центральної нервової системи, досягаючи пікових значень при гострих станах сплутаності свідомості та психозах [94, 218]. Припускають, що підвищені рівні IL-6 та TNF- $\alpha$  пов'язані з депресією та шизофренією [140]. Водночас, їхні точні причинно-наслідкові ролі та специфічні профілі для окремих синдромів NPSLE залишаються предметом активних досліджень [175]. Кожен з цих цитокінів задіяний у патогенезі психоневрологічних порушень і може бути перспективною мішенню для лікування цих симптомів при СЧВ. Зокрема, високі рівні IL-6 в спинномозковій рідині є валідним маркером для діагностики патології ЦНС при СЧВ [135].

Визначальним чинником розвитку психоневрологічних порушень є наявність АФС з гіперпродукцією різного класу антифосфоліпідних антитіл з різним ступенем поліморфізму [193, 240]. Спектр нейропсихіатричних проявів АФС включає вогнищеві симптоми, пов'язані з ураженнями в певній ділянці мозку, та дифузні враження. З наявністю аФЛ-АТ вчені пов'язують такі клінічні прояви, як хронічний головний біль, деменцію, когнітивну дисфункцію, психоз, депресію, хорею, судоми [37, 59, 175]. Не зважаючи на чисельні дослідження, остаточно не з'ясовано, чому саме ЦНС особливо вразлива у пацієнтів з АФС [139]. Ішемічні інсульти та транзиторні ішемічні атаки є найпоширенішими артеріальними ускладненнями АФС і можуть бути як тромботичними, так і кардіоемболічними [211]. Повідомляється, що наявність аФС у молодих пацієнтів, ймовірно, призводило до п'ятикратно вищого ризику інсульту або/та ТІА порівняно з контрольною групою [175].

Дослідження Euro-Phospholipid Project Group, яке охопило 1000 пацієнтів з АФС, виявило високу поширеність інсультів та ТІА (19,8% та 11,1% відповідно) [42]. Варто відмітити, що найсильніший зв'язок між АФС та виникненням інсультів спостерігалось саме у пацієнтів віком до 50 років, і зростало за наявності додаткових (паління, використання контрацептивів) протромботичних факторів ризику [139, 211]. Велике проспективне дослідження за участю 1867 пацієнтів з інсультом (у віці до 45 років) показало, що 10-річний ризик рецидиву виявився утричі вищим саме у пацієнтів з наявністю аФЛ-АТ [176]. Головний біль мігренозного характеру, а також виснажливий щоденний головний біль також пов'язують з наявністю АФС [164]. Когнітивна дисфункція, що виявляється у 15-42% хворих, також асоціюється з наявністю аФЛ-АТ [59, 96]. Пацієнти з АФС можуть мати низку психічних розладів, включаючи психози, манію, депресію, біполярні розлади та шизофренію [139, 225]. Особливо помітними вони є саме в осіб з потрійною позитивністю за аФЛ-АТ [225]. За даними китайських досліджень, високі титри аФЛ-АТ є предикторами постінсультної депресії після гострого ішемічного інсульту [217].

Роль інших аутоантитіл. На сьогодні в розвитку СЧВ та його клінічних симптомів беруть участь понад 116 антитіл, однак механізми специфічних нейропсихіатричних проявів, індукований будь-яким з них, не з'ясовані [135]. Показано, що деякі антитіла корелюють з певними психоневрологічними проявами: аФЛ-АТ – з інсультом, деменцією, судомами, хореею, головним болем і поперековим мієлітом [14], антирибосомальні антитіла – з депресією і психозом, антигангліозидні антитіла – з депресією і периферичною невропатією [59, 140, 175]. З анти-NR2 рецепторними антитілами пов'язують нейропсихічні порушення, антитілами до рибосомального Р-протеїну, що спричиняють загибель нейронів та порушують синаптичну пластичність клітин, пов'язують психози, антитілами до нейрональних антигенів – тривожно-депресивні розлади [37, 135, 207]. Антиендотеліальні клітинні антитіла частіше виявляють у пацієнтів з нейропсихіатричними проявами СЧВ

[37, 207]. Вони мають прозапальну дію на ендотеліальні клітини, що призводить до посиленої експресії молекул адгезії та секреції цитокінів. Це сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію гематоенцефалічного бар'єра, а зрештою – їх діapedезу в паренхіму мозку. Ці антитіла, ймовірно, в першу чергу беруть участь у руйнуванні ГЕБ [207]. Водночас, попри підтверджену патогенетичну роль зазначених антитіл, жодне з них на сьогодні не може слугувати надійним біомаркером ураження центральної та периферичної нервової системи у хворих на СЧВ [135].

Лікування ГК або імунодепресантами. ГК є одними з основних препаратів для лікування СЧВ, які мають психіатричні побічні ефекти та можуть викликати спектр психічних симптомів, включаючи манію, психоз, тривогу та депресію [76; 159]. Імуносупресія підвищує ризик вторинних інфекцій ЦНС. Застосування імуносупресивних препаратів погіршує якість сну, що в подальшому може ініціювати прояви інших психоневрологічних проявів [171].

Супутні захворювання, а саме артеріальна гіпертензія та атеросклероз асоціюються з нейропсихіатричними подіями у хворих на СЧВ, однак традиційні фактори серцево-судинного ризику не повністю пояснюють високу частоту судинних подій [11,76, 149].

### **1.3. Потенційні маркери діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ – ендоглін та мозковий нейротрофічний фактор.**

Останнім часом увагу вчених привертає біомолекула *ендоглін* (ENG), що асоціюється з патогенезом окремих неврологічних [46, 182, 188] та аутоімунних захворювань [81, 129].

Ендоглін (CD105) – це інтегральний трансмембранний глікопротеїн типу 1 і корецептор трансформуючого фактору росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), що вперше був ідентифікований на ендотеліальних клітинах у 1990 році [78, 102, 173].

Ендоглін людини – дисульфідно-зв'язаний гомодимер довжиною 658 амінокислотних залишки та молекулярною масою 180 кДа [77, 196], стабілізується кількома міжмолекулярними дисульфідними зв'язками [152] та

складається з гідрофобного трансмембранного домену та великого позаклітинного домену, що містить цитоплазматичний короткий хвіст, багатий серином/треоніном [26, 77].

У тканинах як людини, так і миші було виявлено дві зрощені ізоформи ендогліну – L-ендоглін (довгий) і S-ендоглін (короткий), які відрізняються довжиною свого цитоплазматичного домену: 14 амінокислотних залишки (S-ендоглін) або 41 амінокислотних залишки (L-ендоглін) [23, 75, 189], клітинною локалізацією та рівнем фосфорилування [25, 66]. Обидві ізоформи мають перші сім юкстамембранних залишків своїх цитоплазматичних доменів, хоча в S-ендогліні відсутній PDZ-зв'язуючий мотив [23, 111].

У дорослих ENG переважно експресується активними ендотеліальними клітинами [200, 221], особливо при гіпоксії [135], а також синцитіотрофобластами [77], незрілими проеритробластами [35] макрофагами [120], стромальними клітинами кісткового мозку [183], гладком'язовими клітинами судин [2] тощо. L-ендоглін є переважно експресованою ізоформою [23], у великій кількості міститься в печінці людини [8], S-ендоглін (циркулююча форма ендогліну) – індукується в старіючих ендотеліальних клітинах [12, 30]. Дослідження, проведені на гризунах, показали, що S-ендоглін діє як антиангіогенний агент, протилежний L-ендогліну [23]. Експресія ендотеліального ендогліну регулюється TGF- $\beta$ , BMP-9 і гіпоксією [189]. Експресія ендогліну посилюється в активно проліферуючих ендотеліальних клітинах (загоєння ран, запалення), і цьому сприяють різні фактори транскрипції, включаючи регульований TGF- $\beta$ 1 SMAD3/Sp1/KLF6 і регульований гіпоксією фактор індукований гіпоксією(HIF)-1 $\alpha$  [75, 123; 152].

З точки зору модуляції експресії ендогліну, його промотор активується TGF- $\beta$ 1 завдяки зв'язуванню фактору транскрипції Sp1 [75]. Гіпоксія є іншим добре відомим явищем, яке посилює експресію ендогліну в ендотелії, і цей механізм захищає ендотеліальні клітини від апоптозу та підтримує ангіогенез [122, 128, 234]. Подібним чином, ангіотензин II підвищує експресію ендогліну в ендотеліальних клітинах коронарних артерій людини [50]. Протилежний

ефект спостерігався в присутності фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), який знижує експресію ендогліну в ендотелії [127]. Мишачі моделі з нокаутом гену ендогліну показали, що не тільки ендотеліальні клітини, але й клітини, асоційовані з судинами, експресують ендоглін, і зв'язок цих клітин з ендотеліальними клітинами є основою для дефектного ангиогенезу [185, 186]. Експресія ендогліну регулюється не тільки на рівні транскрипції, а також на клітинній поверхні через експресію рецепторів [189] та вивільнення позаклітинного домену у вигляді розчинного ендогліну з клітинної поверхні [71, 91].

Функція ендогліну не обмежується клітинами, що експресують ендоглін, оскільки сам цей рецептор може безпосередньо бути частиною паракринної комунікації шляхом протеолітичного розщеплення поблизу клітинної мембрани позаклітинного домену у вигляді S-ендогліну [71, 152] за участі мембранозв'язаної матриксної металопротеїнази (ММР)-14 [91] та ММР-12, секретованої запальними макрофагами [12]. Крім того, S-ендоглін і повнорозмірний ендоглін, пов'язаний з мембраною, можуть вивільнятися клітинами як вантаж екзосом [152].

Ендоглін відіграє важливу роль під час ембріонального розвитку. Було встановлено, що дефіцит ендогліну викликає ранню ембріональну летальність у мишей [32].

*Рівень ендогліну в крові та тканинах і його зміна при різних патологічних станах.*

Збільшення S-ендогліну крові відбувається під час різних патофізіологічних процесів, таких як пошкодження ендотелію, міграція, ангиогенез та запалення [71, 97, 212]. Рівень S-ендогліну в крові підвищується у вагітних жінок з преєклампсією [13, 38, 213], при метаболічних розладах [214], при раку [25, 38], депресивних розладах [182], ревматичних захворюваннях [141]. S-ендоглін може порушувати ремоделювання та підтримку судин, що призводить до судинних аномалій [122, 189]. Ендоглін необхідний для підтримки правильного циклу волосяного фолікула та

належної стимуляції стовбурових клітин волосяного фолікула [36]. Також ендоглін опосередковує регуляцію програми термогенних генів адипоцитів [92]. Відмічається зростання рівня S-ендогліну у вагітних жінок [239], і особливо критичним є зростання рівня мономерного S-ендогліну у жінок з прееклампсією [121, 146, 213, 216].

Рівень S-ендогліну в сироватці крові суттєво зростає за наявності діабетичної васкулопатії та нефропатії і є маркером наростання ендотеліальної дисфункції [62]. У чоловіків з цукровим діабетом розвиток еректильної дисфункції супроводжувався зростанням рівня ендогліну в сироватці крові [209]. Експресія ендогліну посилюється при нирковому інтерстиціальному фіброзі та відіграє певну роль у прогресуванні ХХН [73].

Експериментально доведено, що ендоглін відіграє важливу роль в регуляції неоваскуляризації ішемізованого головного мозку та забезпеченні виживання нейронів [228], а гіпоксія є головним стимулом експресії ендогліну в ендотеліальних клітинах мозку [83]. Розчинний ендоглін стимулює експресію прозапальних медіаторів та підвищує експресію мембранного ендогліну в культурі ендотеліальних клітин людини [212]. Naarmann A. (2023) засвідчено, що високий рівень S-ендогліну є біомаркером тяжкого ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку після оклюзії великих церебральних судин у пацієнтів з інсультом [82]. За іншими даними, у пацієнтів з церебральним вазоспазмом, інфарктом мозку та церебральною ішемією після спонтанного субарахноїдального крововиливу реєструвалось зниження рівня S-ендогліну та зростання рівня трансформуючого фактору росту бета в сироватці крові [58].

У здорових молодих дорослих рівні ендогліну є нижчими ( $4,88 \pm 0,95$  мкг/мл), ніж у здорових осіб похилого віку ( $6,11 \pm 1,38$  мкг/мл), і значно нижчими ( $7,20 \pm 1,72$  мкг/мл), ніж у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [104].

Клініко-діагностичне значення ендогліну за СЧВ недостатньо з'ясовано. В окремих дослідженнях показано, що у пацієнтів з СЧВ за умов вторинного антифосфоліпідного синдрому (АФС) реєструються більш високі рівні S-

ендогліну в сироватці крові, які асоціюються з наявністю антикардіоліпінових антитіл та антитіл до  $\beta$ -глікопротеїну 1 [129] і не корелює з активністю захворювання [20]. Mayer-Pickel K. et al. (2018) вважають, що підвищення рівня S-ендогліну в сироватці крові у вагітних жінок з АФС та СЧВ можна розцінювати як ранній предиктор прееклампсії [146, 216].

Існують окремі дослідження щодо ролі ендогліну при інших автоімунних захворюваннях. Зокрема, у пацієнтів з ювенільним дерматоміозитом та важкою васкулопатією виявлялись високі рівні S-ендогліну [220]. У пацієнтів з ревматоїдним артритом реєструвались більш високі рівні ендогліну, ніж в контрольній групі, але зв'язку з проатерогенними змінами в судинах (зростанням товщини комплексу інтима-медіа каротидних артерій) не виявлено [95].

Таким чином, з'ясування клініко-патогенетичного значення ендогліну за СЧВ залишається актуальним. Не висвітленим залишається питання, чи може рівень S-ендогліну відображати стан психічного здоров'я у хворих на СЧВ і слугувати раннім маркером нейропсихічного ураження. Залишається недостатньо вивченим кореляційний зв'язок між рівнем розчинного ендогліну та супутніми коморбідними станами, а також динаміка активності цього пептиду за умов системної запальної відповіді.

Все більше увагу дослідників привертає *мозковий нейротрофічний фактор*. Він є представником сімейства нейротрофінів, відіграє ключову роль не лише у рості та розвитку нервової системи, але й у підтриманні виживання нейронів та сприянні нейрогенезу. Дефіцит BDNF знижує пластичність нейронів, порушує пам'ять та здатність до навчання, когнітивні функції. Роль цього нейротрофіна широко вивчали при різних захворюваннях, таких як травми спинного мозку, нейродегенеративні захворювання, пухлини, аутоімунні запальні захворювання. Вчені припускають, що BDNF впливає на імунну функцію лімфоцитів, є важливим фактором в патогенезі СЧВ [219].

*Структура та експресія мозкового нейротрофічного фактора.* BDNF – гомодимер з молекулярною масою 27 кДа, кожен мономер складається із 120

амінокислот. Є як зрілі форми, так і його попередники – preproBDNF, proBDNF, що забезпечує велику кількість рівнів регуляції [242]. Ген BDNF локалізований на хромосомі 11 і має кілька екзонів та промоторів, що дозволяє регулювати експресію в різних тканинах. Білок синтезується як pro-BDNF (~32 кДа) і потім обробляється до зрілої форми BDNF (mBDNF, ~14 кДа). Крім того, він бере участь у глутаматергічній та  $\gamma$ -аміномаслянокислотній синаптичній пластичності та впливає на серотонінергічну і дофамінергічну нейротрансмісію [194]. BDNF широко розподілений у кортикальних ділянках, гіпокампі та зоровій корі, а також в інших структурах ЦНС. Окрім ролі BDNF у відновленні нейронів, кровоносний BDNF також посилює проліферацію, диференціацію та зменшує апоптоз лімфоцитів. Периферичні лімфоцити експресують як BDNF, так і його рецептори [219].

Сигнінг BDNF реалізується через два основних рецептори – TrkB та p75 нейротрофічний рецептор. Рецептор TrkB є головним медіатором ефектів BDNF у дорослому мозку завдяки широкому спектру експресії та вищій спорідненості зв'язування з BDNF порівняно з p75. TrkB містить залишки тирозину у своєму кіназному домені; фосфорильована форма рецептора ініціює активацію низхідних сигнальних каскадів, зокрема фосфоліпази C (PLC), мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) та фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), що забезпечують нейропротекторні ефекти. Укорочена ізоформа TrkB, яка позбавлена внутрішньоклітинного кіназного домену, чинить інгібуючий вплив на сигнальні шляхи зрілого BDNF, що активує повнорозмірний TrkB. Водночас pro-BDNF має переважну здатність зв'язуватися з p75, який характеризується низькою спорідненістю до зрілого BDNF та опосередковує негативні ефекти, включно з індукцією загибелі нейронів [215]. Було повідомлено, що BDNF має високу активність у корі головного мозку, гіпокампі та базальних відділах переднього мозку [154]. Різноманітна локалізація BDNF зумовлює його важливу участь у розвитку численних неврологічних і психіатричних розладів.

Мозковий нейротрофічний фактор головним чином продукується нейронами та гліальними клітинами й виконує плейотропну роль у центральній нервовій системі [125]. Він є необхідним для нейрогенезу, диференціації, виживання та росту нейронів, а також діє як посередник, модулятор або регулятор синаптичної пластичності, життєздатності та передачі сигналів [218]. BDNF вивільняється як пресинаптичними, так і постсинаптичними терміналами [145] у вигляді суміші proBDNF та зрілої форми mBDNF, і цей процес залежить від активності [174]. Обидві форми BDNF підтримують динамічну рівновагу, а співвідношення між ними змінюється на різних етапах розвитку мозку. У ранній постнатальний період proBDNF досягає високої концентрації, тоді як у дорослому віці домінує mBDNF [224]. mBDNF реалізує свої ефекти шляхом зв'язування з двома типами рецепторів плазматичної мембрани – рецептором TrkB та p75-нейротрофіновим рецептором [56]. Як член родини нейротрофінів, mBDNF має високу спорідненість до рецептора TrkB, що сприяє виживанню клітин [215], полегшує формування довготривалої потенціації та підвищує складність дендритних шипиків. Натомість mBDNF має низьку спорідненість до p75-нейротрофінового рецептора [147], який переважно зв'язує proBDNF. Сигналінг proBDNF бере участь у розвитку мозку, сприяє довготривалій депресії та індукує апоптоз [68]. Підвищення рівня proBDNF у сироватці крові або зниження співвідношення BDNF/proBDNF може бути сироватковим маркером депресії [118]. Завдяки своїй ключовій ролі у LTP, BDNF вважається необхідним компонентом підтримки формування та збереження пам'яті через стимуляцію синаптичної інтеграції [33]. Крім того, BDNF підвищує нейрогенез, стимулюючи виживання та проліферацію клітин [131]. Отже, зріла форма є димером і взаємодіє з рецептором TrkB, сприяючи виживанню нейронів, росту дендритів і синаптичній пластичності, а pro-BDNF може взаємодіяти з рецептором p75-нейротрофіновим рецептором, індукувати апоптоз або зменшувати синаптичну силу.

Як зазначалося вище, BDNF реалізує свої ефекти головним чином шляхом зв'язування з рецептором TrkB, який рясно експресується в нейронах гіпокампа. Після зв'язування комплекс BDNF/TrkB інтерналізується в нейрон і слугує платформою для запуску різноманітних сигнальних каскадів, каскадів фосфорилування білків та вторинних сигнальних систем. Зв'язування BDNF із рецептором TrkB призводить до його фосфорилування, що, у свою чергу, активує кілька важливих внутрішньоклітинних сигнальних каскадів [155].

Сигнальний шлях BDNF/TrkB/PKC є необхідним для функціонування та підтримки синапсів [119] і пов'язує пре- та постсинаптичну активність для збереження нервово-м'язової функції, яка може погіршуватися при її зниженні, наприклад, у разі нервово-м'язових розладів. Шлях BDNF/TrkB/PI3K/Akt має антиапоптичний ефект і пригнічує аутофагію, що, своєю чергою, запобігає деградації трьох важливих постсинаптичних білків (PSD-95, PICK1 і SHANK3), які є необхідними для NMDAR-залежної синаптичної пластичності [161]. Лімфоцити, моноцити та ендотеліальні клітини судин вважаються основними джерелами циркуляторного BDNF. Крім того, тромбоцити можуть містити BDNF. BDNF експресується як CD4<sup>+</sup> (Th1 і Th2), так і CD8<sup>+</sup> Т-клітинами. Активовані лімфоцити додатково збільшують вироблення BDNF. IL-6 і TNF- $\alpha$  можуть специфічно посилювати моноцити для секреції BDNF. Відомо, що BDNF сприяє дозріванню, проліферації та активації Т- і В-лімфоцитів і має антиапоптозну дію на Т-лімфоцити [219].

Зміна рівня BDNF як у периферичній крові, так і в центральній нервовій системі, а також дисбаланс або недостатність перетворення pro-BDNF у mBDNF виявлені як чинники, що беруть участь у патогенезі багатьох захворювань, таких як депресія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний латеральний склероз, розсіяний склероз та ішемічний інсульт головного мозку [64, 218]. У цих захворюваннях порушення переходу pro-BDNF у mBDNF зумовлене аномальним протеолітичним розщепленням.

Наприклад, змінена експресія та/або активність беруть участь у патологічних процесах, пов'язаних із депресією та тривожними розладами [218].

Роль BDNF вивчалася при різних захворюваннях: запальних захворюваннях кишечника [197], саркоїдозі легень [136], розсіяному склерозі [107; 219], синдромі Шегрена [169], ревматоїдному артриті [118; 219]. В ході досліджень було визначено, що при системному склерозі, який є мікросудинним захворюванням, рівні BDNF у сироватці знижені [134], що може бути пов'язане з мікросудинними порушеннями та окислювальним стресом [126]. У пацієнтів з синдромом Шегрена визначалися високі рівні сироваткового BDNF, які корелювали із ступенем системного ураження [169]. При ревматоїдному артриті рівні BDNF у плазмі були підвищені, однак концентрація не корелювала з кількістю запальних клітин, концентрацією TNF- $\alpha$ , швидкістю осідання еритроцитів або кількістю лейкоцитів у синовіальній тканині, а зниження сироваткових рівнів BDNF корелювало з тривогою та біологічними препаратами, що використовувались пацієнтами [118]. У хворих з розсіяним склерозом рівні BDNF були значно знижені порівняно із здоровими особами [118, 219]. BDNF є потужним захисним фактором, який здатний забезпечувати захист від нейродегенерації, зокрема при хворобі Альцгеймера [10, 72].

BDNF та серотонінергічна система взаємодіють між собою у центральній нервовій системі та, модулюючи мозкові процеси, беруть участь у патогенезі депресії, тривожності, порушенні когнітивних функцій. Стрес і пошкодження тканини мозку знижують експресію BDNF, що призводить до атрофії стресчутливих клітин, зокрема серотонінергічних нейронів. Як наслідок, відбувається порушення нейротрансмісії серотоніну, що асоціюється з виникненням депресії. Накопичено багато даних, які підтверджують роль недостатності BDNF у мозку в розвитку депресивного синдрому різного генезу, що дало підставу вважати його біологічним маркером депресії, тривожності, порушень когнітивної функції. Рівень BDNF у крові відображає його вміст у мозку. У пацієнтів, які страждали на депресію, виявлено зниження

рівня BDNF у мозку [39] та крові [242]. Показано, що при багатьох захворюваннях центральної нервової системи, зокрема хворобах Альцгеймера та Паркінсона, має місце низький рівень BDNF в сироватці крові [10, 72, 74, 242].

Рівень BDNF у хворих на СЧВ вивчався в нечисельних дослідженнях. Останнім часом BDNF у сироватці крові хворих на СЧВ приділяють все більшу увагу, його пов'язують з різними клінічними параметрами, що свідчить про участь BDNF у патогенезі та прогресуванні СЧВ [219]. Широкий спектр психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ та відсутність чіткого розуміння патогенезу цих проявів вимагають від вчених подальших діагностичних досліджень. Змінена концентрація BDNF в тканинах або кровообігу може бути пов'язана з аутоімунними та запальними захворюваннями. Дослідження на трансгенних мишах виявили досі невідому роль BDNF, яка може бути ключовою для розуміння патологій імунних захворювань. BDNF регулює як імунні, так і нейроімунні взаємодії. Управління рівнями BDNF може бути потенційною терапевтичною стратегією, особливо при захворюваннях з нерегульованим виробництвом BDNF [219]. Результати проведених робіт, що вивчали рівень BDNF у хворих на СЧВ, є доволі суперечливими. Zheng (2017) [233] в своїх дослідженнях доводить, що нейропсихічні прояви при СЧВ корелюють з рівнем BDNF в сироватці крові. Інші дослідники – Ikenouchi-Sugita (2006р.) [99] – заперечують цей зв'язок та відмічають вищі рівні BDNF саме у хворих з психіатричними проявами.

Отже, комплексне визначення рівнів S-ендогліну та BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ може слугувати прогностичним маркером для ранньої діагностики нейропсихіатричних розладів та розробки стратегій профілактики їх прогресування.

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях:**  
[198, 199, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.

Під спостереженням було 96 хворих на СЧВ (основна група) та 29 осіб контрольної групи. Учасники дослідження обстежувались та лікувались в ревматологічному відділенні Вінницького науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова з 2017 по 2022 рр. Дослідження виконане з дотриманням основних положень Good Clinical Practice (GCP) 2018 р., Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Проведення даного дослідження узгоджено із Комісією з питань етики при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова (протокол №2 від 31.01.2024 р.). Конфлікт інтересів відсутній.

Критеріями включення до дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 60 років, встановлений діагноз СЧВ згідно з критеріями EULAR/ACR 2019 [12], надання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні, здатність пацієнта до розуміння змісту опитувальників та адекватної комунікації в процесі виконання дослідження.

Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв EULAR/ACR 2019 [12] і формулювали згідно класифікації, рекомендованої Асоціацією ревматологів України (2017 р.), керуючись Наказом МОЗ №676 від 12 жовтня 2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із системним червоним вовчаком», останньою редакцією протоколу 2017 року. Активність захворювання в групі хворих на СЧВ визначалась за шкалою SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [162]. Ступінь ушкодження внутрішніх органів оцінювався за індексом SLICC/ACR DI

(Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology Damage Index) [116]. Антифосфоліпідний синдром визначали за оновленими критеріями EULAR/ACR 2023 року [19, 153].

Критеріями невключення до дослідження були захворювання, стани та фармакотерапія, які є можливими чинниками розвитку психоневрологічних проявів: спадкові психічні та неврологічні захворювання, захворювання нервової системи (хвороба Паркінсона, порушення мозкового кровообігу, епілепсія, розсіяний склероз, невропатії), черепно-мозкова травма в анамнезі, алкогольна та наркотична залежність, а також вік до 18 років, небажання пацієнта брати участь в дослідженні, інші системні захворювання сполучної тканини, наявність супутньої патології, онкологічні, інфекційні захворювання, туберкульоз, вагітність, лактація, вживання лікарських засобів – психотропних, протисудомних, антигіпертензивних, протиінфекційних, протипухлинних, протипаркінсонічних, антигістамінних, анестетиків та анальгетиків, анемія (рівень гемоглобіну нижче 80 г/л), значення показників АЛТ, АСТ у 3 і більше рази вище норми.

Усім хворим проводили повне клінічне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу життя та захворювання, загальний огляд, оцінку функціонального стану всіх органів та систем, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Особливе значення приділялось вивченню нейропсихічного стану, традиційних та СЧВ-обумовлених факторів, які на нього впливають: вік хворих на момент обстеження, тривалість захворювання, активність запального процесу, медикаментозне лікування. Усі хворі були консультовані неврологом та психіатром.

Всі пацієнти були проінформовані щодо мети та завдань дослідження і надали згоду щодо участі в ньому (засвідчено у вигляді форми інформованої згоди з підписом і зазначенням дати до проведення будь-яких процедур, передбачених дослідженням). Стан хворих на СЧВ оцінювали за допомогою спеціально розробленого протоколу, що містив алгоритми клінічних, інструментальних та лабораторних етапів дослідження.

В основну групу було включено 96 хворих на СЧВ – 7(7,3%) чоловіків та 89(92,7%) жінок. Вік хворих, включених в дослідження, коливався від 19 до 55 років, середній вік –  $37,5 \pm 0,9$  років ( $M \pm m$ ). Розподіл хворих за віком був наступним: до першої групи увійшли 10 осіб (10,4%) молодого віку до 25 років; другу групу молодого віку (25-44 роки) склали 65 пацієнтів (67,7%), а до третьої групи середнього віку (45 років і старше) було включено 21 особу (21,9%) (згідно з критеріями ВООЗ).

Середня тривалість захворювання основної групи становила  $6,2 \pm 0,4$  роки (від 1 до 20 років). За тривалістю захворювання (час з моменту встановлення діагнозу) обстежені були розподілені також на три групи: перша (33 хворих) з тривалістю захворювання до 5 років, друга (41 хворий) група з тривалістю захворювання від 5 до 8 років і третя (22 хворих) з тривалістю захворювання  $\geq 8$  років.

Для оцінки клінічної активності захворювання використовували індекс SLEDAI. Більшість хворих мали високу та/чи дуже високу активність запального процесу за індексом SLEDAI. Лише у 23(24%) хворих зареєстровано низьку та/чи середню ступінь активності запального процесу за SLEDAI. Для оцінки пошкоджень органів використовували індекс пошкодження SLICC/ DI. У 39 (40,6%) хворих він був низьким, дорівнював 1 бал, у 43 (44,8%) хворих середнім (2-4 бали), а у 14 (14,6 %) високим –  $>4$  балів.

Для оцінки окремих лабораторних показників та психоневрологічного статусу була сформована група контролю з 29 осіб відповідного віку – від 22 до 61 року (середній вік –  $39,0 \pm 1,09$ ) і статі, які не мали скарг з боку внутрішніх органів, патологічних змін при фізикальному обстеженні, ознак ураження опорно-рухового апарату та відсутні дані, що могли б свідчити про наявність ревматологічної патології. Групу підбирали методом випадкової вибірки населення м. Вінниці та Вінницької області.

Таблиця 2.1

## Загальна характеристика обстежених хворих на СЧВ

Показник	Розподільча ознака	Хворі на СЧВ (n = 91)	
		n <sub>абс.</sub> /%	M±m
	Всього пацієнтів з СЧВ	96/100,0	
Стать	Жінки	89/92,7	
	Чоловіки	7/7,3	
Вікові групи, роки	<25 р.	10/10,4	
	25-44	65/67,7	
	≥45	21/21,9	
Тривалість захворювання, роки	≤4	33/34,4	
	5-7	41/42,7	
	≥8	22/22,9	
Активність за SLEDAI, бали	≤10	23/24,0	
	11-19	39/40,6	
	≥20	34/35,4	
Індекс ушкодження (DI), бали	1	39/40,6	
	2-4	43/44,8	
	≥4	14/14,6	
Використання DMARD		96/100	
Тривалість терапії DMARD, роки			3,2±0,2
Тривалість до призначення базисної терапії, роки			0,8±0,1
Застосування ГК (преднізолон)		76/79,2	
Добова доза ГК (преднізолон), мг			10,5±0,8
АФС (ймовірний)		24/25,0	
АФС		13/13,5	
Ураження ПНС		35/36,5	
Ураження ЦНС		67/69,8	
у т.ч. ЦВЗ		35/37,5	

В ході дослідження було також проаналізовано основні клінічні симптоми та синдроми (табл.2.2), а також деякі лабораторні показники захворювання (табл. 2.3). У 70(72,9%) хворих на СЧВ виявлено поліартрит, 44 (45,8%) хворих мали фотосенсибілізацію, у 41(42,7%) виявляли еритему у

вигляді «метелика», 12(12,5%) відмічали артралгію та міалгію, 11(11,5%) алопецію. У 17(17,7%) хворих постміокардитичний кардіосклероз, 6(6,3%) ознаки стенокардії, у 22(22,9%) осіб виявили ознаки серцевої недостатності, у 22(22,9%) – пульмоніт, у 14(14,6%) хворих – ураження нирок. Ураження репродуктивної сфери були у вигляді: порушень менструального циклу – 8(8,3%) хворих, мертвонародження – 2(2%) пацієнток, невиношування вагітності у 1(1%) хворої. Нейропсихіатричні прояви були діагностовані згідно класифікації Американської колегії ревматологів (ACR) 1999 року [215]. Згідно останньої, ураження ЦНС виявлялись у 67(69,8%), ПНС – у 35(36,5%) хворих. Аналіз структури нейропсихіатричних порушень показав превалювання когнітивної дисфункції (n=41; 42,7%), тривожних розладів (n=40; 41,6%), головного болю (n=35; 36%), депресивних розладів (n=31; 32,3%), полінейропатії (n=29; 30,2%), що склали основу клінічної картини ураження нервової системи при СЧВ.

Таблиця 2.2

### Основні клінічні прояви СЧВ в обстежених хворих (n= 96)

Клінічні/лабораторні прояви	Кількість хворих (n)	%
Ураження опорно-рухового апарату (всього 82- 85,4%)		
Артралгія	12	12,5
Поліартрит	70	72,9
Ураження шкіри (всього 78-81,3%)		
Фотосенсибілізація	44	45,8
Виразки гомілок	3	3,1
Еритема «метелик»	41	42,7
Інші типи висипань (плямисто-папульозна, бульозна, пухирі та ін.)	3	3,1
Алопеція	11	11,5
Васкуліт	1	1,0
Ураження центральної нервової системи (всього 67-69,8%)		
Головний біль	35	36,0
Судомні розлади	2	2,0
Ішемічний інсульт	3	3,1
Мієлопатія	4	4,2
Асептичний менінгіт	1	1,1

## Продовження таблиці 2.2

Когнітивна дисфункція	41	42,7
Тривожні розлади	40	41,6
Депресивні розлади	31	32,3
Транзиторні ішемічні атаки	6	6,3
Ураження периферичної нервової системи (всього 35-36,5%)		
Полінейропатія	29	30,2
Мононейропатія	4	4,2
Гостра запальна ДПРП (с-м Гійєна-Барре)	2	2,1
Кардіальні прояви (всього -24-25%)		
Ендокардит	1	1,0
Постміокардитичний кардіосклероз	17	17,7
Стенокардія напруги	6	6,3
Серцева недостатність	22	22,9
Ураження репродуктивної системи (всього 11-11,5%)		
Порушення менструального циклу	8	8,3
Невіношування вагітності	1	1,0
Мертвонароджування	2	2,0
Ураження легень (всього 24-25%)		
Плеврит	2	2,1
Легенева гіпертензія	0	0
Пульмоніт	22	22,9
Ураження нирок (13-13,5%)		
Гломерулонефрит	9	9,4
Гломерулонефрит з артеріальною гіпертензією	4	4,1
Ураження імунної системи (всього 25-26,2%)		
Лімфаденопатія	25	26,2
Спленомегалія+лімфаденопатія	2	2,0
Ураження судин (всього 68-70,8%)		
С-м Рейно	45	46,9
Сітчасте ліведо	10	8,3
Васкуліт геморагічний	1	1,0
Виразки гомілок, артеріальні тромбози	1	1,0
Венозні тромбози нижніх кінцівок	10	8,3
Облітеруючий атеросклероз	2	2,0

## 2.2. Методи дослідження.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження комплексне обстеження хворих на СЧВ включало:

- загально-клінічне обстеження;
- оцінку психоневрологічного статусу ( шкала тривоги Спілбергера, шкала депресії Зунга, Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCA), індекс важкості інсомнії (Insomnia Severity Index, ISI), тести на зорову та слухову пам'ять.
- імуноферментний аналіз (визначення вмісту ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , СРБ, аСL, мозкового нейротрофічного фактору, ендогліну).

**2.2.1.** *Загально-клінічне обстеження* включало в себе збір скарг, анамнезу життя та захворювання, об'єктивне обстеження (загальний огляд, пальпація, перкусія, аускультация). У хворих на СЧВ проводилось визначення сумарного показника активності захворювання SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ) та індексу ушкодження внутрішніх органів – Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI). Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних діагностичних критеріїв, оновлених у 2023 році (ACR/EULAR 2023). Усі хворі консультовані неврологом та психіатром.

### 2.2.2. Методи оцінки стану психоемоційної сфери.

Для оцінки рівня тривожності використовувалась *шкала Спілбергера* (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), яка є визнаним інструментом для вимірювання двох аспектів тривожності: ситуативної (реактивної тривожності, State Anxiety) та особистісної (стійкої тривожності, Trait Anxiety) [238] [ZsidoA. 2020]. Шкала складається з двох частин по 20 пунктів у кожній. Перша частина оцінює ситуативну тривожність, яка відображає інтенсивність тривожних почуттів у конкретний момент часу. Друга частина вимірює особистісну тривожність, що характеризує загальну схильність особи до переживання тривожності у різних життєвих ситуаціях. Шкала є валідованою та широко використовується в клінічній практиці. Усім хворим та особам з

групи контролю пропонувалося оцінити кожен пункт за чотирибальною шкалою (від 1 до 4), де більш високі значення свідчать про вищий рівень тривожності. Суми балів окремо підраховували для кожної частини шкали. Загальний діапазон балів для кожної субшкали становить від 20 до 80 балів. Інтерпретація результатів за шкалою Спілбергера: від 20 до 30 балів – низький рівень тривожності, від 31 до 45 балів – помірний (середній) рівень, від 46 до 60 – підвищений рівень, від 61 до 80 – високий рівень тривожності.

Для оцінки виразності депресивних проявів застосовували шкалу самооцінки депресії Зунга (*Zung Self-Rating Depression Scale, SDS*). Ця шкала розроблена для швидкої та ефективної ідентифікації ознак депресії на основі самооцінки пацієнтом [103]. Вона містить 20 пунктів, кожен з яких оцінюється за 4-бальною шкалою від 1 до 4 балів, що відображає частоту прояву відповідного симптому (від "рідко або ніколи" до "практично завжди"). Загальний бал формується шляхом сумачії відповідей, після чого отриманий результат визначається за формулою для отримання індексу депресії (індекс = (сумарний бал / максимальний бал) × 100). Значення індексу від 25 до 49 балів вважаються нормою, 50-59 балів вказує на легку депресію, 60-69 балів – на помірну депресію, 70 балів та вище – на тяжкий ступінь депресії.

Для оцінки когнітивного статусу застосовували *Монреальську шкалу* – Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [44] – стандартизований скринінговий інструмент, розроблений для виявлення легких порушень когнітивних функцій. MoCA включає 30 пунктів, що оцінюють різні когнітивні домени: увагу, концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, візуально-просторові навички, абстрактне мислення, обчислення та орієнтацію у часі та просторі. Максимальна сума балів дорівнює 30. Для проходження тесту учасник виконує низку завдань, таких як повторення списку слів, копіювання фігур, виконання арифметичних обчислень, визначення часу та місця. Загальна оцінка за шкалою виглядала наступним чином: 26-30 балів – когнітивні функції в межах норми, 18-25 балів – легкі когнітивні порушення, 10-17 балів – помірні когнітивні порушення, менше 10 балів – важкі порушення (можлива

деменція).

Для оцінки тяжкості порушень сну використовували *Індекс важкості інсомнії* (Insomnia Severity Index, ISI) [41] – самозаповнюваний опитувальник, що складається з 7 пунктів, які оцінюють різні аспекти інсомнії. Кожне питання оцінюється за 5-бальною шкалою від 0 до 4, де вищі бали вказують на більшу тяжкість симптомів. Пункти охоплюють такі сфери: складність засинання, труднощі підтримки сну, передчасне пробудження, задоволеність якістю сну, вплив порушень сну на щоденне функціонування, рівень тривоги щодо сну та ступінь занепокоєння проблемою сну. Загальна сума балів може варіюватися від 0 до 28. Інтерпретація результатів: 0-7 балів - відсутність або мінімальна інсомнія; 8-14 балів – легка інсомнія; 15-21 бали – помірна інсомнія; 22-28 балів – тяжка інсомнія.

Для оцінки *зорової пам'яті* використовували стандартизований тест «10 предметів», який передбачає презентацію серії з 10 візуальних стимулів (геометричних фігур/зображень/символів) упродовж 30 секунд. Після демонстрації стимулів учасники виконували завдання на відтворення або впізнавання представлених зображень. Кількість правильно відтворених елементів слугує основним показником рівня зорової пам'яті, де 1 вірно названий предмет дорівнює 1 балу. Тест проводили у спокійних умовах із дотриманням єдиного протоколу для всіх учасників. Результати тестування аналізували з метою визначення когнітивного статусу та взаємозв'язку з іншими параметрами дослідження. Більше 3 помилок свідчить про зниження зорової пам'яті.

Для оцінки *слухової пам'яті* використовували методикау “10 слів”. Оцінювали кількість вірно відтворених слів, затримане відтворення через 20 хвилин та ефективність розпізнавання. Результатом слугувала кількість вірно відтворених елементів, що відображає здатність до короткочасного утримання та обробки слухової інформації. Зниження кількості вірно відтворених слів (<7 слів після 5-ї серії) розцінювалося як зниження слухової пам'яті. Тестування

проводили у тиші та з дотриманням стандартного протоколу, що гарантувало однакові умови для всіх учасників.

### *2.2.3. Лабораторні методи дослідження.*

Всім учасникам дослідження проводилось визначення загального та біохімічного аналізів крові, оцінку маркерів активності запального процесу (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), СРБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ ). Забір крові здійснювався з 8<sup>00</sup> до 9<sup>00</sup> години ранку натще після 12-годинного утримання від їжі.

Вміст СРБ в крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми “Diagnostic Automation Inc.”, США. Вміст прозапальних цитокінів – ІЛ-6, фактор некрозу пухлин (ФНП)-альфа, інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$  в плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми “Calbiotech”, Німеччина та «Diaclone», Франція. Вміст аКЛ ізотипу IgG визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Trinity Biotech Cartia», США – Ірландія.

Імуноферментні дослідження виконувалися в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про технічну компетентність № 114/21 від 03.09.2021 р. чинне до 02.09.2026 р.). Сироватку крові отримували шляхом центрифугування цільної крові протягом 20 хвилин. Проби сироватки до тестування зберігались при -20<sup>0</sup>С в мікропробірках Еппендорф. Всі проби були придатними для проведення дослідження.

Вміст ендогліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом ELISA за набором «Human ENG (Endoglin) ELISA Kit» (Fine Biothech, Whuhan, Китай, Batch № H0071G091) відповідно до інструкції виробника. Чутливість методу (мінімальна концентрація ENG)  $\leq 0,094$  нг/мл, коефіцієнт варіації <10%. Концентрації стандартних розчинів для побудови калібрувальної кривої – 0,0; 0,156; 0,312; 0,625; 1,25; 2,5; 5,5; 10 нг/мл. Детекцію проводили на

аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм).

Для встановлення діагностичної цінності показника чи моделі застосовували ROC-аналіз, оцінювали чутливість (Se) та специфічність (Sp). Результати наведено як середнє та стандартне відхилення ( $M \pm \sigma$ ) або медіана та 25-й – 75-й процентиль ( $Me [P_{25}-P_{75}]$ ).

Мозковий нейротрофічний фактор мозку в сироватці крові визначали імуноферментним методом ELISA за набором Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit (Fine Biothech Wuhan, Китай) №УР0043 відповідно до інструкції виробника. Чутливість методу 18,75 пг/мл: коефіцієнт варіації <10%. Концентрації стандартних розчинів для побудови калібрувальної кривої – 0,0; 31,25; 62,5; 125; 250; 500; 1000; 2000 пг/мл. Детекцію проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США) при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр – 630 нм).

Серед інструментальних методів використовували електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ехоКГ), холтеровський моніторинг ЕКГ, магнітно-резонансну томографію (МРТ) із контрастуванням, коронарографію, артеріографію, флебографію.

**Методи статистичної обробки результатів дослідження.** Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою Microsoft Office Excel для Windows-2007 та універсальних статистичних програм «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Проводили визначення наступних статистичних величин: кількість спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартна помилка середньої величини (m), відносні величини (абс., %).

Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Шапіро-Уїлка. Для оцінки різниці між групами за нормального розподілу використовувався параметричний t-критерій Ст'юдента, а при розподілі, що відхилявся від нормального – U критерій Манна-Уїтні. При порівнянні частоти змін користувались точним методом Фішера, взаємозв'язок ознак між показниками

визначали за допомогою кореляційного аналізу Пірсона ( $r$ ) (вірогідними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ ). З метою отримання оптимальної оцінки однієї (залежної) змінної від числа інших використовували метод множинного лінійного регресійного аналізу. Для ранжирування окремих показників (рівень тривожності, депресії, когнітивних порушень, рівня ендогліну, BDNF) використовувався метод перцентилів (P5, P10, P25, P75, P90, P95), довірчий інтервал (95% CI) та медіана (Me).

Для встановлення діагностичної цінності показника чи моделі застосовували ROC-аналіз, оцінювали чутливість (Se) та специфічність (Sp). Результати наведено як середнє та стандартне відхилення ( $M \pm \sigma$ ) або медіана та 25-й – 75-й процентиль (Me [P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>]).

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях:**

[198, 199, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250].

### РОЗДІЛ 3

## ЧАСТОТА ТА СПЕКТР ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА СЧВ, ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ДЕТЕРМІНАНТИ, ЗВ'ЯЗОК З ТЯЖКІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Психоневрологічні прояви при СЧВ вже упродовж багатьох років знаходяться в центрі уваги ревматологів через різноманітність клінічних проявів, часто незворотність ураження, високий рівень інвалідизації та смертності. Вони являють собою комплекс неврологічних (ураження центральної та периферичної нервової системи) та психічних розладів внаслідок багатьох (автоімунний, запальний, судинний), притаманних СЧВ, патогенетичних механізмів. Дані щодо поширеності уражень нервової системи при СЧВ характеризуються значною варіабельністю – від 10,6% до 96,4% [70, 168, 202], часто (25-40%) виникають в дебюті та перші роки захворювання, а у кожного другого є першим симптомом захворювання [87, 149].

За даними Hanly J.G., 2010 [87], менше ніж 40-50% випадків ураження нервової системи є безпосереднім проявом хвороби, решта – пов'язані із захворюванням лише опосередковано і можуть бути наслідками метаболічних порушень, інфекцій, побічної дії препаратів.

Спектр нейропсихічних порушень у хворих на СЧВ може визначатись не лише перебігом захворювання, а й віковими, статевими, етнічними та соціально-економічними чинниками. Поширеність уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на СЧВ мешканців України не вивчалась, до кінця не відомим є й питання ролі перебігу захворювання в формуванні цих порушень.

З огляду на викладене вище, метою даного розділу стало визначення поширеності та спектра уражень центральної і периферичної нервової системи у хворих на СЧВ, а також аналіз їхнього взаємозв'язку з перебігом захворювання.

### 3.1. Спектр та частота уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на СЧВ, зв'язок з перебігом захворювання.

З'ясувалось, що в обстеженій групі хворих на СЧВ з високою частотою зустрічається ураження нервової системи (табл. 3.1).

Таблиця 3. 1.

#### Частота ураження центральної та периферичної НС у хворих на системний червоний вовчак, статеві особливості

Синдром	Всі пацієнти, n=96	Стать	
		Жінки, n=89	Чоловіки, n=7
Синдроми ураження центральної нервової системи та нейропсихічні порушення - 67 (69,8%)			
Головний біль	35 (36,5%)	33 (37,0%)	2 (28,6%)
Судомні розлади	2 (2,08%)	2 (2,2%)	0
Ішемічний інсульт	3 (3,13%)	2 (2,2%)	1 (14,3%)
Транзиторні ішемічні атаки	6 (6,2%)	5 (5,6%)	1 (14,3%)
Мієлопатія	4 (4,16%)	4 (4,4%)	0*
Асептичний менінгіт	1 (1,04%)	1 (1,1%)	0
Когнітивна дисфункція	41 (42,7%)	40 (44,9%)	1 (14,3%)
Тривожні прояви	40 (41,6%)	39 (43,8%)	1 (14,3%)
Депресивні прояви	31 (32,3%)	28 (31,4%)	3 (42,8%)
Синдроми ураження периферичної нервової системи 35 (36,5%)			
Полінейропатія	29 (30,2%)	26 (29,2%)	3 (42,8%)
Мононейропатія	4 (4,2%)	4 (4,4%)	0*
Гостра запальна ДПРП (с-м Гійєна-Барре)	2 (2,1%)	2 (2,2%)	0

**Примітка:** 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності між жінками та чоловіками. 2. Достовірність відмінностей врахована за точним методом Фішера.

Ураження центральної нервової системи виявлялись у 67(69,8%) хворих, периферичної нервової системи – у 35(36,5%) осіб. В спектрі уражень центральної нервової системи переважали когнітивна дисфункція (n=41; 42,7%) та тривожні розлади (n=40; 41,6%). Головний біль виявляли у 35 (36%) хворих, депресивні розлади – у 31(32,3%) пацієнта. Значно рідше реєструвались ТІА (n=6; 6,2%) та ішемічний інсульт (n=3; 3,1%), судомні розлади (n=2; 2,1%) та асептичний менінгіт (n=1; 1,04%). Що стосується

периферичної нервової системи, то серед обстежених кожен третій (n=35; 36,5%) мав ураження периферичної нервової системи, з якої полінейропатія (n=29; 30,2%) домінувала над мононейропатією (n=4; 4,2%). У жінок частіше виявлялися когнітивна дисфункція, тривожні та депресивні розлади, головний біль, у чоловіків – ішемічний інсульт, ТІА, полінейропатія.

На наступному етапі дослідження ми провели аналіз поширеності уражень центральної та периферичної нервової системи з віком хворих (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Зв'язок ураження центральної та периферичної НС у хворих на системний червоний вовчак з віком хворих**

Синдром	Вік хворих, роки		
	<25 років, n=10	25-44 роки, n=65	≥45 років, n=21
Синдроми ураження центральної нервової системи-67(69,8%)			
Головний біль	2 (20,0%)	26 (40,0%)	7 (33,3%)
Судомні розлади	2 (20,0%)	0*	0*
Ішемічний інсульт	1 (10,0%)	0*	2 (9,5%)
Транзиторні ішемічні атаки	2 (20,0%)	2 (3,0%)	2 (9,5%)
Мієлопатія	0	4 (6,1%)*	0
Асептичний менінгіт	1 (10,0%)	0*	0*
Когнітивна дисфункція	4 (40,0%)	25 (38,4%)	12 (57,1%)
Тривожні прояви	5 (50,0%)	21 (32,3%)	14 (66,6%)
Депресивні прояви	2 (20,0%)	23 (35,4%)	6 (28,6%)
Синдроми ураження периферичної нервової системи 35 (36,5%)			
Полінейропатія	4 (40,0%)	16 (24,6%)	9 (42,8%)
мононейропатія	0	4 (6,1%)*	0
Гостра запальна ДПРП (с-м Гійєна-Барре)	0	2 (3,1%)	0

**Примітка:** 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності стосовно групи < 25 років. 2. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Аналіз показав, що зі збільшенням віку зростала частка хворих з такими клінічними проявами як головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні та

депресивні розлади. Зокрема, когнітивна дисфункція в групі  $\geq 45$  років виявлялась у 12(57,1%) хворих, у юних та молодих осіб – 4(40,0%) та 25(38,4%), відповідно. Тривожні розлади в найстаршій віковій групі – у 14(66,6%), у молодих – 21(32,3%). Депресивні розлади та головний біль доволі часто зустрічались у всіх вікових групах, однак зі збільшенням віку частка хворих з цим проявом була вищою. Судомні розлади, інсульт, ТІА частіше виявлялись в молодому, ніж старшому віці. Не було виявлено зв'язку між віком та ураженням периферичної нервової системи.

Ми порівняли частоту та спектр неврологічних уражень в залежності від тривалості захворювання (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Зв'язок ураження центральної та периферичної НС у хворих на системний червоний вовчак з тривалістю захворювання**

Синдром	Тривалість захворювання, роки		
	$\leq 4$ роки, n=33	5-7 років, n=41	$\geq 8$ років, n=22
<b>Синдроми ураження центральної нервової системи</b>			
Головний біль	8 (24,2%)	20 (48,8%)*	7 (31,8%)
Судомні розлади	0	1 (2,4%)	1 (4,5%)
Ішемічний інсульт	1 (3,0%)	1 (2,4%)	1 (4,5%)
Транзиторні ішемічні атаки	2 (6,1%)	3 (7,3%)	1 (4,5%)
Мієлопатія	2 (6,1%)	0	0
Асептичний менінгіт	1 (3,0%)	0	0
Когнітивна дисфункція	12 (36,4%)	19 (46,3%)	10 (45,5%)
Тривожні прояви	10 (30,3%)	18 (43,9%)	12 (54,5%)*
Депресивні прояви	9 (27,3%)	15 (36,6%)	7 (31,8%)
<b>Синдроми ураження периферичної нервової системи 35 (36,5%)</b>			
Полінейропатія	6 (18,2%)	14 (34,1%)	9 (40,9%)
Мононейропатія	1 (3,0%)	2 (4,9%)	1 (4,5%)
Гостра запальна ДПРП (с-м Гійєна-Барре)	2 (6,1%)	0	0

**Примітка:** 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності стосовно групи з тривалістю захворювання  $\leq 4$  роки. 2. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Виявилось, що у хворих зі збільшенням тривалості захворювання відбувається вірогідне зростання частоти тривожних розладів з 30,3% в групі до 4 років до 54,5% в групі більше 8 років. Головний біль також вірогідно частіше виявлявся в групі з тривалістю захворювання 5-7 років. Зі зростанням стажу захворювання відмічалась тенденція до збільшення і частки осіб з когнітивною дисфункцією. Зокрема, зі стажем до 4 років когнітивні розлади виявлялись у 36,4%, в групах 5-7 років та більше – у 46,3% та 45,5%, відповідно. Депресивні розлади доволі часто траплялись у хворих всіх досліджуваних груп. А с-м Гійєна-Барре, мієлопатія та асептичний менінгіт діагностований лише в дебюті захворювання. Аналіз структури уражень периферичної нервової системи продемонстрував виражену кореляцію між віком пацієнтів та частотою виявлення полінейропатії, що проявлялося стійкою тенденцією до зростання кількості випадків у старших вікових групах.

Аналіз зв'язку ураження центральної та периферичної нервової системи з активністю захворювання за SLEDAI (табл.3.4) показав, що зі зростанням активності запального процесу вірогідно збільшувалась частка хворих з головним болем, когнітивною дисфункцією, тривожними і депресивними розладами та ураженням периферичної нервової системи. Так, якщо в групі хворих з мінімальною активністю запального процесу головний біль виявлявся у 8,7% хворих, то в групі хворих з помірною та високою активністю він був у 48,7 та 41,2%, відповідно. Частота когнітивної дисфункції при мінімальній активності була у 13% випадків, помірній – 41% випадків, а високій – у 64,7% осіб. Високу залежність від активності запалення мали тривожні та депресивні розлади. При мінімальній активності вони виявлялись у 13-17,4% хворих, а при максимальній реєструвались у 50% та 61,7% осіб відповідно. Зі зростанням активності від мінімальної до максимальної частка осіб з моно-полінейропатією збільшувалась з 17,4% до 44%, або в 2,5 рази. Не виявлено зв'язку активності за SLEDAI з судомними розладами, ТІА, інсультом, мієлопатією та менінгітом.

Таблиця 3.4

**Зв'язок ураження центральної та периферичної НС у хворих на системний червоний вовчак з активністю захворювання за SLEDAI**

Синдром	SLEDAI, бали		
	≤10 балів, n=23	11-19 балів, n=39	≥20 балів, n=34
<b>Синдроми ураження центральної нервової системи</b>			
Головний біль	2 (8,7%)	19 (48,7%)*	14 (41,2%)
Судомні розлади	0	1 (2,6%)	1 (2,9%)
Ішемічний інсульт	0	2 (5,2%)	1 (2,9%)
Транзиторні ішемічні атаки	4 (17,4%)	2 (5,2%)	0
Мієлопатія	1 (4,3%)	1 (2,6%)	2 (5,8%)
Асептичний менінгіт	0	1 (2,6%)	0
Когнітивна дисфункція	3 (13,0%)	16 (41,0%)*	22 (64,7%)*
Тривожні прояви	4 (17,4%)	15 (38,5%)*	21 (61,7%)*
Депресивні прояви	3 (13,0%)	11 (28,2%)	17 (50,0%)*
<b>Синдроми ураження периферичної нервової системи 35 (36,5%)</b>			
Полінейропатія	4 (17,4%)	13 (33,3%)	12 (35,3%)
мононейропатія	0	1 (2,6%)	3 (8,8%)*
Гостра запальна ДППП (с-м Гійєна-Барре)	0	1 (2,6%)	1 (2,9%)

**Примітка:** 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності стосовно групи активністю ≤10 балів 2. Достовірність відмінностей врахована за точним методом Фішера.

В наступній частині нашого дослідження було оцінено, в якій мірі змінювалась частота та спектр уражень центральної та периферичної нервової системи зі зростанням пошкодження органів за SLICC/DI (табл. 3.5). Виявилось, що головний біль мав вірогідну позитивну залежність від індексу ушкодження, він виявлявся у 7,7% осіб в групі з низьким ІУ, 53,4% в групі з помірним ІУ і 64,3% в групі з високим ІУ. Подібні закономірності виявлені за часткою осіб з когнітивною дисфункцією, тривожними та депресивними розладами. Останні, в групі з найнижчим індексом ушкодження зустрічались у 25,6%, 28,2%, 23,1% випадків, помірним – у 37,2%, 41,8%, 30,2%, і високим – 78,6%, 57,1% та 57,1%, відповідно. Зі збільшенням тяжкості ураження закономірно зростала частота виявлення патології периферичної нервової

системи. Нами не виявлено достовірних відмінностей в залежності від індексу ушкодження в частоті інсультів, транзиторних ішемічних атак, судомних розладів, мієлопатії та менінгіту.

Таблиця 3.5

**Зв'язок ураження центральної та периферичної НС у хворих на системний червоний вовчак з пошкодженням органів за SLICC/DI**

Синдром	SLICC/DI, бали		
	1 бал (низький), n=39	2-4 бали (середній), n=43	>4 балів (високий) ,n=14
<b>Синдроми ураження центральної нервової системи</b>			
Головний біль	3 (7,7%)	23 (53,4%)*	9 (64,3%)*
Судомні розлади	0	2 (4,6%)	0
Ішемічний інсульт	1 (2,6%)	2 (4,6%)	0 (0,0%)
Транзиторні ішемічні атаки	3 (7,7%)	3 (7,0%)	0*
Мієлопатія	1 (2,6%)	2 (4,6%)	1 (7,1%)
Асептичний менінгіт	0	1 (2,3%)	0
Когнітивна дисфункція	10 (25,6%)	16 (37,2%)	11 (78,6%)*
Тривожні прояви	11 (28,2%)	18 (41,8%)	10 (71,4%)*
Депресивні прояви	9 (23,1%)	13 (30,2%)	8 (57,1%)*
<b>Синдроми ураження периферичної нервової системи 35 (36,5%)</b>			
Полінейропатія	6 (15,4%)	13 (30,2%)	10 (71,4%)*
Мононейропатія	1 (2,6%)	2 (4,6%)	1 (7,1%)
Гостра запальна ДППП (с-м Гійєна-Барре)	0	2 (4,6%)	0

**Примітка:** 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності стосовно групи DI-1 бал. 2. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Таким чином, отримані нами дані вказують на те, що у хворих на СЧВ має місце висока частота психоневрологічних проявів у вигляді тривожних та депресивних розладів, когнітивної дисфункції, поліневротичних розладів, тощо, які доволі тісно асоціюється з активністю запального процесу та тяжкістю захворювання, в меншій мірі з його тривалістю і не мають зв'язку з віком та статтю.

### 3.2. порушення сну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання.

Дослідженням встановлено, що СЧВ справляв суттєвий негативний вплив на процес сну. Зокрема, в обстеженій групі хворих на СЧВ (табл.3.6) у 85(88,54%) пацієнтів виявлено порушення сну різного ступеня важкості, і лише в 11(11,46%) не було клінічно значущої інсомнії. У хворих на СЧВ найбільш часто виявлялась інсомнія середнього ступеня важкості – у 44(45,83%), легка та важка інсомнія діагностована у 20(20,83%) та 21(21,88%) випадків, відповідно. В контрольній групі 24(82,76%) осіб не мали порушень сну, легка інсомнія виявлялась лише у 5(17,24%) осіб.

Таблиця 3.6

#### Аналіз статевих особливостей порушень сну у хворих на СЧВ за даними шкали оцінки важкості інсомнії

Варіації ознаки	Здорові, n=29		Всі пацієнти, n=96		Жінки, n=89		Чоловіки, n=7	
	п.	%	п.	%	п.	%	п.	%
Немає клінічно значущої інсомнії	24	82,76	11	11,46	11	12,36	0	0*
Підпорогова інсомнія (легка)	5	17,24	20	20,83	18	20,22	2	28,57
Інсомнія середнього ступеню важкості	0	0	44	45,83**	40	44,94	4	57,14
Важка інсомнія	0	0	21	21,88**	20	22,47	1	14,29
Всього	29	100	96	100	89	100	7	100

**Примітка:** 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності між жінками та чоловіками. 2. Знаком \*\* поставлені значущі розбіжності порівняно з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ ) 3. Достовірність відмінностей врахована за точним методом Фішера.

Щодо статевих особливостей порушень сну за даними шкали оцінки важкості інсомнії (табл. 3.7), то звертає на себе увагу той факт, що у 100% чоловіків виявлялись проблеми зі сном, у жінок інсомнія різного ступеня важкості виявлялась у 97,6% випадків. Найбільш часто у чоловіків та жінок

діагностувалась інсомнія середнього ступеня важкості – 4(57,14%) та 44(45,83%), відповідно. Важка інсомнія частіше (22,5%) виявлялась у жінок.

Аналіз зв'язку порушень сну з віком хворих (табл. 3.7) показав, що зі збільшенням віку має місце чітка тенденція до збільшення хворих із важкою інсомнією. Так, якщо у віці до 25 років важка інсомнія виявлялась у кожного десятого пацієнта 1(10%), в групі від 25 до 44 років – у кожного п'ятого 13(20%) хворого, то в групі 45+ років – у кожного третього – 7(33,33%) хворого.

Таблиця 3.7

**Аналіз особливостей порушень сну від віку та тривалості захворювання у хворих на СЧВ за даними шкали оцінки важкості інсомнії**

Варіації ознаки	Вік хворих						Тривалість захворювання					
	<25 років, n=10		25-44 роки, n=65		≥45 років, n=21		≤4 роки, n=33		5-7 років, n=41		≥8 років, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Немає клінічно значущої інсомнії	2	20	6	9,23	3	14,3	6	18,18	5	12,20	0	0*
Підпорогова інсомнія (легка)	2	20	12	18,47	6	28,6	5	15,15	8	19,51	7	31,82
Інсомнія середнього ступеню важкості	5	50	34	52,3	5	23,8*	16	48,49	18	43,90	10	45,45
Важка інсомнія	1	10	13	20	7	33,3*	6	18,18	10	24,39	5	22,73
Всього	10	100	65	100	21	100	33	100	41	100	22	100

**Примітка:** 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності стосовно групи <25 років. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

2. Знаком \* позначені вірогідні відмінності стосовно групи з тривалістю захворювання ≤4 роки. 2. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Найбільше хворих на СЧВ, які не мали проблем зі сном, виявлено в групі до 25 років – 2(20%), і у такої ж кількості мали місце легкі порушення сну. В найменшій та середній віковій групах найчастіше виявлялись інсомнія середнього ступеня важкості – 50% та 52,3%, відповідно.

Аналіз зв'язку тривалості захворювання та інсомнії у хворих на СЧВ (табл. 3.7) показав, що зі збільшенням часу від дебюту захворювання прослідковується чітка тенденція до зменшення кількості пацієнтів без порушень сну. Так, якщо при тривалості хвороби до 4 років таких хворих було 6(18,18%), від 4 до 8 років – 5(12,2%), то більше 8 років – 0(0%) хворих. Зворотня закономірність прослідковувалась із легкою інсомнією. В групі з тривалістю захворювання до 4 років вона виявлялась у 15,15% хворих, з тривалістю 4-8 років у 19,51% випадків, більше 8 років – 31,82% осіб. Інсомнія середнього ступеню важкості виявлялась майже з однаковою частотою у всіх вікових групах. Важкі порушення сну частіше виявлялись в групі хворих зі стажем захворювання від 4 до 8 років, рідше – 18,2% осіб, в групі з тривалістю захворювання до 4 років.

В наступній частині нашого дослідження проведена оцінка інсомнії в залежності від активності запального процесу за шкалою SLEDAI (табл. 3.8). Виявилось, що зі зростанням активності запального процесу вірогідно зростає частка осіб з важкою інсомнією. Зокрема, якщо в групі хворих з SLEDAI  $\geq 20$  балів тяжка інсомнія виявлялась у 35,3% хворих, то в групі з SLEDAI  $\leq 10$  балів лише у 3,04% осіб та була в 11,6 разів нижчою.

Було оцінено, в якій мірі змінювалась важкість інсомнії в залежності від зростання пошкодження органів за SLICC/DI. З'ясовано (табл. 3.8), що із збільшенням індексу ушкодження внутрішніх органів кількість хворих без ознак інсомнії поступово зменшувалася – 20,5% (низький), 7% (середній), 0% – високий. Тобто, в групі хворих з високим індексом ушкодження всі хворі мали порушення сну різного ступеня. Зворотня тенденція спостерігається з важкою інсомнією: кількість хворих пропорційно збільшується з наростанням індексу ушкодження – 10,3%, 27,9%, 35,7% відповідно. Виявилося, що в групі

хворих з високим індексом ушкодження поширеність легкої інсомнії становила 28,5%, а сумарна частка середньотяжких і тяжких форм сягала 35,7%.

Таблиця 3.8

**Аналіз особливостей порушень сну у хворих на СЧВ за даними шкали оцінки важкості інсомнії в залежності від активності за SLEDAI та індексу ушкодження внутрішніх органів за SLICC/DI.**

Варіації ознаки	Активність за SLEDAI						SLICC/DI					
	≤10 балів, n=23		11-19 балів, n=39		≥20 балів, n=34		1 бал (низький), n=39		2-4 бали (середній), n=43		>4 балів (високий), n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Немає клінічно значимої інсомнії	3	13,04	6	15,38	2	5,88	8	20,5	3	7,0	0	0
Підпорогова інсомнія (легка)	5	21,74	10	25,64	5	14,70	8	20,5	8	18,6	4	28,6
Інсомнія середнього ступеню важкості	12	52,18	17	43,60	15	44,12	19	48,7	20	46,5	5	35,7
Важка інсомнія	3	3,04	6	15,38	12	35,3*	4	10,3	12	27,9	5	35,7
Всього	23	100	39	100	34	100	39	100	43	100	14	100

В дослідженні ми також проаналізували структуру порушень нічного сну у хворих на СЧВ та порівняли з пацієнтами контрольної групи (табл.3.9). Виявилось, що лише 7(7,3%) осіб основної групи взагалі не мали скарг на порушення сну. У здорових осіб цей показник був вірогідно вищим – 23(79,3%). Щодо спектру порушень нічного сну у хворих на СЧВ, то найчастішими були переривчастий сон – 53(55,2%) хворих та проблеми з засинанням – 25(26,0%) хворих. Раннє пробудження відмічали 11(11,5%) хворих основної групи та 3(10,3%) осіб контрольної групи. У 22(22,9%) хворих

на СЧВ поганий нічний сон негативно впливав на денну якість життя, що було помітно для оточуючих, а у кожного третього – 34(35,4%) відмічалось порушення денної активності. В групі здорових осіб проблеми з засинанням та переривчастий сон відмічали 2(6,9%), а проблема раннього пробудження відмічалася у 3(10,5%) пацієнтів.

Таблиця 3.9

**Структура порушень нічного сну у хворих на СЧВ та осіб  
контрольної групи**

Ознака	Контрольна група, n=29	Хворі на СЧВ, n=96
Проблеми з засинанням	2 (6,9%)	25 (26,0%)
Переривчастий сон	2 (6,9%)	53 (55,2%)
Раннє пробудження	3 (10,3%)	11 (11,5%)
Вплив на якість життя вдень, що помітна для оточуючих	0 (0%)	22 (22,9%)
Порушення денної активності (вдома, порушення пам'яті, настрою)	0 (0%)	34 (35,4%)
Турбують проблеми зі сном в цілому	6 (20,6%)	89 (92,7%)
Зовсім немає проблем зі сном	23 (79,3%)	7 (7,3%)

Отримані дані свідчать, що у хворих на СЧВ з високою (88,5%) частотою виявляється інсомнія, яка у більшості (66,7%) випадків має середній ступінь тяжкості, зростає зі збільшенням віку та тривалості захворювання. Зі зростанням активності запального процесу та пошкодженням органів за SLICC/DI вірогідно зростає частка осіб з важкою інсомнією.

**3.3. Стан психоемоційної сфери у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання.**

Детальний аналіз психоемоційної сфери показав, що у хворих на СЧВ має місце висока частота тривожних розладів (табл. 3.10). Зокрема, при аналізі розподілу хворих основної групи та контрольної групи в залежності від рівня особистісної тривожності (ОТ) виявлено, що серед осіб групи контролю

100,0% обстежених належать до груп з низьким та середнім рівнями тривожності, тоді як серед хворих на СЧВ осіб з низьким та середнім рівнями особистісної тривожності було 58,4%, а 41,6% обстежених мали високий рівень тривожності.

Таблиця 3.10

**Розподіл хворих на СЧВ та осіб контрольної групи за рівнями особистісної та ситуативної тривожності за шкалою С. Spilberger (у балах)**

Клінічна група по рівню тривожності	Пацієнти контрольної групи, (n=29)		Хворі на СЧВ, (n=96)	
	абс.	%	абс.	%
<b>Особистісна тривожність</b>				
Низький рівень	27	93,1	18	18,8*
Середній рівень	2	6,9	38	39,6*
Високий рівень	0	0	40	41,6*
<b>Ситуативна тривожність</b>				
Низький рівень	24	82,8	18	18,8*
Середній рівень	5	17,2	46	47,9*
Високий рівень	0	0	32	33,3

**Примітка:** 1. Знаком «\*» позначені вірогідні відмінності щодо контрольної групи. 2. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Аналіз особливостей ситуативної тривожності (СТ) у хворих на СЧВ показав, що 66,7% пацієнтів належать до групи з низьким та середнім рівнями тривожності і 33,3% виявляють ознаки високої ситуативної тривожності. Серед осіб контрольної групи не було виявлено жодної особи з високим рівнем ситуативної тривожності. Низький її рівень виявлявся у 82,8% осіб, середній – у 17,2% обстежених.

При аналізі розподілу хворих та осіб контрольної групи за виразністю депресії за опитувальником Зунга (табл. 3.11) було виявлено, що переважна більшість – 89,6% осіб контрольної групи пацієнтів не мали навіть мінімальних ознак депресії, питома вага осіб з легкою та помірною депресією дорівнювала 6,9% та 3,5%, відповідно. Що стосується осіб основної групи, то як показали результати таблиці, кожен третій пацієнт з СЧВ страждає на

депресивні розлади різного ступеня важкості. Зокрема, у 13(13,6%) хворих визначалась легка депресія, у 15(15,6%) помірна і у 3(3,1%) важка.

Таблиця 3.11

**Розподіл хворих на СЧВ та осіб контрольної групи за виразністю депресії за опитувальником Зунга (The Zung Self-Rating Depression Scale)**

Групи за виразністю депресії	Пацієнти контрольної групи, (n=29)		Хворі на СЧВ (n=96)	
	абс.	%	абс.	%
Відсутність ознак депресії	26	89,6	65	67,7*
Легка депресія	2	6,9	13	13,6
Помірна депресія	1	3,5	15	15,6*
Важка депресія	0	0	3	3,1
Всього	29	100	96	100

**Примітка:** 1. Знаком «\*» позначені вірогідні відмінності щодо контрольної групи. 2. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Захворювання на СЧВ справляє виражений вплив на когнітивні функції, які у даної когорти хворих можуть бути асоційовані з больовим синдромом, частою гіпоксією мозку і супроводжуватись зниженням пам'яті, уваги, виконавчої функції. З'ясувалось, що частка осіб із зниженою когнітивною функцією серед хворих з СЧВ була у 2,48 рази вищою, ніж серед осіб контрольної групи, 42,7% проти 17,2%, відповідно (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Розподіл хворих на СЧВ та осіб контрольної групи за оцінкою когнітивних функцій (Тест МоСА), порушенням зорової та слухової пам'яті**

Вид психопатологічних проявів	Пацієнти контрольної групи (n=29)		Хворі на СЧВ (n=96)	
	абс.	%	абс.	%
Знижена когнітивна функція (тест МоСА)	5	17,2	41	42,7*
Знижена зорова пам'ять	2	6,9	53	55,2*

Продовження таблиці 3.12

Знижена слухова пам'ять	4	13,8	35	36,5*
Всього	29	100	96	100

**Примітка:** 1. Знаком «\*» позначені вірогідні відмінності щодо контрольної групи 2. Достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Ще більші відмінності виявлені між групами при оцінці зорової та слухової пам'яті. Частка осіб зі зниженою зоровою та слуховою пам'яттю в основній групі зустрічалась у 55,2% та 36,5% хворих, в контрольній групі у 6,9 та 13,8%, відповідно (табл. 3.12).

В наступній частині дослідження (табл. 3.13) ми оцінили статеві особливості порушень психоемоційної сфери: особистісної та ситуативної тривожності, показника депресії та когнітивних функцій у хворих на СЧВ. Аналіз показав, що середнє значення показника ситуативної тривожності у хворих на СЧВ дорівнювало  $41,4 \pm 0,9$  бали, що відповідає тривожності середнього рівня. У жінок цей показник був дещо вищим –  $41,6 \pm 0,9$  бали, ніж у чоловіків –  $39,4 \pm 2,5$  балів. Що стосується показника ситуативної тривожності, то він в основній групі хворих дорівнював  $43,5 \pm 1,1$  бали, і був також вищим (на 14%) у жінок –  $43,9 \pm 1,1$  балів, ніж у чоловіків –  $38,0 \pm 3,1$  балів.

Середній показник депресії за шкалою Зунга (табл. 13) в загальній групі хворих на СЧВ дорівнював  $50,3 \pm 0,8$  балів, що незначно перевищує (на 0,3 бали) межу легких депресивних розладів. Що стосується гендерних особливостей депресивних розладів, то за цим показником жінки та чоловіки були співставні ( $50,2 \pm 0,9$  балів проти  $51,6 \pm 2,1$  балів, відповідно).

Аналіз когнітивної функції, оцінений за шкалою МоСА, показав, що середнє значення його у хворих основної групи дорівнювало  $25,7 \pm 0,3$  бали, що відповідає рівню слабких когнітивних розладів. Водночас, виявлено суттєві гендерні відмінності, зокрема, якщо у жінок показник за шкалою МоСА відповідав легким когнітивним порушенням –  $25,6 \pm 0,3$  балів, то у чоловіків

показник МОСА відповідав нормі –  $27,7 \pm 0,8$  балів. Розбіжності між групами статистично значущі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.13

**Кількісні показники виразності ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів та когнітивної функції, статеві особливості**

Вид психопатологічних проявів	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
	Усі пацієнти (n=96)	Жінки (n=89)	Чоловіки (n=7)	
Ситуативна тривожність, бали	$41,4 \pm 0,9 / 43$ (35,0–47,0)	$41,6 \pm 0,9 / 43$ (35,0–51,0)	$39,4 \pm 2,5 / 38$ (37,5–43,0)	$p > 0,05$
Особистісна тривожність, бали	$43,5 \pm 1,1 / 44$ (35,0–51,0)	$43,9 \pm 1,1 / 44$ (35,0–51,0)	$38,0 \pm 3,1 / 41$ (32,0–43,0)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	$50,3 \pm 0,8 / 48$ (45,0–56,0)	$50,2 \pm 0,9 / 47$ (45,0–56,0)	$51,6 \pm 2,1 / 49$ (47,5–55,0)	
Когнітивна функція, показник шкали МоСА, бали	$25,7 \pm 0,3 / 28$ (24,0–28,0)	$25,6 \pm 0,3 / 27$ (24,0–28,0)	$27,7 \pm 0,8^* / 28$ (24,0–29,0)	$p < 0,05$

**Примітка:** М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана,  $Q_{25}-Q_{75}$  – інтерквартильний діапазон; p – статистична статеві значущість розбіжностей, знаком «\*» позначені достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами.

В наступній частині дослідження проведено аналіз психологічних розладів в залежності від віку хворих (табл. 3.14). Дослідженням не встановлено відмінностей в значенні показника ситуативної та особистісної тривожності в залежності від віку хворих. Рівень ситуативної тривожності у всіх вікових групах відповідав середньому. Щодо особистісної тривожності, то лише в групі віком  $>45$  років вона становить  $45,9 \pm 2,8$  балів, що незначно (на 0,9 балів) перевищує межу високого рівня. В двох інших вікових групах рівень тривожності є помірним.

Що стосується аналізу депресивних розладів, то тут середня вікова група хворих виявилась дещо більш схильна до розвитку депресивних порушень. В цій віковій групі середнє значення показника Зунга дорівнювало  $51,0 \pm 1,1$  балів

і відповідало рівню легких депресивних порушень. В інших вікових групах депресивних змін за шкалою Зунга не виявлено.

Дослідженням не виявлено зв'язків порушень в когнітивній сфері зі збільшенням віку хворих. Як в найменшій віковій групі, так і в осіб старшої вікової категорії, показник за шкалою МоСА відповідав легким когнітивним порушенням.

Таблиця 3.14

**Зв'язок показників виразності ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів та когнітивної функції з віком хворих**

Вид психопатологічних проявів	Усі пацієнти (n=96)	Значення показника, М±СВ / Ме (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> )			p
		<25 років, n=10	25-44 роки, n=65	≥45 років, n=21	
Ситуативна тривожність, бали	41,4±0,9 /43 (35,0–47,0)	41,5±3,7 /46 (28,25–43,0)	41,4±1,0 /42 (36,0–46,0)	41,6±2,0 /45 (37,0–47,0)	p>0,05
Особистісна тривожність, бали	43,5±1,1 /44 (35,0–51,0)	42,3±4,7 /44,5 (26,5–53,5)	42,9±1,2 /44 (36,0–49,0)	45,9±2,8 /51 (41,0–55,0)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3±0,8 /48 (45-56)	47,6±2,3* /45,5 (45-47)	51,0±1,1 /48 (45,0-58,0)	49,5±1,4 /48 (45,0-49,0)	
Когнітивна функція, показник шкали МоСА, бали	25,7±0,3/28 (24,0-28,0)	25,5±0,8/27 (24,0-27,0)	25,9±0,4 /27 (24,0-28,0)	25,3±0,6/26 (23,0-27,0)	

**Примітка:** М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub> – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей, знаком «\*» позначені достовірні відмінності (p<0,05) між групами.

Аналіз психопатологічних реакцій (депресивні, тривожні розлади) та когнітивного функціонування в залежності від тривалості захворювання також не виявив певних закономірностей (табл. 3.15). Відмічалась лише тенденція до

зростання показників ситуативної та особистісної тривожності. Різниця останніх в групі з найбільшим терміном захворювання до найменшого дорівнювала лише 12%. Що стосується депресивних розладів, то стаж захворювання також не вплинув на виразність депресії. Когнітивна функція, визначена за опитувальником МоСА, в усіх трьох групах хворих була зниженою і відповідала помірним когнітивним змінам.

Таблиця 3.15

**Зв'язок показників виразності ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів, когнітивної функції з тривалістю захворювання**

Вид психопатологічних проявів	Усі пацієнти (n=96)	Значення показника, М±СВ / Ме (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> )			р
		≤4 роки, n=33	5-7 років, n=41	≥8 років, n=22	
Ситуативна тривожність, бали	41,4±0,9/43 (35,0–47,0)	39,6±1,6/42 (32,0–46,0)	41,9±1,3/44 (36,0–46,0)	43,3±1,5/44 (39,5–47,0)	р>0,05
Особистісна тривожність, бали	43,5±1,1/44 (35,0–51,0)	41,2±2,0/43 (32,0–47,0)	44,2±1,6/44(41,0–50,0)	45,8±2,1/50,5 (43,25–52,0)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3±0,8/48 (45-56)	49,5±1,3/48(44,0-52,0)	51,0±1,3/48(45,0-58,0)	50,1±1,9/47(44,25-57,0)	
Когнітивна функція, показник шкали МоСА, бали	25,7±0,3/28 (24,0-28,0)	26,4±0,5/27(25,0-28,0)	25,4±0,5/27(24,0-28,0)	25,3±0,6/27(23,0-27,0)	

**Примітка:** М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub> – інтерквартильний діапазон; р – статистична значущість розбіжностей.

Натомість, несприятливі зміни у психоемоційній сфері асоціювались з активністю захворювання, оціненою за шкалою SLEDAI (табл. 3.16). Так, показники особистісної та ситуативної тривожності групі з активністю за

SLEDAI $\leq$ 10 балів дорівнювали 38,8 $\pm$ 1,6 та 39,6 $\pm$ 1,8 балів, а при активності за SLEDAI  $\geq$ 20 балів – 44,0 $\pm$ 1,4 та 46,0 $\pm$ 1,7 балів, або були вищими на 13-16%, відповідно ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3.16

**Зв'язок показників виразності ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів, когнітивної функції з активністю захворювання за SLEDAI**

Вид психопатологічних проявів	Усі пацієнти (n=96)	Значення показника, М $\pm$ СВ / Ме (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> )			p
		$\leq$ 10 балів, n=23	11-19 балів, n=39	$\geq$ 20 балів, n=34	
Ситуативна тривожність, бали	41,4 $\pm$ 0,9/43 (35,0–47,0)	38,8 $\pm$ 1,6/41 (31,5–43,5)	40,7 $\pm$ 1,5/42 (33,0–47,5)	44,0 $\pm$ 1,4* /45,5 (39,25–48,0)	p<0,05
Особистісна тривожність, бали	43,5 $\pm$ 1,1/44 (35,0–51,0)	39,6 $\pm$ 1,8/43 (30,0–44,0)	43,7 $\pm$ 1,9/44 (34,5–52,0)	46,0 $\pm$ 1,7* /49,5 (42,0–52,0)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	50,3 $\pm$ 0,8/48 (45–56)	47,4 $\pm$ 1,2/48 (45,0–48,0)	49,3 $\pm$ 1,1/47 (44,5–54,0)	53,4 $\pm$ 1,7*/49 (45,25–62,0)	
Когнітивна функція, показник шкали МоСА, бали	25,7 $\pm$ 0,3/28 (24,0–28,0)	27,2 $\pm$ 0,5/28 (27,0–28,0)	25,9 $\pm$ 0,4/27 (24,0–28,0)	24,5 $\pm$ 0,6*/25 (22,25–27,0)	

**Примітка:** М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub> – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей, знаком «\*» позначені достовірні відмінності ( $p<0,05$ ) між групами стосовно групи з активністю  $\leq$ 10 б.

Депресивні прояви також мали тісну асоціацію з активністю захворювання. В групі з активністю  $\leq$ 10 балів середній показник склав 47,4 $\pm$ 1,2 балів, що відповідає відсутності ознак депресії, а в групі з активністю за SLEDAI  $\geq$ 20 балів цей показник становить 53,4 $\pm$ 1,7 балів, що відповідає легким депресивним порушенням. Подібні закономірності виявлені і при аналізі когнітивних розладів. Так, якщо у пацієнтів з мінімальною активністю

показник за шкалою MoCA відповідав нормі –  $27,2 \pm 0,5$  балів, то у пацієнтів з високою активністю показник MoCA відповідав ознакам когнітивних порушень –  $24,5 \pm 0,6$  балів. Розбіжності між групами статистично значущі ( $p < 0,05$ ).

І нарешті, в заключній частині дослідження ми проаналізували, чи має місце негативний вплив на психоемоційну сферу індекс ушкодження внутрішніх органів за SLICC/DI. Виявилось, що група хворих з високим ( $>4$  балів) ушкодженням внутрішніх органів (табл. 3.17) характеризувалась суттєво більшою виразністю тривожних розладів та когнітивних порушень, ніж група хворих з низьким ушкодженням внутрішніх органів.

Таблиця 3. 17

**Зв'язок показників виразності ситуативної та особистісної тривожності, депресивних розладів, когнітивної функції з пошкодженням органів за SLICC/DI**

Вид психопатологічних проявів	Усі пацієнти (n=96)	Значення показника, $M \pm CB$ / $Me (Q_{25}-Q_{75})$			p
		1 бал (низький), n=39	2-4 бали (середній), n=43	$>4$ балів (високий), n=14	
Ситуативна тривожність, бали	$41,4 \pm 0,9/43$ (35,0–47,0)	$40,7 \pm 1,4/42$ (35,0–45,5)	$41,0 \pm 1,4/43$ (33,0–47,5)	$44,8 \pm 1,3^*$ $/45,5$ (43,25–46,0)	$p < 0,05$
Особистісна тривожність, бали	$43,5 \pm 1,1/44$ (35,0–51,0)	$41,9 \pm 1,5/43$ (35,0–48,0)	$43,0 \pm 1,9/44$ (32,0–51,5)	$49,5 \pm 1,5^*$ $/50$ (44,5–53,5)	
Показник депресії за шкалою Зунга, бали	$50,3 \pm 0,8/48$ (45–56)	$49,1 \pm 1,2/47$ (44,5–48,0)	$50,9 \pm 1,3/47$ (45,0–55,0)	$52,0 \pm 2,6/57$ (48–63,75)	$p > 0,05$
Когнітивна функція, показник шкали MoCA, бали	$25,7 \pm 0,3/28$ (24,0–28,0)	$26,8 \pm 0,4/28$ (26,5–28,0)	$25,3 \pm 0,5^*/27$ (23,0–27,0)	$23,9 \pm 0,7^*/24$ (22–25,75)	$p < 0,05$

**Примітка:** M – середнє значення, CB – стандартне відхилення, Me – медіана,  $Q_{25}-Q_{75}$  – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість

розбіжностей, знаком «\*» позначені достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами стосовно групи з пошкодженням 1б.

Зокрема, в групі з низьким індексом ушкодження середнє значення показника ситуативної тривожності склало  $40,7 \pm 1,4$  балів, що відповідало тривозі помірного ступеня важкості, тоді як у хворих з високим індексом ушкодження середнє значення показника ситуативної тривожності склало  $44,8 \pm 1,3$  балів, і наблизилось до межі високого рівня тривожності. Аналогічні закономірності були виявлені при аналізі показника особистісної тривоги. Когнітивна функція в групі хворих з високим ушкодженням внутрішніх органів відповідала рівню слабких когнітивних порушень і була на 12% гіршою, ніж в групі з низьким індексом ушкодження ( $p < 0,05$ ). Депресивні розлади також мали тенденцію до зростання по мірі збільшення індексу ушкодження внутрішніх органів.

Отже, підсумовуючи вище наведені результати можна констатувати, що у хворих на СЧВ з високою частотою зустрічаються порушення в психоемоційній сфері, що очевидно є невід'ємною складовою цілісної клінічної картини захворювання.

Таким чином, наведені в цьому розділі результати досліджень свідчать, що у хворих на СЧВ має місце висока частота ураження центральної (69,8%) та периферичної (36,5%) нервової системи. Серед уражень ЦНС переважають когнітивна дисфункція (42,7%), тривожні розлади (41,6%), головний біль (36%) та депресивні розлади (32,3%), а серед уражень периферичної нервової системи – полінейропатія (30,2%). Спектр нейропсихічних порушень у хворих на СЧВ був також представлений судомними розладами (2,08%), ішемічним інсультом (3,1%), ТІА (6,2%), мієлопатією (4,16%), асептичним менінгітом (1,04%), мононейропатією (4,2%), с-м Гійєна-Барре (2,1%).

Порушення сну різного ступеня важкості виявлялись у 88,54% хворих на СЧВ. В структурі цих порушень переважають переривчастий сон (55,2%), порушення денної активності (35,4%), проблеми з засинанням (26%), погіршення денної якості життя (22,9%), раннє пробудження (11,5%).

Порушення в психоемоційній сфері, зокрема, депресивні та тривожні прояви, а також когнітивна дисфункція різного ступеня виразності виявляються у 81,2%, 32,3% та 42,7% – відповідно, хворих на СЧВ. Найчастіше вони представлені високим (41,6-33,3%) та середнім (39,6-47,9%) рівнем особистісної та ситуативної тривожності, легкими (13,6%) та помірними (15,6%) депресивними проявами та слабкими когнітивними розладами.

Зареєстровано статеві відмінності в частоті нейропсихічних порушень. У осіб жіночої статі частіше, ніж у чоловіків, зустрічаються головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні розлади, мієлопатія, у чоловіків – ішемічний інсульт, ТІА, депресивні розлади та полінейропатія. Всі чоловіки з СЧВ мали порушення сну різного ступеня тяжкості, а серед жінок лише 12,4% не мали порушень сну, водночас важка інсомнія у жінок виявлялась частіше, ніж у чоловіків – в 22,47% та 14,29% відповідно.

Спектр неврологічних порушень не виявляв зв'язку з віком хворих. Водночас частота виявлення головного болю, тривожних розладів, когнітивної дисфункції, полінейропатії зростала пропорційно збільшенню тривалості захворювання. Зі зростанням віку в рази збільшувалась кількість хворих з важкою інсомнією. Зокрема, якщо у віці до 25 років хворих з важкою інсомнією було 10%, в групі від 25 до 45 років – 20%, то старше 45 років – 33,3% осіб. Зі збільшенням тривалості захворювання частка хворих без порушень сну достовірно зменшувалась, а на ранніх етапах розвитку захворювання порушення сну діагностувались доволі рідко.

Водночас виявлені тривожно-депресивні розлади та когнітивна дисфункція не мали помітних асоціативних взаємозв'язків з віком, статтю та тривалістю захворювання, однак зростали в осіб з високою активністю захворювання за SLEDAI та більшим індексом ушкодження SLICC/DI. Саме у осіб з високим SLEDAI та SLICC/DI у порівнянні з пацієнтами, які мають низьку активність захворювання та мінімальні органи ураження, на 13-16% частіше виявлявся важкий рівень ситуативної та особистісної тривоги,

вірогідно (на 12%) вищим виявився показник депресії за шкалою Зунга та на 12% глибша когнітивна дисфункція за шкалою МОСА.

Встановлено значущу кореляційну залежність між частотою виникнення нейропсихіатричних порушень (зокрема когнітивного дефіциту, тривожно-депресивних станів та розладів сну) і значеннями індексів SLICC/DI і SLEDAI. Це свідчить про кумулятивний вплив активності системного запалення на стан нервової системи.

Отже, висока частота уражень центральної та периферичної нервової системи, зокрема психопатологічних порушень (депресивних розладів легкого та середнього ступеня, тривожності високого та середнього рівнів, когнітивного дефіциту) є патогенетично детермінованою ланкою СЧВ як важкого інвалідизуючого захворювання, що підтримується персистувальним системним запальним процесом.

### **Висновки до розділу**

Ураження центральної нервової системи виявляються у 69,8%, периферичної – у 36,5% хворих. Серед уражень ЦНС переважають когнітивна дисфункція (42,7%), тривожні розлади (41,6%), головний біль (36%) та депресивні розлади (32,3%), а серед уражень периферичної нервової системи – полінейропатія (30,2%). Спектр нейропсихічних порушень у хворих на СЧВ був також представлений судомними розладами (2,08%), ішемічним інсультом (3,1%), ТІА (6,2%), мієлопатією (4,16%), асептичним менінгітом (1,04%), мононейропатією (4,2%), с-м Гійєна-Барре (2,1%).

Зареєстровано статеві відмінності в частоті нейропсихічних порушень. У осіб жіночої статі частіше виявлявся головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні розлади, мієлопатія, у чоловіків – ішемічний інсульт, ТІА, депресивні розлади та полінейропатія. Спектр неврологічних порушень не виявляв залежності від віку хворих, проте частота виявлення цефалгічного синдрому, тривожних розладів, когнітивної дисфункції, полінейропатії зростала пропорційно збільшенню тривалості захворювання.

Нейропсихіатричні маніфестації (головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні та депресивні розлади, полінейропатія) достовірно асоціюються з індексом пошкодження SLICC/DI та активністю захворювання за SLEDAI.

Порушення в психоемоційній сфері, зокрема, депресивні та тривожні прояви, а також когнітивна дисфункція різного ступеня виразності виявляються у 81,2%, 32,3% та 42,7% – відповідно, хворих на СЧВ. Найчастіше вони представлені високим (41,6-33,3%) та середнім (39,6-47,9%) рівнем особистісної та ситуативної тривожності, легкими (13,6%) та помірними (15,6%) депресивними проявами та слабкими когнітивними розладами.

Саме серед осіб з високим SLEDAI та SLICC/DI, порівняно з хворими з низькою активністю та органними ураженнями, на 13-16% частіше виявлялись особи з високим рівнем ситуативної та особистісної тривожності; вірогідно (на 12%) вищим виявився показник депресії за шкалою Зунга та на 12% – глибша когнітивна дисфункція за шкалою МОСА.

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях:**  
[204, 245, 246, 247, 248, 249]

**РОЗДІЛ 4**

**РІВНІ ЕНДОГЛІНУ ТА МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО  
ФАКТОРА У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК:  
ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА  
ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ**

Рівні BDNF та ендогліну останніми роками розглядаються як найбільш перспективні чинники прогнозування уражень центральної та периферичної нервової системи. Експериментальні дослідження засвідчили важливу роль останнього в регуляції неоваскуляризації ішемізованого головного мозку та забезпеченні виживання нейронів [228]. Нещодавно було показано, що високий S-ендоглін є біомаркером тяжкого ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку у пацієнтів з інсультом [82]. За іншими даними, у пацієнтів з церебральним вазоспазмом, інфарктом мозку та церебральною ішемією реєструвалось зниження рівня ендогліну в сироватці крові [58]. Отже, закономірності ендогенної продукції S-ендогліну залишаються недостатньо вивченими, а результати нечисленних сучасних досліджень мають суперечливий характер.

Щодо BDNF, то встановлено, що його дефіцит знижує пластичність нейронів і веде до порушень когнітивних функцій [10, 72]. За даними Zheng та співавт. (2017) [233] і Wang та співавт. (2021) [219], нейропсихіатричні прояви при СЧВ корелюють з сироватковим рівнем BDNF. Водночас у низці інших праць повідомляється про підвищення вмісту цього нейротрофіну та заперечується його зв'язок із когнітивним дефіцитом у даної категорії хворих [99].

Виходячи з вище викладеного, нами були вивчені рівнів ендогліну та BDNF в сироватці крові хворих на СЧВ, оцінено їх зв'язок з перебігом захворювання та визначено наявність асоціативних зв'язків з психоневрологічними порушеннями.

#### 4.1 Клініко-діагностичне значення ендогліну у хворих на системний червоний вовчак.

Встановлено, що у осіб групи контролю рівні ендогліну коливались в діапазоні 1,14-2,56 нг/мл (95% ДІ) із медіаною 1,86 нг/мл та IQR [1,44; 2,15] нг/мл. У той же час, у хворих на СЧВ рівень ендогліну коливався в діапазоні 1,58-6,53 (95% ДІ) із медіаною 3,28 нг/мл та IQR [2,55; 4,24] нг/мл, відповідно. За середніми величинами рівень ендогліну у хворих на СЧВ був вищим на 90,4% ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою контролю (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

#### Рівень ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ та осіб групи контролю

Група	Рівень ендогліну, нг/мл							
	$M \pm \sigma$	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	1,87±0,52	1,86	1,14	1,33	1,44	2,15	2,49	2,56
Хворі на СЧВ, n=96	3,56±1,47*	3,28	1,58	1,94	2,55	4,24	5,21	6,35
у тому числі залежно від статі хворих на СЧВ								
Чоловіки, n=7	4,17±2,01*	3,54	2,74	2,91	3,26	3,91	5,98	7,27
Жінки, n=89	3,46±1,41*	3,24	1,57	1,82	2,48	4,23	5,19	5,85
у тому числі залежно від віку хворих на СЧВ								
< 25 років, n=10	3,47±1,01*	3,71	1,99	2,39	2,85	4,24	4,46	4,52
25-44 років, n=65	3,42±1,43*	3,18	1,56	1,81	2,48	3,87	5,35	6,17
≥ 45 років, n=21	4,03±1,72*	3,58	2,34	2,44	3,15	4,59	5,21	7,64

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

Аналіз рівня ендогліну у хворих на СЧВ не виявив статистично значущих інтрагрупових статевих та вікових відмінностей. Однак, у порівнянні з групою контролю у чоловіків з СЧВ підвищення рівня ендогліну виявилось більшим (123%,  $p < 0,001$ ), а у жінок з СЧВ – меншим (на 85%,  $p < 0,001$ ), відповідно. Також, у пацієнтів старших 45 років виявлялись дещо вищі рівні ендогліну, ніж у пацієнтів віком до 45 років, адже збільшення показника відносно контролю склало 116% та 82,8% ( $p < 0,001$ ), відповідно.

На наступному етапі було проведено ранжирування сироваткового рівня ендогліну, відповідно до якого загальна група хворих на СЧВ була розподілена на 4 підгрупи: 1-й кuartиль ( $Q_1$ ) включав 24 особи рівнем ендогліну  $< 2,55$  нг/мл; 2-й кuartиль ( $Q_2$ ) – 25 осіб з рівнем ендогліну 2,55-3,28 нг/мл; 3-й кuartиль ( $Q_3$ ) – 23 особи з показником 3,29 – 4,24 нг/мл; 4-й кuartиль ( $Q_4$ ) – 24 особи з показником  $> 4,24$  нг/мл. У таблиці 4.2 наведено клініко-демографічні параметри груп хворих залежно від кuartильного розподілу рівня ендогліну в сироватці крові.

Аналіз статевого розподілу не виявив статистично значущих відмінностей за частками пацієнтів чоловічої та жіночої статі між групами  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  та  $Q_4$  ( $p > 0,05$ ). Кuartильний розподіл засвідчив слабку тенденцію до зростання середнього віку пацієнтів та частки осіб старших 45 років від 1-го до 4-го кuartиля, однак міжгрупові відмінності не сягали межі вірогідності.

Встановлено, що від 1-го до 4-го кuartиля спостерігалась тенденція до зростання середньої тривалості захворювання: в групі  $Q_4$  (із рівнем ендогліну вище 4,24 нг/мл) цей показник був статистично значуще вищим (на 59,6%,  $p < 0,05$ ), ніж в групі  $Q_1$  (із рівнем ендогліну менше 2,55 нг/мл). Також в групах  $Q_3$  та  $Q_4$  середня тривалість терапії DMARD виявилась статистично значуще вищою, ніж в групах  $Q_1$  (на 44,2% та 43,5%,  $p < 0,05$ ) та  $Q_2$  (на 39,6% та 38,9%,  $p < 0,05$ ), відповідно. Аналіз частоти застосування ГК та середньодобової дози (за преднізолоном) у хворих на СЧВ не виявив статистично значущих міжгрупових відмінностей залежно від рівня ендогліну.

Таблиця 4.2

**Клініко-демографічні параметри залежно від кuartильного розподілу рівня ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ (n=96)**

Показники		Розподіл хворих за рівнем ендогліну (нг/мл)			
		<2,55	2,55-3,27	3,29-4,24	>4,24
		Q <sub>1</sub> (n=24)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=23)	Q <sub>4</sub> (n=24)
Жінки	n (%)	24 (100%)	23 (92%)	20 (87%)	22 (92%)
Чоловіки	n (%)	0 (0,0%)	2 (8 %)	3 (13 %)	2 (8%)
Вік, роки	M±σ	36,3±8,63	35,7±8,87	39,1±8,27	38,8±10,2
Частка пацієнтів віком ≥45 років	n (%)	4 (16,7%)	4 (16%)	6 (26,1%)	7 (29,2%)
Тривалість хвороби, роки	M±σ	3,42±1,95	4,00±3,64	4,96±2,79	5,46±3,60*
Тривалість терапії DMARD, роки	M±σ	2,71±1,30	2,80±1,32	3,91±2,02*#	3,89±1,70*#
Застосування ГК	n (%)	17 (70,8%)	20 (80%)	20 (87%)	19 (79,2%)
Добова доза ГК (преднізолон), мг	M±σ	9,17±4,29	12,4±8,38	10,8±4,67	12,5±7,50

**Примітка:** 1. \* – p<0,05 відносно Q<sub>1</sub>;

2. # – p<0,05 відносно Q<sub>2</sub>.

Аналіз показників активності захворювання залежно від рівня ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ (табл. 4.3) не виявив значущих відмінностей за ШОЕ та рівнем С-реактивного протеїну (СРП). При цьому, спостерігалось статистично значуще зростання рівнів прозапальних цитокінів від 1-го до 4-го кuartилу: в групах Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> рівень TNFα був вищим на 52,7; 28,4 та 36,4% (p<0,05), а IL-1β – на 26,0; 19,1 та 29,3% (p<0,05) порівняно з групою Q<sub>1</sub>.

Таблиця 4.3

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

Показники		Розподіл хворих за рівнем ендогліну (нг/мл)			
		<2,55	2,55-3,28	3,29-4,24	>4,24
		Q <sub>1</sub> (n=24)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=23)	Q <sub>4</sub> (n=24)
ШОЕ, мм/год	M±σ	21,8±11,1	24,6±14,9	23,4±10,0	23,1±13,5
СРП, мг/л	M±σ	10,0±5,78	11,5±9,15	9,13±4,38	10,0±4,57
TNFα, пг/мл	M±σ	96,2±41,2	146,9±96,3*	123,6±45,5*	131,3±7,11*
IL-1β, пг/мл	M±σ	18,8±6,08	23,7±8,63*	22,4±5,93*	24,3±10,8*
IL-6, пг/мл	M±σ	12,0±4,33	15,7±6,95*	13,6±4,45	15,1±7,50
DI-1, бали	M±σ	5,75±0,90	5,92±1,26	6,35±1,07*	6,59±1,37*
SLAM-1, бали	M±σ	6,50±1,82	6,32±2,06	7,26±2,65	8,24±2,88 <sup>#</sup>
SLEDAI, бали	M±σ	13,9±6,24	16,8±7,43	17,2±7,45	18,7±8,17*
SLEDAI > 10 балів	n (%)	16 (66,7%)	19 (76%)	19 (82,6%)	20 (83,3%)

**Примітка:** 1. \* – p<0,05 відносно Q<sub>1</sub>;

2. # – p<0,05 відносно Q<sub>2</sub>.

Аналогічна, але менш виразна, тенденція спостерігалась і щодо до зростання рівня IL-6 від кватиллю Q<sub>1</sub> до кватиллю Q<sub>4</sub>. Аналіз інтегральних клініко-лабораторних показників активності СЧВ показав, що збільшення важності захворювання супроводжувалось зростанням рівня ендогліну в сироватці крові. Так, в групі Q<sub>4</sub> індекси DI-1, SLAM-1 та SLEDAI були достовірно вищими (на 14,6; 26,8 та 34,5%, p<0,05), ніж в групі Q<sub>1</sub>. Крім того, в групі Q<sub>4</sub> виявлялась найбільша частка пацієнтів з високою активністю захворювання та індексом SLEDAI > 10 балів. Отже, підвищення рівня ендогліну в сироватці крові асоціювалось зі зростанням активності запального процесу.

Кореляційний аналіз підтвердив зазначені вище закономірності (табл. 4.4): у хворих на СЧВ виявлено статистично значущі прямі зв'язки між сироватковим рівнем ендогліну та рівнем прозапальних цитокінів, індексами SLAM-1 і SLEDAI.

Таблиця 4.4

**Коефіцієнти кореляції показників активності захворювання з сироватковим рівнем ендогліну у хворих на СЧВ (n=96)**

Показник	Коефіцієнти кореляції Пірсона, r					
	TNF $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6	DI-1	SLAM-1	SLEDAI
Ендоглін	0,322	0,239	0,261	0,196	0,266	0,281
p	0,001	0,019	0,010	0,056	0,009	0,006

На наступному етапі була проаналізована частота коморбідних станів у хворих на СЧВ залежно від рівня ендогліну (табл. 4.5). Встановлено, що серед пацієнтів з рівнем ендогліну вище 2,55 нг/мл частіше зустрічаються особи з ймовірним (некритеріальним) АФС: частка таких хворих в групах Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> була вищою в 7,62; 6,21 та 8,93 рази (p<0,05), ніж в групі Q<sub>1</sub>. Більш того, практично у всіх пацієнтів з верифікованим АФС рівень ендогліну був вищим 4,24 нг/мл і їх частка в групі Q<sub>4</sub> сягала 50 %. У той же час, в групах Q<sub>1</sub> та Q<sub>2</sub> пацієнтів з АФС взагалі не було. Серед пацієнтів з рівнем ендогліну >4,24 нг/мл частка осіб з ураженням серця, судин, легень та нирок була дещо вищою, ніж серед осіб з рівнем ендогліну <2,55 нг/мл, але ці відмінності не сягали межі достовірності. При цьому, від 1-го до 4-го квартилю виявлялось чітке зростання частки пацієнтів з ураженням нервової системи. Серед пацієнтів з рівнем ендогліну вищим за 3,29 нг/мл (Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub>) частка осіб з ураженням периферійної нервової системи перевищувала 50% і була вищою в 2,99-3,38 рази (p<0,05), ніж серед пацієнтів з рівнем ендогліну менше 2,55 нг/мл. Також, в групах Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> частки пацієнтів з ураженням ЦНС були вищими в 2,32; 2,98 та 3,28 рази порівняно з групою Q<sub>1</sub> (p<0,05-0,001, відповідно), при цьому в групах Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> превалювали пацієнти з ЦВЗ.

Таблиця 4.5

**Частота коморбідних станів залежно від кватильного розподілу рівня  
ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ (n=96)**

Показники		Розподіл хворих за рівнем ендогліну (нг/мл)			
		<2,55	2,55-3,28	3,29-4,24	>4,24
		Q <sub>1</sub> (n=24)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=23)	Q <sub>4</sub> (n=24)
АФС (ймовірний)	n (%)	1 (4,2%)	8 (32%)*	6 (26,1%)*	9 (37,5%)**
АФС	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	12 (50,0%)*#§
Ураження серця	n (%)	3 (12,5%)	6 (24%)	8 (34,8%)	7 (29,2%)
Ураження судин	n (%)	17 (70,8%)	15 (60%)	17 (73,9%)	19 (79,2%)
Ураження легень	n (%)	4 (16,7%)	4 (16%)	9 (39,1%)	7 (29,2%)
Ураження нирок	n (%)	2 (8,3%)	6 (24%)	3 (13 %)	2 (8,3%)
Ураження периферичної нервової системи	n (%)	4 (16,7%)	6 (24%)	13 (56,5%)*#	12 (50,0%)*#
Ураження ЦНС	n (%)	7 (29,2%)	17 (68%)*	20 (87%)**	23 (95,8%)*#
у т.ч. ЦВЗ	n (%)	0 (0,0%)	4 (16%)*	12 (52,2%)*	19 (79,2%)*#

**Примітка:** 1. \* –  $p < 0,05$  (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ) відносно Q<sub>1</sub>;

2. # –  $p < 0,05$  відносно Q<sub>2</sub>;

3. § –  $p < 0,05$  відносно Q<sub>3</sub>.

Аналіз показників психічного здоров'я хворих на СЧВ залежно від кватильного розподілу рівня ендогліну засвідчив наступні закономірності (табл. 4.6): практично усі досліджувані показники ментального здоров'я пацієнтів суттєво погіршувались від 1-го до 4-го кватилію. Так, в групі Q<sub>4</sub> частка пацієнтів з верифікованою тривожністю (за шкалою Спілберга), депресивними розладами (за шкалою Зунга) та когнітивною дисфункцією була статистично значуще вищою в 2,4; 5,52 та 2,74 рази ( $p < 0,05$ ), ніж в групі Q<sub>1</sub>.

Таблиця 4.6

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

Показники		Розподіл хворих за рівнем ендогліну (нг/мл)			
		<2,55	2,55-3,28	3,29-4,24	>4,24
		Q <sub>1</sub> (n=24)	Q <sub>2</sub> (n=25)	Q <sub>3</sub> (n=23)	Q <sub>4</sub> (n=24)
Розлади пам'яті	n (%)	11 (45,8%)	20 (80%)	16 (69,6%)	12 (50,0%)
Шкала Спілбергера, бали	M±σ	38,6±10,9	43,1±9,26	43,7±7,40*	43,5±6,19*
Тривожність	n (%)	5 (20,8%)	11 (44%)	13 (56,5%)*	12 (50,0%)*
Шкала депресії Зунга, бали	M±σ	46,3±5,31	52,2±9,53*	49,8±6,41*	52,1±9,59*
Частота депресії	n (%)	2 (8,3%)	9 (36%)*	8 (34,8%)*	11 (45,8%)**
Когнітивна функція, бали	M±σ	26,8±2,28	24,6±3,55*	24,8±3,38*	24,2±4,00*
Частота когнітивних розладів	n (%)	4 (16,7%)	15 (60%)**	12 (52,2%)**	11 (45,8%)*
Інсомнія	M±σ	13,9±6,10	17,8±6,41*	17,8±4,66*	18,1±5,31*
Частота інсомнії	n (%)	15 (62,5%)	21 (84%)	18 (78,3%)	19 (79,2%)

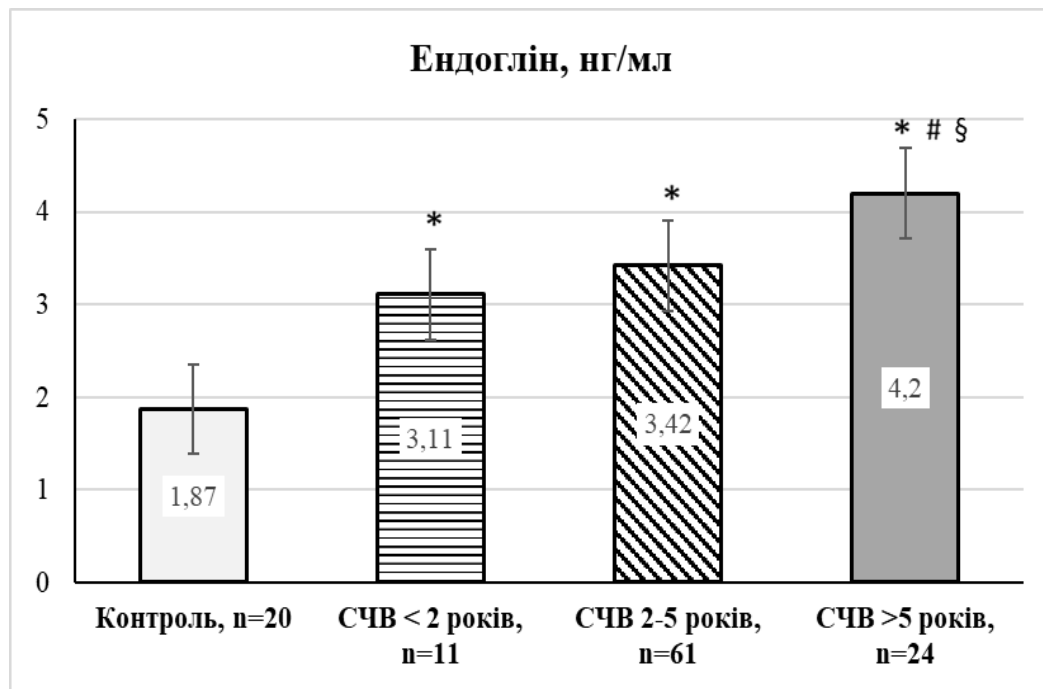
**Примітка:** 1. \* – p<0,05 (\*\* – p<0,01) відносно Q<sub>1</sub>;

2. відмінності між Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> – статистично незначущі (p>0,05).

Слід відзначити, що в усіх кватильних групах реєструвалась висока частота розладів пам'яті та розладів сну (без статистично значущих міжгрупових відмінностей). При цьому, у пацієнтів в групах Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> виявлялись достовірно вищі показники інсомнії (28,1 та 30,2%, p<0,05), ніж в групі Q<sub>1</sub>. Таким чином, підвищення рівня ендогліну в сироватці крові асоціювалось з погіршенням показників психічного здоров'я пацієнтів з СЧВ.

Оскільки при кватильному аналізі були виявлені певні закономірності, то ми вважали за доцільне оцінити середні рівні ендогліну у пацієнтів з СЧВ залежно від окремих клінічних параметрів. Тому далі було проаналізовано

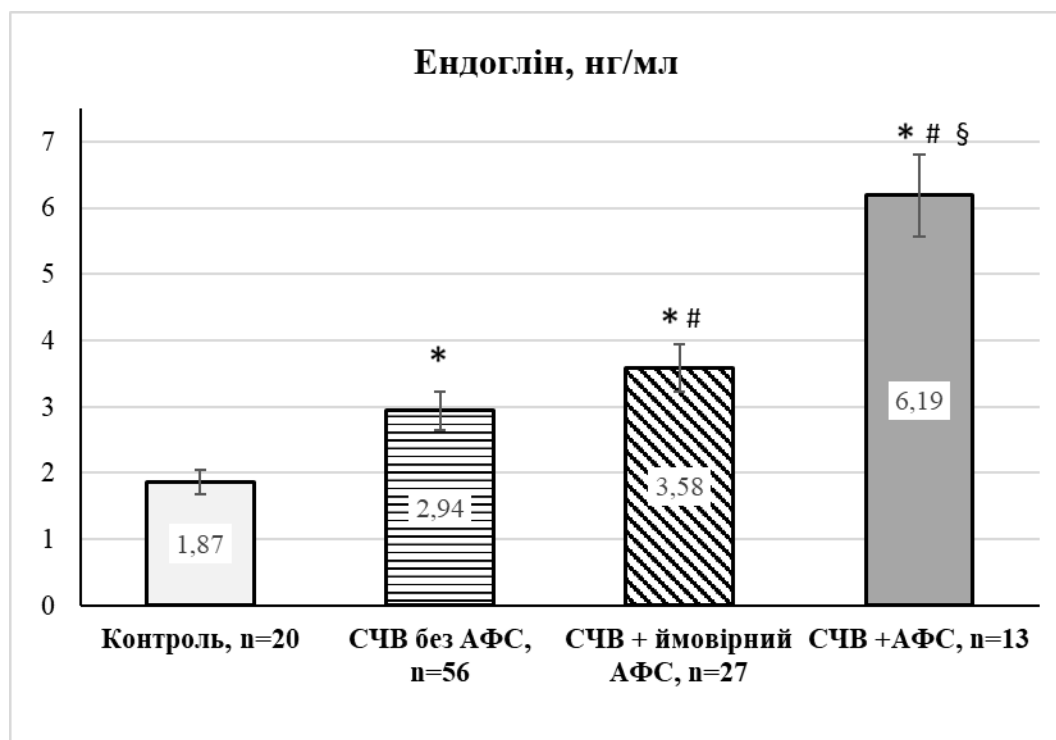
зміни рівня ендогліну у хворих на СЧВ залежно від тривалості захворювання (рис. 4.1). У пацієнтів з тривалістю СЧВ менше 2-х років рівень ендогліну становив  $3,11 \pm 1,18$  нг/мл, що було вищим на 66,3% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. У хворих з тривалістю СЧВ 2-5 років рівень ендогліну становив  $3,42 \pm 1,60$  нг/мл і перевищував контроль на 82,9% ( $p < 0,001$ ), при цьому статистично значущих відмінностей порівняно з групою «СЧВ < 2 років» не було. У пацієнтів з тривалістю СЧВ більше 5 років рівень ендогліну становив  $4,20 \pm 1,58$  нг/мл і був вищим на 124,6% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем, а також вищим на 35,0% та 22,8% ( $p < 0,05$ ), ніж в групах «СЧВ < 2 років» та «СЧВ 2-5 років». Таким чином, підтвердилась тенденція до зростання рівня ендогліну у хворих на СЧВ зі збільшенням тривалості захворювання.



**Рис. 4.1** Рівень ендогліну в сироватці хворих на СЧВ з різною тривалістю захворювання ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка:** \* –  $p < 0,001$  відносно контролю; # –  $p < 0,05$  відносно групи «СЧВ 2-5 років»; § –  $p < 0,05$  відносно групи «СЧВ > 5 років».

Аналіз рівня ендогліну у хворих на СЧВ залежно від наявності АФС виявив більш виразні міжгрупові відмінності (рис. 4.2). Встановлено, що у хворих на СЧВ без АФС рівень ендогліну становив  $2,94 \pm 0,93$  нг/мл, що було вищим на 57,2 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. У хворих з ймовірним

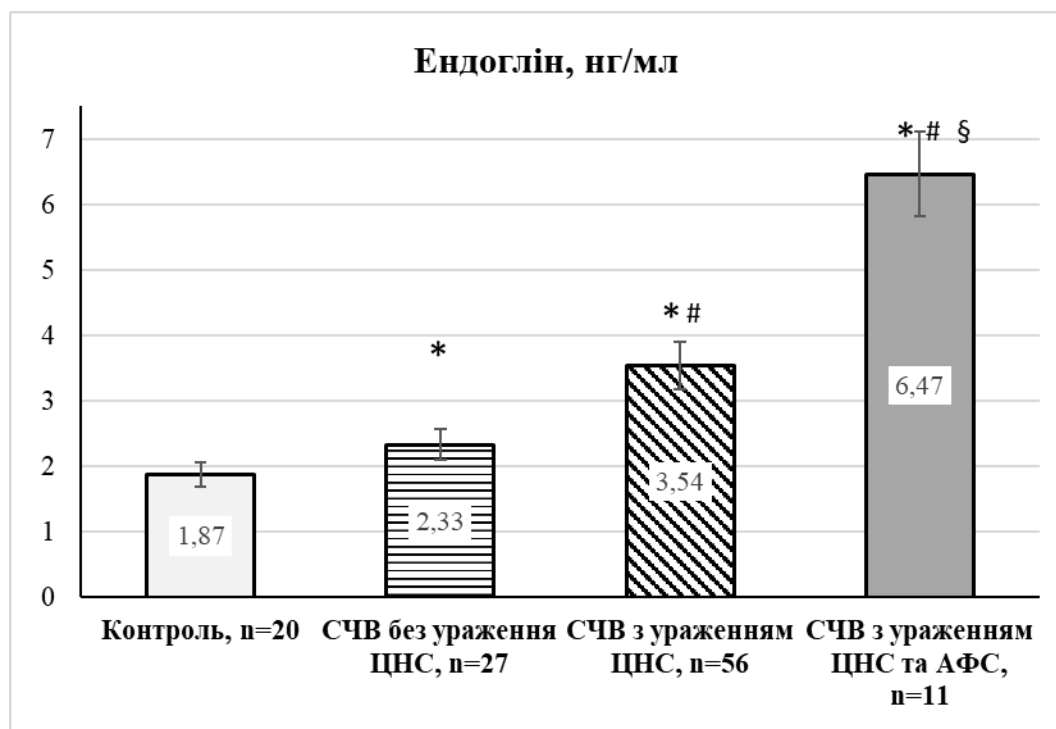
(некритеріальним) АФС рівень ендогліну становив  $3,58 \pm 0,91$  нг/мл, що було на 91,4% ( $p < 0,001$ ) вищим ніж в контролі і на 21,8% ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж в групі «СЧВ без АФС». У хворих на СЧВ з підтвердженим АФС рівень ендогліну становив  $6,19 \pm 1,24$  нг/мл, що перевищувало показники групах «СЧВ без АФС» та «СЧВ з ймовірним АФС» на 110% ( $p < 0,001$ ) та 72,9% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Таким чином, у хворих на СЧВ з клінічно та лабораторно підтвердженим АФС виявлялись найвищі рівні ендогліну в сироватці крові.



**Рис. 4.2** Рівень ендогліну в сироватці хворих на СЧВ залежно від наявності АФС ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка:** \* –  $p < 0,001$  відносно контролю; # –  $p < 0,05$  відносно групи «СЧВ без АФС»; § –  $p < 0,05$  відносно групи «СЧВ + ймовірний АФС».

Аналіз рівня ендогліну у хворих на СЧВ залежно від наявності ураження ЦНС виявив наступні закономірності (рис. 4.3). Так, у хворих на СЧВ без ураження ЦНС рівень ендогліну становив  $2,33 \pm 0,73$  нг/мл, що перевищувало показник в контрольній групі лише на 24,6% ( $p < 0,05$ ). Однак, у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС рівень ендогліну був статистично значуще вищим, ніж в

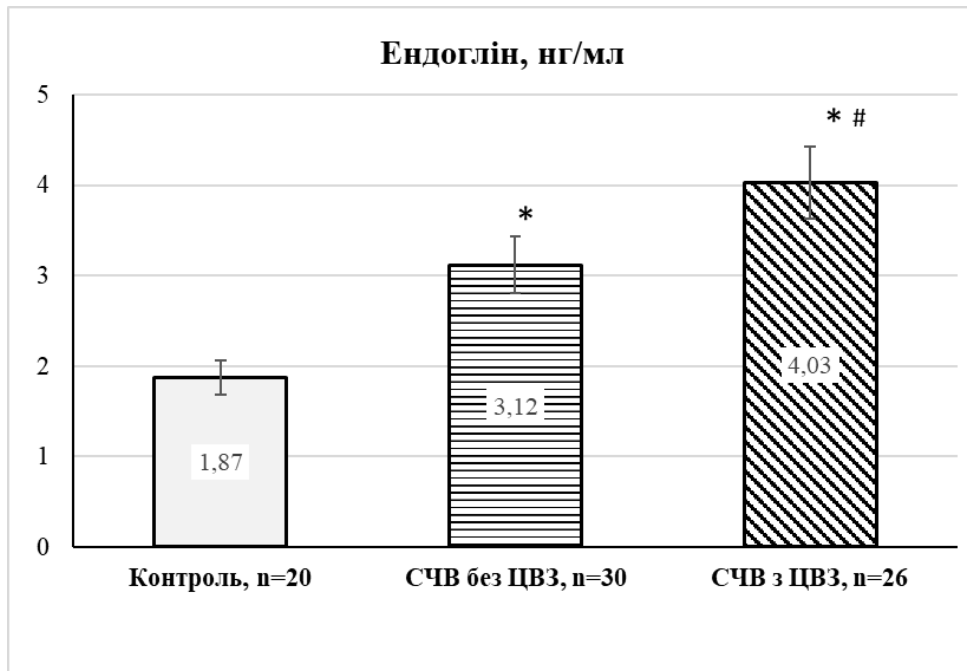
контролі (на 89,3%,  $p < 0,001$ ) та в групі «СЧВ без ураження ЦНС» (на 51,9%,  $p < 0,001$ ) і становив  $3,54 \pm 0,81$  нг/мл, відповідно. Але найвищі сироваткові рівні ендогліну виявлялись у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС та АФС. В цій групі рівень ендогліну становив  $6,47 \pm 1,34$  нг/мл, що перевищувало показники групах «СЧВ без ураження ЦНС» та «СЧВ з ураженням ЦНС» на 178% ( $p < 0,001$ ) та 82,8% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Таким чином, у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС та АФС спостерігається найбільш істотне зростання рівня сироваткового рівня ендогліну.



**Рис. 4.3** Рівень ендогліну в сироватці хворих на СЧВ залежно від наявності ураження ЦНС ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка:** \* –  $p < 0,001$  відносно контролю; # –  $p < 0,001$  відносно групи «СЧВ без ураження ЦНС»; § –  $p < 0,001$  відносно групи «СЧВ з ураженням ЦНС».

Слід зауважити, що серед 56 хворих на СЧВ з ураженням ЦНС (без верифікованого АФС) у 26 осіб реєструвалась цереброваскулярна патологія, а у 30 осіб виявлялись нейродегенеративні зміни іншого генезу. Встановлено, що у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС несудинного генезу рівень ендогліну був вищим на 66,8% ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем і становив  $3,12 \pm 0,68$

нг/мл, відповідно. У хворих на СЧВ з ЦВЗ цей показник був статистично значуще вищим ніж в контролі (на 116%,  $p < 0,001$ ) та у хворих без ЦВЗ (на 29,1%,  $p < 0,01$ ), відповідно, і становив  $4,03 \pm 0,67$  нг/мл.



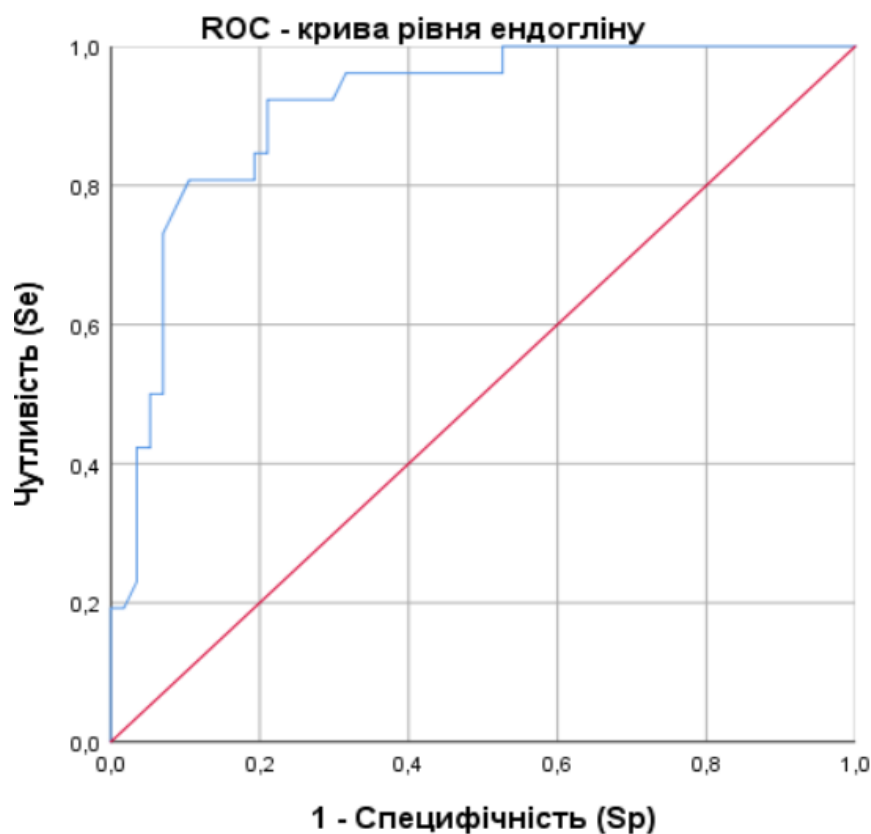
**Рис. 4.4** Рівень ендогліну в сироватці хворих на СЧВ з ураженням ЦНС залежно від наявності ЦВЗ ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка:** \* –  $p < 0,001$  відносно контролю; # –  $p < 0,001$  відносно групи «СЧВ без ЦВЗ».

Для перевірки діагностичної цінності такого лабораторного показника як сироватковий рівень ендогліну був проведений ROC-аналіз цього показника як можливого маркера ураження ЦНС. Виявилось, що ендоглін демонструє високу діагностичну цінність як предиктор ЦВЗ у хворих на СЧВ (табл. 4.7). Рівень ендогліну вище  $3,27$  нг/мл є оптимальною точкою відсікання, що забезпечує найбільш оптимальний баланс між чутливістю та специфічністю діагностичної моделі: площа під ROC-кривою становить  $0,91$  (95% ДІ  $0,84-0,97$ ), чутливість –  $0,92$ , специфічність –  $0,79$  ( $p < 0,001$ ), що вказує на дуже хорошу якість моделі. Дослідження шансових відношень показало, що при зростанні рівня ендогліну вище  $3,27$  нг/мл шанси розвитку ЦВЗ у хворих на СЧВ зростають більш, ніж в 22 рази (OR:  $22,13$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.7

**ROC-аналіз рівня ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ як предиктора цереброваскулярної патології**

Показники	Рівень ендогліну в сироватці крові	Шанси виникнення ЦВЗ
Точка відсікання (cut-off value)	>3,27 нг/мл	OR: 22,13 [95% ДІ 6,17-79,4]
Чутливість (Se)	0,923	
Специфічність (Sp)	0,789	
Площа під кривою (AUC)	0,910	
Стандартна похибка	0,033	
95% ДІ	0,845; 0,974	
p	<0,001	



**Рис. 4.5** ROC-крива рівня ендогліну в сироватці крові як предиктора цереброваскулярної патології у хворих на СЧВ без АФС.

#### 4.2 Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) у хворих на системний червоний вовчак.

Встановлено, що в групі контролю рівні BDNF коливались в діапазоні 15,3-29,4 нг/мл (95% ДІ) із медіаною 22,9 нг/мл та IQR [19,8; 27,2] нг/мл. У хворих на СЧВ рівень BDNF становив 6,08-19,5 (95% ДІ) із медіаною 13,1 нг/мл та IQR [9,04; 15,2] нг/мл, і виявився нижчим на 44,7% ( $p < 0,001$ ), ніж такий в групі контролю.

Таблиця 4.8

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

Група	Рівень BDNF, нг/мл							
	M $\pm$ $\sigma$	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 $\pm$ 6,02	22,9	15,3	16,4	19,8	27,2	28,8	29,4
Хворі на СЧВ, n=96	12,6 $\pm$ 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 $\pm$ 4,41*	13,1	7,46	7,78	9,51	15,7	17,9	18,4
Жінки, n=89	12,5 $\pm$ 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 $\pm$ 4,80*	14,3	10,1	11,06	12,1	17,1	20,7	22,7
25-44 років, n=65	12,4 $\pm$ 3,94*	13,1	5,73	7,08	9,10	15,2	17,0	18,4
$\geq$ 45 років, n=21	12,2 $\pm$ 4,45*	12,8	7,00	7,35	8,39	15,7	18,4	19,1

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

Аналіз рівня BDNF у хворих на СЧВ не виявив статистично значущих відмінностей залежно від віку та статі. Зокрема, у чоловіків та жінок з СЧВ виявлялось еквівалентне зниження рівня BDNF – на 43,9% та 45,2% ( $p < 0,001$ ) відносно групи контролю, відповідно. Слід зауважити, що у молодих пацієнтів виявлялось менш виразне зниження рівня BDNF, ніж у пацієнтів віком більше

25 років. Так, в групі «вік<25років» рівень BDNF був нижчим на 33,8% ( $p<0,001$ ), а в групах «25-44 роки» та « $\geq 45$  років» – на 45,6 та 46,0% ( $p<0,001$ ), відповідно, порівняно з таким в контролі.

На наступному етапі згідно кватильного розподілу рівня BDNF було сформовано 4 підгрупи: 1-й кватиль ( $Q_1$ ) включав 23 особи рівнем BDNF<9,04 нг/мл; 2-й кватиль ( $Q_2$ ) – 25 осіб з рівнем BDNF 9,04-13,06 нг/мл; 3-й кватиль ( $Q_3$ ) – 24 особи з показником 13,07-15,24 нг/мл; 4-й кватиль ( $Q_4$ ) – 24 особи з показником >15,24 нг/мл. У таблиці 4.9 наведено клініко-демографічні параметри груп пацієнтів згідно кватилей рівня BDNF.

Таблиця 4.9

**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
		$Q_1$ (n=23)	$Q_2$ (n=25)	$Q_3$ (n=24)	$Q_4$ (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	$M\pm\sigma$	40,3±9,65	36,2±8,92	36,8±8,34	36,7±9,12
Частка пацієнтів віком $\geq 45$ років	n (%)	8 (34,8%)	3 (12%)	4 (16,7%)	6 (25,0%)
Тривалість хвороби, роки	$M\pm\sigma$	4,41±3,87	3,52±1,50	4,52±2,47	3,88±2,33
Тривалість терапії DMARD, роки	$M\pm\sigma$	3,45±2,06	2,92±1,35	3,50±1,64	2,96±1,58
Застосування ГК	n (%)	17 (73,9%)	19 (76%)	22 (91,7%)	19 (79,2%)
Добова доза ГК (преднізолон), мг	$M\pm\sigma$	10,0±6,24	12,9±6,73	10,3±4,52	12,6±8,23

**Примітка:** Відмінності між  $Q_1$ ;  $Q_2$ ;  $Q_3$ ;  $Q_4$  – на рівні  $p>0,05$ .

Як свідчать дані в табл. 4.9, між групами Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> не було ( $p > 0,05$ ) статистично значущих відмінностей за частками пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Спостерігалась слабка тенденція до збільшення середнього віку та підвищення частки пацієнтів старших 44 років 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 спостерігалось 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. 4.10) не виявив достовірних відмінностей за практично за всіма досліджуваними клініко-лабораторними маркерами, за винятком рівня TNF $\alpha$  та індексу SLEDAI. Так, від 1-го до 4-го квартилю спостерігалась тенденція до зниження рівня TNF $\alpha$  і індексу SLEDAI: в 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>.

Таблиця 4.10

**Показники активності захворювання 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)
ШОЕ, мм/год	M $\pm$ $\sigma$	25,4 $\pm$ 16,6	19,3 $\pm$ 8,88	24,1 $\pm$ 11,8	24,3 $\pm$ 12,0
СРБ, мг/л	M $\pm$ $\sigma$	10,7 $\pm$ 4,44	8,16 $\pm$ 3,41	10,3 $\pm$ 4,84	11,8 $\pm$ 6,25
TNF $\alpha$ , пг/мл	M $\pm$ $\sigma$	147,6 $\pm$ 84,3	103,7 $\pm$ 40,3*	117,6 $\pm$ 49,8	101,7 $\pm$ 46,8
IL-1 $\beta$ , пг/мл	M $\pm$ $\sigma$	23,5 $\pm$ 9,76	20,6 $\pm$ 6,87	22,1 $\pm$ 7,42	22,6 $\pm$ 9,39
IL-6, пг/мл	M $\pm$ $\sigma$	14,6 $\pm$ 7,74	13,7 $\pm$ 5,71	13,9 $\pm$ 5,05	13,8 $\pm$ 6,00
DI-1, бали	M $\pm$ $\sigma$	6,00 $\pm$ 1,21	6,16 $\pm$ 1,46	6,13 $\pm$ 1,08	6,08 $\pm$ 1,14
SLAM-1, бали	M $\pm$ $\sigma$	7,52 $\pm$ 2,47	6,60 $\pm$ 2,53	6,83 $\pm$ 2,60	6,79 $\pm$ 2,36
SLEDAI, бали	M $\pm$ $\sigma$	17,4 $\pm$ 7,51	16,9 $\pm$ 7,22	15,8 $\pm$ 7,17	13,5 $\pm$ 4,86*

## Продовження таблиці 4.10

SLEDAI > 10 балів	n (%)	20 (87%)	21 (84%)	18 (75%)	18 (75%)
-------------------	-------	----------	----------	----------	----------

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$  відносно  $Q_1$  (відмінності між  $Q_2$ ;  $Q_3$ ;  $Q_4$  на рівні  $p > 0,05$ ).

Далі ми проаналізували частоту коморбідних станів у хворих на СЧВ залежно від рівня BDNF (табл. 4.11). Зауважимо, що статистично значущих відмінностей за частотою АФС, ураженням серцево-судинної системи, легень та нирок при кватильному розподілі рівня BDNF не виявлялось. Від 1-го до 4-го кватилью спостерігалось лише зростання частки пацієнтів з ураженням нервової системи. Також, в групі  $Q_1$  частка осіб з ураженням ЦНС була достовірно вищою в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), ніж в групі  $Q_4$ . Частки хворих з ураженнями периферичної нервової системи та ЦВЗ розподілились майже рівномірно між кватильними групами.

Таблиця 4.11

**Частота коморбідних станів 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
		$Q_1$ (n=23)	$Q_2$ (n=25)	$Q_3$ (n=24)	$Q_4$ (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%)

## Продовження таблиці 4.11

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 т.ч. ЦВЗ	n (%)	8 (34,8%)	8 (32%)	10 (41,7%)	9 (37,5%)

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$  відносно  $Q_1$  (відмінності між  $Q_2$ ;  $Q_3$ ;  $Q_4$  на рівні  $p > 0,05$ )

Аналіз показників психічного здоров'я хворих на СЧВ залежно від кватильного розподілу рівня BDNF засвідчив найбільш суттєві міжгрупові відмінності (табл. 4.12): практично усі досліджувані показники ментального здоров'я пацієнтів суттєво покращувались від 1-го до 4-го кватилью. Так, в групі  $Q_1$  (з рівнем BDNF менше 9,04 нг/мл) частки пацієнтів з розладами пам'яті, депресивними розладами (за шкалою Зунга), когнітивною дисфункцією та інсомнією була статистично значуще вищою в 1,87; 14,5; 5,22 та 1,46 рази ( $p < 0,05-0,001$ ), ніж в групі  $Q_4$  (з рівнем BDNF вище 15,24 нг/мл). Також в групі  $Q_1$  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 в групі  $Q_1$ . Таким чином, зниження рівня BDNF в сироватці крові асоціювалось з виразним погіршенням показників психічного здоров'я пацієнтів з СЧВ.

Таблиця 4.12

**Показники стану психічного здоров'я 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
		$Q_1$ (n=23)	$Q_2$ (n=25)	$Q_3$ (n=24)	$Q_4$ (n=24)
Розлади пам'яті	n (%)	18 (78,3%)	19 (76%)	12 (50%)	10 (41,7%)**#

Продовження таблиці 4.12

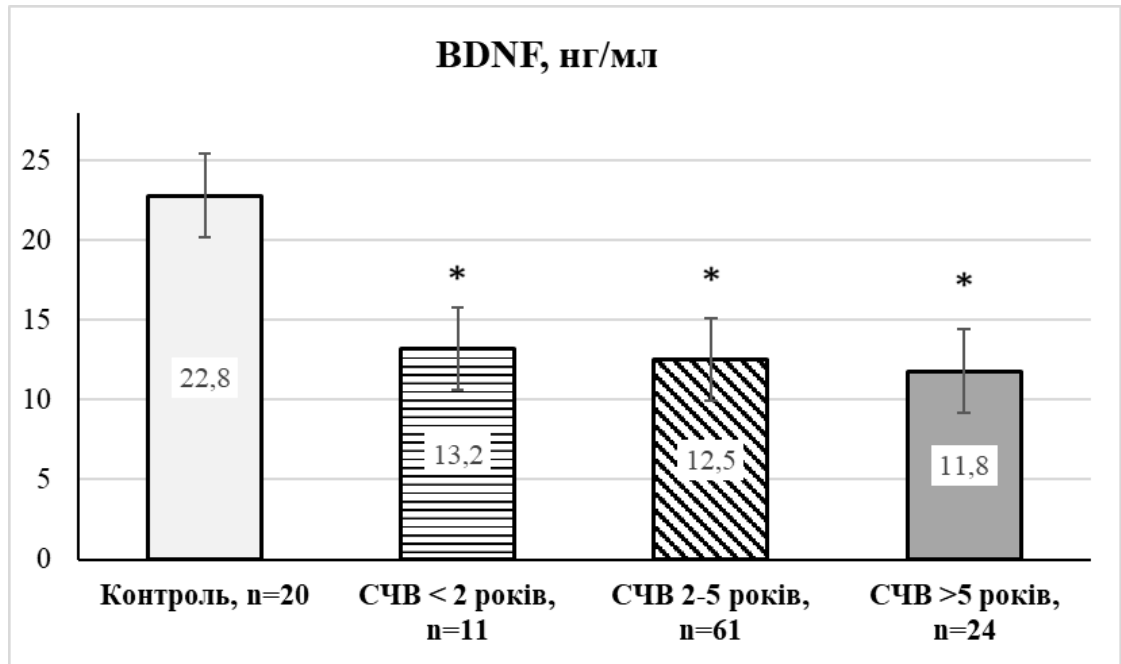
Шкала Спілбергера, бали	M±σ	42,8±8,66	43,8±7,23	39,2±8,44	42,2±8,73
Тривожність	n (%)	10 (43,5%)	12 (48%)	10 (41,7%)	9 (50,0%)
Шкала депресії Зунга, бали	M±σ	54,7±9,38	51,1±8,33	48,7±6,91*	45,4±3,19***# §
Частота депресії	n (%)	14 (60,9%)	9 (36%)	6 (25%)**	1 (4,2%)*##\$
Когнітивна функція, бали	M±σ	24,7±3,35	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%)*

**Примітка:** 1. \* –  $p < 0,05$  (\*\* –  $p < 0,01$ ) відносно Q<sub>1</sub>;

2. # –  $p < 0,05$  відносно Q<sub>2</sub>;

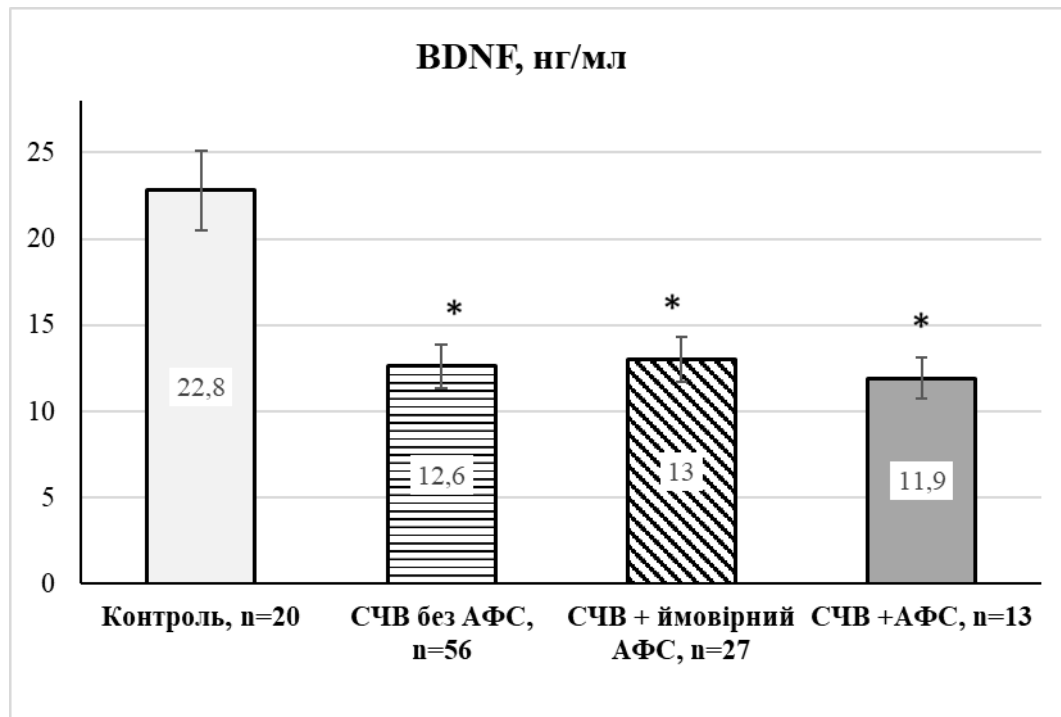
3. § –  $p < 0,05$  відносно Q<sub>3</sub>.

Далі ми оцінили середні рівні BDNF у пацієнтів з СЧВ залежно від окремих клінічних параметрів. Спершу ми проаналізували рівні BDNF у хворих на СЧВ з різною тривалістю захворювання (рис. 4.6). У пацієнтів з тривалістю СЧВ <2 років рівень BDNF становив  $13,2 \pm 4,5$  нг/мл, що було нижчим на 42,1% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. У хворих з тривалістю СЧВ 2-5 років рівень BDNF становив  $12,5 \pm 4,06$  нг/мл і був нижчим за контроль на 45,2% ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з тривалістю СЧВ >5 років рівень BDNF становив  $11,8 \pm 3,85$  нг/мл і був нижчим на 48,2% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. Таким чином, намітилась тенденція до зниження рівня BDNF у хворих на СЧВ зі збільшенням тривалості захворювання.



**Рис. 4.6** Рівень BDNF в сироватці хворих на СЧВ з різною тривалістю захворювання ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка:**\* –  $p < 0,001$  відносно контролю.

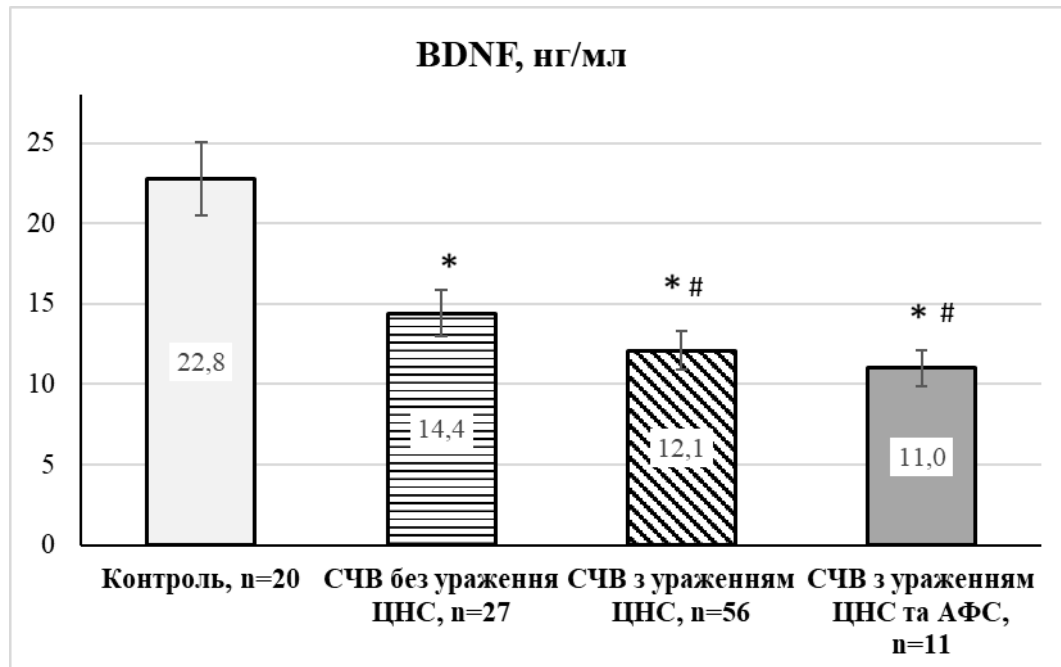
Аналіз рівня BDNF у хворих на СЧВ залежно від наявності АФС не виявив суттєвих міжгрупових відмінностей (рис. 4.7). Так, у хворих на СЧВ без АФС рівень BDNF становив  $12,6 \pm 3,76$  нг/мл, що було нижчим на 44,7 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. У хворих з ймовірним АФС рівень BDNF становив  $13,0 \pm 5,26$  нг/мл, що було на 42,9 % ( $p < 0,001$ ) нижчим, ніж в контролі. У хворих на СЧВ з підтвердженим АФС рівень BDNF становив  $11,9 \pm 4,00$  нг/мл, що було нижчим за контроль на 47,8 % ( $p < 0,001$ ), відповідно. Таким чином, у хворих на СЧВ наявність АФС практично не відображалась на рівні BDNF в сироватці крові.



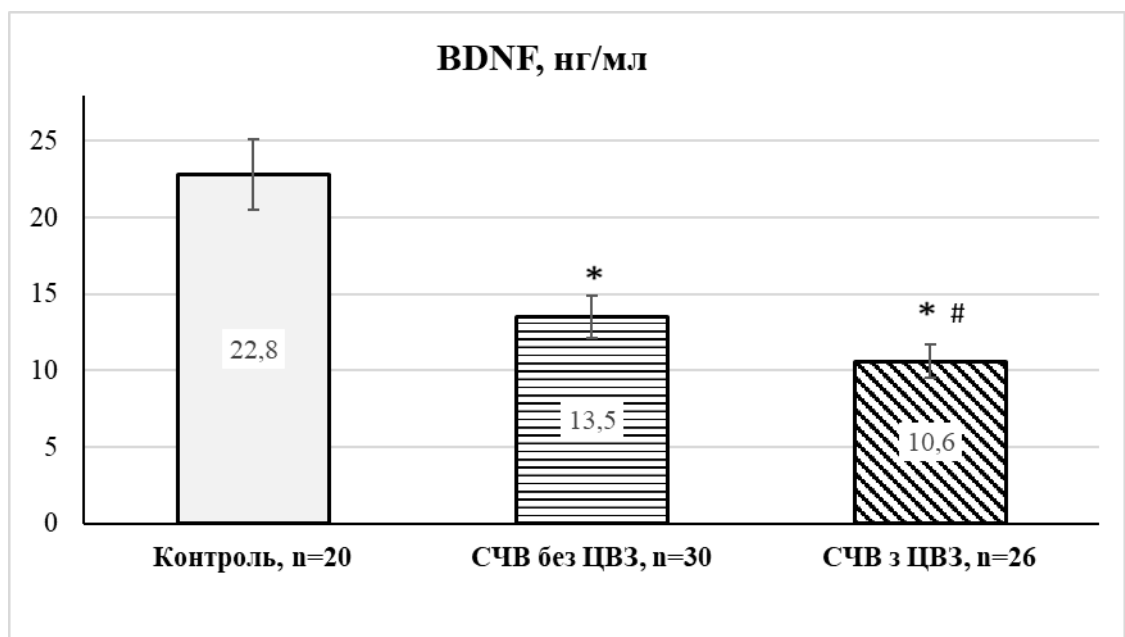
**Рис. 4.7** Рівень BDNF в сироватці хворих на СЧВ залежно від наявності АФС ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка:**\* –  $p < 0,001$  відносно контролю (відмінності між групами хворих на СЧВ – на рівні  $p > 0,05$ ).

Аналіз рівня BDNF у хворих на СЧВ залежно від наявності ураження ЦНС виявив наступні закономірності (рис. 4.8). Так, у хворих на СЧВ без ураження ЦНС рівень BDNF становив  $14,4 \pm 3,21$  нг/мл, що було нижчим за показник в контрольній групі лише на 36,8 % ( $p < 0,001$ ). Однак, у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС рівень BDNF був статистично значуще нижчим, ніж в контролі (на 46,9 %,  $p < 0,001$ ) та в групі «СЧВ без ураження ЦНС» (на 16,0 %,  $p < 0,05$ ) і становив  $12,1 \pm 4,44$  нг/мл, відповідно. Більш низькі рівні BDNF виявлялись у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС та АФС. В цій групі рівень BDNF становив  $11,0 \pm 3,83$  нг/мл, що було нижчим показники в групі контролю та в групі «СЧВ без ураження ЦНС» на 51,8 % ( $p < 0,001$ ) та 23,6 % ( $p < 0,05$ ), відповідно. Таким чином, у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС та АФС спостерігається більш істотне зниження сироваткового рівня BDNF. Виявилось, що у хворих з ураженням ЦНС судинного генезу реєструються найбільш низькі рівні BDNF (рис. 4.9). Так, що у хворих на СЧВ з ураженням

ЦНС несудинного генезу рівень BDNF був нижчим на 40,7% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем і становив  $13,5 \pm 4,72$  нг/мл. У хворих на СЧВ з ЦВЗ цей показник був статистично значуще нижчим ніж в контролі (на 53,5%,  $p < 0,001$ ) та у хворих без ЦВЗ (на 21,5%,  $p < 0,05$ ), відповідно, і становив  $10,6 \pm 3,58$  нг/мл.



**Рис. 4.8** Рівень BDNF в сироватці хворих на СЧВ залежно від наявності ураження ЦНС ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка.** \* –  $p < 0,001$  відносно контролю; # –  $p < 0,05$  відносно групи «СЧВ без ураження ЦНС».



**Рис. 4.9** Рівень BDNF в сироватці хворих на СЧВ з ураженням ЦНС залежно від наявності ЦВЗ ( $M \pm \sigma$ ). **Примітка:** \* –  $p < 0,001$  відносно контролю;

# –  $p < 0,05$  відносно групи «СЧВ без ЦВЗ».

На наступному етапі був проведений ROC-аналіз сироваткового рівня BDNF як можливого предиктора ураження ЦНС у хворих на СЧВ (табл. 4.13, рис. 4.10). Встановлено, що зниження рівня BDNF нижче 10,5 нг/мл (точка відсікання) підвищує шанси розвитку ураження ЦНС у хворих на СЧВ майже втричі (OR: 3,21;  $p < 0,05$ ). Однак, дана модель виявилась достатньо чутливою ( $Se = 0,82$ ), але мало специфічною ( $Sp = 0,42$ ) для хворих на СЧВ.

Таблиця 4.13

### ROC-аналіз рівня BDNF у хворих на СЧВ як предиктора ураження ЦНС

Показники	BDNF (нг/мл)	Шанси розвитку ураження ЦНС
Точка відсікання (cut-off value)	<10,5	OR: 3,21 [95% ДІ 1,13-9,12]
Чутливість (Se)	0,828	
Специфічність (Sp)	0,418	
Площа під кривою (AUC)	0,632	
Стандартна похибка	0,060	
95%ДІ	0,514; 0,750	
p	0,040	

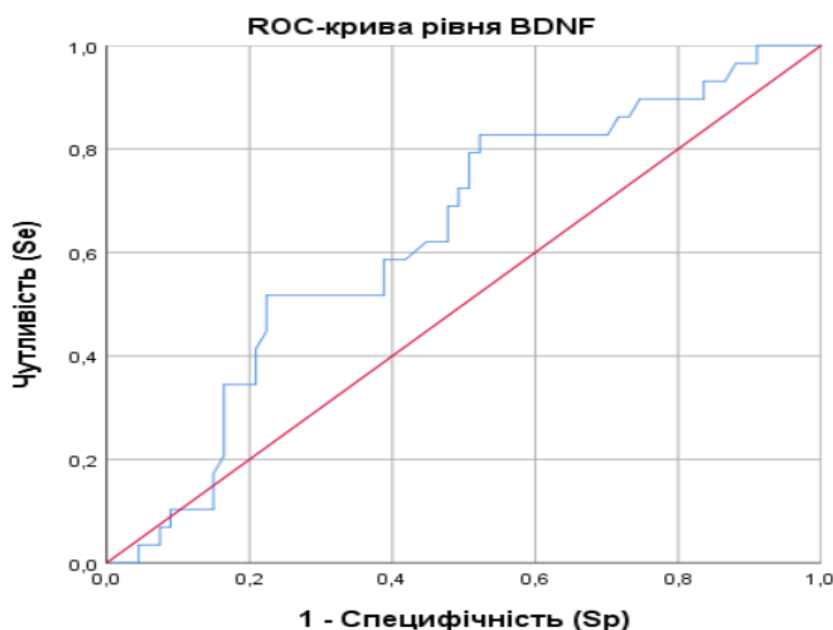


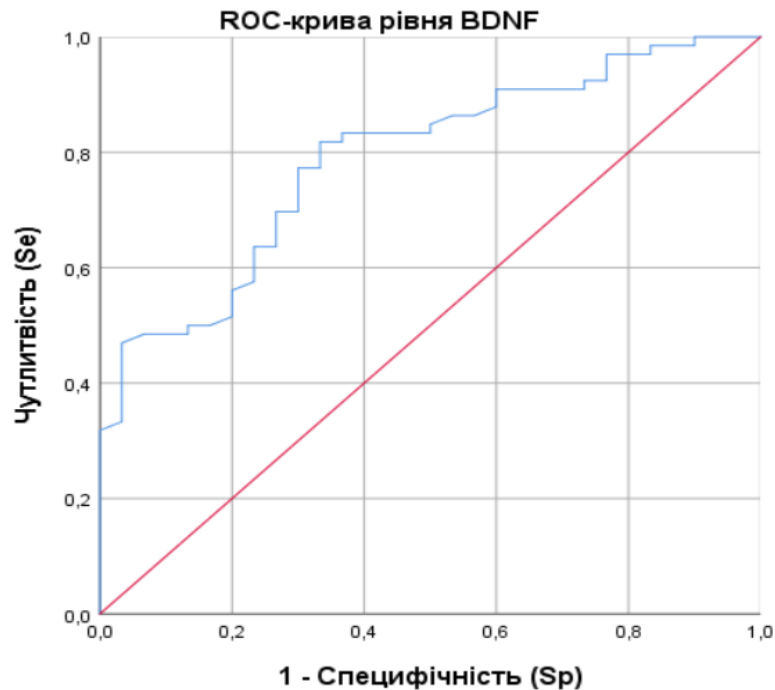
Рис. 4.10 ROC-крива рівня BDNF в сироватці крові як предиктора ураження ЦНС у хворих на СЧВ (n=96).

ROC-аналіз рівня BDNF як можливого предиктора депресивних розладів у хворих на СЧВ (табл. 4.14, рис. 4.11) показав дещо кращу якість моделі, із оптимальним балансом між чутливістю та специфічністю за точкою відсікання 9,97 нг/мл ( $p < 0,001$ ). Зниження рівня BDNF нижче 9,97 нг/мл суттєво підвищує шанси розвитку депресивних розладів у хворих на СЧВ (OR: 5,52;  $p < 0,05$ ) із чутливістю 0,82 та специфічністю 0,67.

Таблиця 4.14

### ROC-аналіз рівня BDNF у хворих на СЧВ як предиктора депресії

Показники	BDNF (нг/мл)	Шанси розвитку депресивних розладів OR: 5,52 [95% ДІ 2,20-13,9]
Точка відсікання (cut-off value )	<9,97	
Чутливість (Se)	0,818	
Специфічність (Sp)	0,667	
Площа під кривою (AUC)	0,789	
Стандартна похибка	0,047	
95%ДІ	0,697; 0,881	
p	<0,001	



**Рис. 4.11** ROC-крива рівня BDNF в сироватці крові як предиктора депресивних розладів у хворих на СЧВ (n=96).

Оскільки ізольовані зміни сироваткового рівня BDNF не виявили достатньої специфічності у хворих на СЧВ, то пошук більш специфічного і чутливого маркера ураження ЦНС був доцільним. Для оцінки дисбалансу між досліджуваними нами ендотеліальним та мозковим факторами, що мають патогенетичне значення у розвитку уражень нервової системи у хворих на СЧВ, ми вивчили зміни співвідношення між рівнями ендогліну (ENG) та BDNF (BDNF / ENG). Для зменшення інтрагрупових варіацій показника BDNF / ENG ми розрахували логарифмований індекс «lg BDNF/ENG».

Встановлено, що у осіб групи контролю відношення BDNF/ENG коливалось в діапазоні 9,27-28,43 (95% ДІ) із медіаною 14,6. У той же час, у хворих на СЧВ відношення BDNF/ENG коливалось в діапазоні 1,33-8,27(95% ДІ) із медіаною 3,69, відповідно, і було нижчим на 74,7 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою контролю. Індекс «lg BDNF/ENG» в контролі знаходився у межах 0,97-1,45 (95% ДІ) із медіаною 1,19, а у хворих на СЧВ – у межах 0,12-0,92 (95% ДІ) із медіаною 0,57, що в середньому було на 52,1% нижче порівняно з контролем. Як свідчать дані в таблиці 4.15, індекс «lg BDNF/ENG» більш суттєво відрізнявся залежно від клініко-демографічних параметрів, ніж абсолютне відношення BDNF / ENG. Зокрема, встановлено достовірне зниження індексу «lg BDNF/ENG» з віком: цей показник у пацієнтів віком  $\geq 45$  років був нижчим на 23,8 та 15,7 % ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів віком  $< 25$  років та 25-44 роки, відповідно. Спостерігалось статистично значуще зниження індексу «lg BDNF/ENG» зі збільшенням тривалості захворювання: у пацієнтів з тривалістю СЧВ вище 5 років цей показник був нижчим на 30,5% ( $p < 0,05$ ), ніж у осіб з тривалістю захворювання менше 2 років. За наявності критеріального АФС реєструвалось достовірне зниження індексу «lg BDNF/ENG» на 57,1% ( $p < 0,01$ ) порівняно групою «без АФС» та на 51,8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою «ймовірний АФС». Зниження індексу «lg BDNF/ENG» асоціювалось з наявністю ураження ЦНС у хворих на СЧВ і цей показник був найнижчим в групі «СЧВ з ураженням ЦНС та АФС» (на 69,2% нижчим, ніж у осіб без ураження ЦНС  $p < 0,01$ ). Більш низькі значення індексу

«lg BDNF/ENG» реєструвались у пацієнтів з ЦВЗ, ніж з ураженням ЦНС несудинного генезу.

Таблиця 4.15

**Відношення BDNF/ ENG та індекс lg BDNF / ENG у хворих на СЧВ та осіб групи контролю (Me [IQR])**

Група	Розподільча ознака	BDNF /ENG	lg BDNF /ENG
Контроль, n=20		14,6 [12,3; 21,3]	1,19 [1,09; 1,33]
Хворі на СЧВ, n=96		3,69 [2,55; 5,32]*	0,57 [0,41; 0,73]*
Розподіл хворих на СЧВ залежно від:			
Стать хворих на СЧВ	чоловіки, n=7	3,37 [2,26; 3,96]*	0,53 [0,35; 0,60]*
	жінки, n=89	3,70 [2,55; 5,55]*	0,56 [0,41; 0,76]*
Вікові групи хворих на СЧВ	<25 років, n=10	4,42 [3,30; 5,76]*	0,63 [0,52; 0,76]*
	25-44 років, n=65	3,70 [2,55; 5,55]*	0,57 [0,41; 0,74]*
	≥ 45 років, n=21	3,25 [2,22; 4,47]*	0,48 [0,33; 0,61]*#
Тривалість захворювання	<2 років, n=11	3,7 [2,77; 4,22]*	0,59 [0,49; 0,63]*
	2-5 років, n=61	4,1 [2,79; 5,59]*	0,62 [0,47; 0,78]*
	>5 років, n=24	3,13 [2,35; 4,32]*	0,41 [0,33; 0,66]*#§
Наявність АФС	без АФС, n=56	4,26 [3,03; 6,09]*	0,63 [0,48; 0,78]*
	ймовірний АФС, n=27	3,65 [2,67; 4,40]*#	0,56 [0,43; 0,64]*
	АФС, n=13	2,22 [1,19; 2,66]*#§	0,27 [0,08; 0,43]*#§
Ураження ЦНС	без ураження ЦНС, n=27	6,09 [4,63; 7,57]*	0,78 [0,67; 0,88]*
	з ураженням ЦНС, n=56	3,49 [2,55; 4,25]*#	0,54 [0,41; 0,63]*#
	з ураженням ЦНС + АФС, n=11	1,98 [1,15; 2,52]*#§	0,24 [0,06; 0,40]*#§
Наявність ЦВЗ	без ЦВЗ, n=30	3,99 [3,26; 4,46]*	0,60 [0,51; 0,65]*
	ЦВЗ, n=26	2,74 [1,98; 3,64]*	0,44 [0,30; 0,56]*#

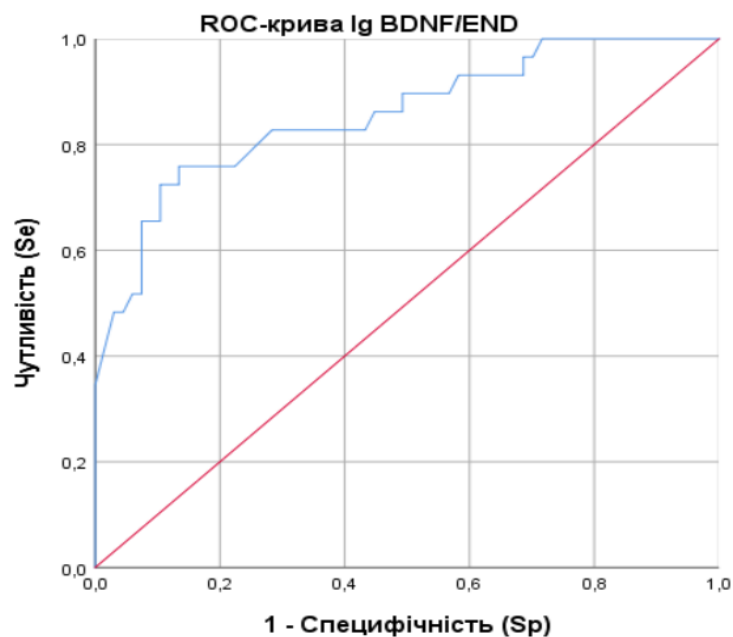
**Примітка:** 1. \* –  $p < 0,001$  відносно групи контролю;  
 2. # –  $p < 0,05$  відносно першої групи порівняння у рубриці;  
 3. § –  $p < 0,05$  відносно другої групи у рубриці.

ROC-аналіз індексу «lg BDNF/ENG» як можливого предиктора ураження ЦНС у хворих на СЧВ (табл. 4.14, рис. 4.11) показав дуже добру якість моделі за точкою відсікання 0,60 ( $p < 0,001$ ). При зниженні індексу «lg BDNF /ENG» нижче 0,60 шанси розвитку ураження ЦНС у хворих на СЧВ зростають багаторазово (OR: 11,08;  $p < 0,05$ ) із чутливістю 0,83 та специфічністю 0,72.

Таблиця 4.16

**ROC-аналіз індексу lg BDNF / ENG хворих на СЧВ як предиктора ураження ЦНС**

Показники	lg BDNF /ENG	Шанси ураження ЦНС OR: 11,08 [95% ДІ 3,82-32,1]
Точка відсікання (cut-off value )	<0,60	
Чутливість (Se)	0,828	
Специфічність (Sp)	0,716	
Площа під кривою (AUC)	0,856	
Стандартна похибка	0,044	
95%ДІ	0,770; 0,943	
p	<0,001	



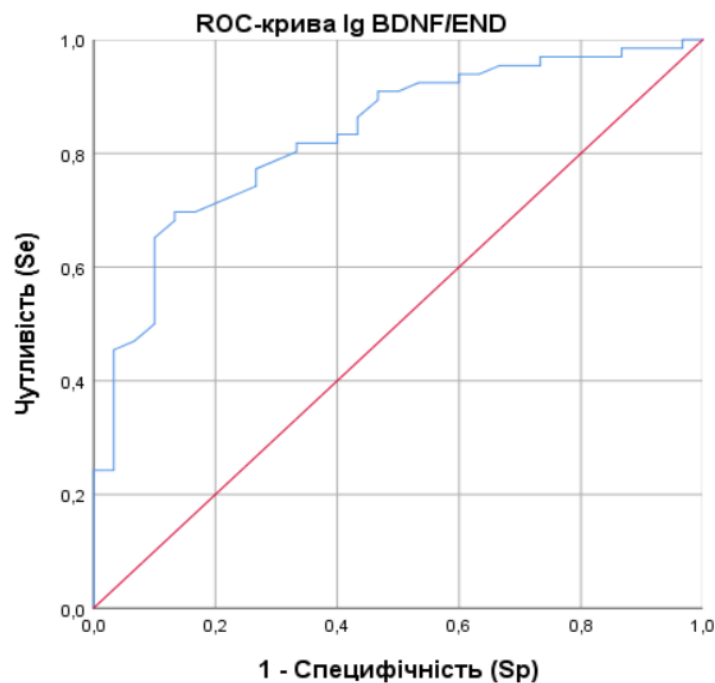
**Рис. 4.12** ROC-крива індексу lg BDNF/ENG як предиктора ураження ЦНС у хворих на СЧВ (n=96).

Крім того, ROC-аналіз індексу «lg BDNF /ENG» засвідчив добре предикторне значення як маркера розвитку депресивних розладів у хворих на СЧВ (табл. 4.17, рис. 4.13) за точкою відсікання 0,46 ( $p < 0,001$ ). При зниженні індексу «lg BDNF /ENG» нижче 0,46 шанси розвитку депресії у хворих на СЧВ істотно зростають (OR: 8,51;  $p < 0,05$ ) із чутливістю 0,82 та специфічністю 0,67.

Таблиця 4.17

**ROC-аналіз індексу lg BDNF / ENG у хворих на СЧВ як предиктора розвитку депресії**

Показники	lg BDNF /ENG	Шанси розвитку депресивного розладу  OR: 8,51 [95% ДІ 3,24-22,3]
Точка відсікання (cut-off value )	<0,465	
Чутливість (Se)	0,818	
Специфічність (Sp)	0,667	
Площа під кривою (AUC)	0,831	
Стандартна похибка	0,043	
95%ДІ	0,747; 0,916	
p	<0,001	



**Рис. 4.13** ROC-крива індексу lg BDNF/ENG як предиктора розвитку депресії у хворих на СЧВ (n=96).

Таким чином, аналізуючи результати даного розділу, можна зробити висновок про існування доволі складного характеру зв'язків між рівнями ендогліну та BDNF з особливостями перебігу захворювання та спектром психоневрологічних проявів. Зокрема, у хворих на СЧВ реєструється підвищення рівня ендогліну і навпаки зниження рівня BDNF ( $p < 0,001$ ). Підвищення рівня ендогліну не має зв'язку зі статевими чинниками та віком хворих, зростає пропорційно збільшенню тривалості захворювання і найбільше асоціюється з активністю захворювання оскільки прямо корелює з індексом SLEDAI та рівнем прозапальних цитокінів. Водночас рівні BDNF не мають статистично значущого зв'язку зі статевими чинниками, віком, тривалістю захворювання, використанням ГК, індексом ушкодження внутрішніх органів, і лише їх зниження асоціюється з високою активністю запального процесу за SLEDAI та  $TNF\alpha$ .

Рівень ендогліну демонструє високу діагностичну цінність як предиктор ЦВЗ у хворих на СЧВ, оскільки його підвищення вище 3,27 нг/мл достовірно підвищує шанси розвитку ЦВЗ у хворих на СЧВ. Зниження рівнів BDNF асоціювалось з ураженням ЦНС, а саме складовою стану психічного (розладами пам'яті, депресивними розладами, погіршенням когнітивної функції, інсомнією) здоров'я і не мало зв'язку з іншими коморбідними (ураження серця та судин, легень, нирок, периферичної нервової системи, наявністю АФС) станами.

У хворих на СЧВ формується значний дисбаланс між рівнями ендогліну та BDNF в сироватці крові із статистично значущим зниженням індексу «lg BDNF/ENG» (на 74,7%,  $p < 0,001$ ) порівняно з групою контролю. Зниження індексу «lg BDNF /ENG» є предиктором ураження ЦНС, оскільки при його зниженні нижче 0,60 шанси розвитку неврологічної патології у хворих на СЧВ достовірно підвищуються.

### **Висновки до розділу**

Рівень ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ є вищим на 90,4%, ніж в контрольній групі. Рівні ендогліну не мають зв'язку з віковими та статевими

чинниками, використанням ГК, однак асоціюються з тяжким перебігом захворювання (DI), наявністю АФС та активністю запального процесу (SLAM-1 і SLEDAI, ФНП-альфа, ІЛ-1).

Зі зростанням рівнів ендогліну в сироватці крові вірогідно збільшується частка хворих з ураженням як центральної, так і периферійної нервової системи. Так, при рівнях ендогліну  $<2,55$  нг/мл частка осіб з ураженням центральної/периферичної НС дорівнювала 29,2% та 16,7%, відповідно, то при рівнях ендогліну  $>4,24$  нг/мл 95,8 та 50%. Високий рівень досліджуваного біомаркеру суттєво корелював з гіршими показниками ментального здоров'я: збільшенням частки осіб з виразними тривожними, депресивними та когнітивними розладами, а також інсомнією.

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

Рівні BDNF не мають статистично значущого зв'язку зі статевими чинниками, віком, тривалістю захворювання, використанням ГК, індексом ушкодження внутрішніх органів, однак їх зниження асоціюється з високою активністю запального процесу за SLEDAI та  $TNF\alpha$ .

У хворих на СЧВ формується значний дисбаланс між рівнями ендогліну та BDNF в сироватці крові із статистично значущим зниженням індексу «lg BDNF/ENG» (на 74,7%,  $p<0,001$ ) порівняно з групою контролю. У хворих на СЧВ зниження індексу «lg BDNF /ENG» є предиктором ураження ЦНС (із чутливістю 83% та специфічністю 72%,  $p<0,001$ ). При зниженні індексу «lg BDNF /ENG» нижче 0,60 шанси розвитку неврологічної патології у хворих на СЧВ достовірно підвищуються (OR: 11,08 [95% ДІ 3,82-32,1];  $p<0,05$ ).

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях:**  
[198, 199, 244, 250]

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливу складову клінічної картини СЧВ складають ураження центральної та периферичної нервової системи. У їхньому генезі, окрім вираженої імунозапальної реакції, суттєву роль відіграють тригерні фактори зовнішнього середовища, супутні захворювання, медикаментозні (глюкокортикоїди, базисні препарати) засоби [5, 21, 47, 181]. Розвиток психоневрологічних проявів пов'язують також з генетичними факторами, дисфункцією гематоенцефалічного бар'єру, аутоантитілами з різним ступенем поліморфізму, цереброваскулярними ураженнями у вигляді мікросудинної ішемії та тромбозу, мікрокрововиливами [17, 37, 135]. Окрім того, вікові зміни, супутня (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, атеросклероз) патологія, шкідливі (паління, вживання алкоголю) звички можуть стимулювати та прискорювати розвиток нейропсихіатричних проявів захворювання [18, 149].

На сьогодні відомо, що поширеність психоневрологічних проявів різного ступеня виразності у хворих на СЧВ є значною і, за даними різних авторів, може сягати 90% [135, 149, 240]. На думку багатьох вчених, найчастішими з них є депресивні (2,15-78,6%) та тривожні (2,9-84,9%) розлади, когнітивні порушення (3-88%), розлади сну (54-85%) [124, 132, 148, 180, 191].

Однак, таку значну поширеність уражень центральної та периферичної нервової системи при СЧВ лише частково можна пояснити відомими факторами ризику, що вказує на існування додаткових, недостатньо з'ясованих патогенетичних механізмів. В значній частині випадків їх причини залишаються не дослідженими. В останні роки в патогенезі цих порушень широко обговорюється роль сімейства нейротрофінів, а саме мозкового нейротрофічного фактора, який відіграє ключову роль не лише у рості та розвитку нервової системи, але й у підтриманні виживання нейронів та

сприянні нейрогенезу. Дефіцит BDNF знижує пластичність нейронів, порушує пам'ять та здатність до навчання [15, 39]. Роль цього нейротрофіна широко вивчалась при травмах спинного мозку, нейродегенеративних захворюваннях, пухлинах, аутоімунних запальних захворюваннях [15, 63, 72]. Результати проведених робіт, що вивчали рівень BDNF та його зв'язок з психоневрологічними проявами у хворих на СЧВ, є доволі суперечливими [99, 219, 233].

У сучасній науковій літературі особлива увага приділяється вивченню біомолекули *ендогліну*, яка в надлишку експресується ендотеліальними клітинами мозку у відповідь на гіпоксію і відіграє важливу роль в регуляції неоваскуляризації ішемізованого головного мозку та забезпеченні виживання нейронів [83, 228]. За даними Naarmann A. (2023), високі рівні S-ендогліну є біомаркерами тяжкого ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку після оклюзії великих церебральних судин у пацієнтів з інсультом [82]. Водночас результати окремих досліджень демонструють протилежну тенденцію: у пацієнтів з церебральним вазоспазмом, інфарктом мозку та церебральною ішемією реєструється зниження рівнів S-ендогліну [58]. Клініко-діагностичне значення S-ендогліну при СЧВ залишається остаточно не вивченим. Дотепер залишається нез'ясованим, як саме змінюється рівень даного маркера в умовах активного запального процесу.

Слід також зазначити, що епідеміологічні характеристики та клінічна структура уражень нервової системи пацієнтів із СЧВ в Подільській популяції залишаються невивченими, що зумовлює науковий інтерес до проведення регіонального аналізу даної проблеми.

Враховуючи вище наведене, метою даного дослідження було: підвищити ефективність діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ на основі дослідження патогенетичної ролі мозкового нейротрофічного фактору та ендогліну в сироватці крові та їх зв'язку з особливостями перебігу захворювання.

В дослідженні взяли участь 96 хворих на СЧВ – 89 жінок та 7 чоловіків (основна група). Середній вік обстежених становив  $37,5 \pm 0,9$  років, середня тривалість захворювання дорівнювала  $6,2 \pm 0,4$  роки. Групу контролю склали 29 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю до основної групи. Встановлення і верифікацію клінічного діагнозу СЧВ проводили відповідно до критеріїв EULAR/ACR 2023 [159] [Moysidou, G.S.,2024] і формулювали згідно класифікації, рекомендованої Асоціацією ревматологів України (2017 р.), керуючись Наказом МОЗ №676 від 12 жовтня 2006 року «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із системним червоним вовчаком», останньою редакцією протоколу 2017 року. Активність захворювання в групі хворих на СЧВ визначалась за шкалою SLEDAI [117]. Ступінь ушкодження внутрішніх органів оцінювався за індексом SLICC/ACR DI [116]. Антифосфоліпідний синдром визначали за оновленими критеріями EULAR/ACR 2023 року [19]. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету. У всіх хворих оцінювали вік на момент обстеження, тривалість захворювання, активність запального процесу, медикаментозне лікування. Усім хворим проводили повне клінічне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу життя та захворювання, загальний огляд, оцінку функціонального стану всіх органів та систем, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Окрему увагу було зосереджено на оцінці психоневрологічного статусу пацієнтів із використанням стандартизованих інструментів: шкали тривоги Спілбергера, самооціночної шкали депресії Зунга, Монреальської шкали когнітивних порушень, індексу важкості інсомнії, тестів на зорову та слухову пам'ять. Програма дослідження передбачала обов'язковий огляд усіх хворих профільними спеціалістами – неврологом та психіатром. Всім учасникам дослідження проводилось визначення загального та біохімічного аналізів крові, оцінку маркерів активності запального процесу (ШОЕ, СРБ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ ). Вміст прозапальних цитокінів, антифосфоліпідних антитіл, ендогліну, BDNF визначали імуноферментними методами.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали стандартними методами із застосуванням програм Microsoft Excel 10,0 та SPSS-10.0.5 for Windows. Обчислювали середню арифметичну величину (M), стандартну помилку середньої величини (m). Достовірність відмінностей визначали за параметричним t-критерієм Стьюдента, для визначення зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз Пірсона (r). Вірогідним вважався рівень статистичної значущості (p) <0,05. Для порівняння достовірності відмінностей між відносними величинами використовували точний метод Фішера. Для встановлення нормативів результатів лабораторних досліджень використовувався метод перцентилів. З метою отримання оптимальної оцінки однієї (залежної) змінної від числа інших використовували метод множинного лінійного регресійного аналізу.

Дослідженням встановлено високу частоту психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ. Зокрема, в Подільській популяції ураження центральної нервової системи виявлялись у 69,8% хворих, периферичної – у 36,5% хворих (табл. 2.2). Дані літератури також вказують на переважання уражень центральної нервової системи над периферичною. Зокрема, за даними метааналізу, що включав результати 22 клінічних досліджень MeierA. та співав. (2021р.), нейропсихіатричні порушення виявлялись у 10,6-96,4% хворих на СЧВ, з них 70,5% подій були пов'язані з ураженням ЦНС, і лише 17,6% з ураженням ПНС [149].

Нами встановлено, що найчастішими проявами ураження ЦНС були головний біль (36%), когнітивна дисфункція (42,7%), тривожні та депресивні розлади (41,6% та 32,3%, відповідно) (табл. 3.1). Рідше зустрічались ТІА та ішемічний інсульт (6,2% та 3,1% відповідно), мієлопатія (4,1%), судомні розлади (2,1%) та асептичний менінгіт (1,04%). Серед синдромів ураження периферичної нервової системи переважала полінейропатія (30,2%), мононейропатія виявлялась у 4,2% хворих, а синдром Гійєна-Барре у 2,1% хворих (табл.3.1). Метааналіз 22 клінічних досліджень [149] показує, що важкі ураження, включаючи цереброваскулярні катастрофи, судоми та психози,

виникали у 7,1%, 5,3% та 6,5% відповідно. Найчастішими проявами НПСЧВ є головний біль (до 80%), тривожні розлади (до 40)%, когнітивні порушення (до 80%). Головний біль (до 28%), судомні розлади (до 20%) та цереброваскулярні захворювання (до 15%) є найпоширенішими проявами фокального НПСЧВ. На думку дослідників, нейропсихіатричні прояви, що виникають на ранніх стадіях захворювання, особливо в перші 1,5 роки від встановлення діагнозу, є більш сприятливими. Це свідчить про те, що час початку захворювання може бути використаний для прогнозування результатів. Але через відсутність валідованих маркерів для точної атрибуції клінічних проявів діагностика НПСЧВ залишається важкою [167].

За даними дослідження, проведеного Magro-Chesa (2017) [138], що включало 304 хворих на СЧВ, інсульт та ТІА виявляли у 21,3% хворих, головний біль у 26%, порушення настрою у 28,9%, когнітивну дисфункцію у 23,6%, мієлопатію у 3,6%, асептичний менінгіт у 0,6%, ураження периферичної нервової системи (полі/мононейропатія, синдром Гійєна-Барре) у 5,6% хворих. Що стосується гендерних особливостей розподілу порушень в психоемоційній сфері, то за виключенням ТІА, ішемічного інсульту, депресії та полінейропатії, всі інші прояви зустрічались частіше у жінок, ніж у чоловіків (табл. 3.1). Літературні дані, за рідким виключенням [105], також вказують на превалювання порушень в психоемоційній сфері саме в осіб жіночої статі.

Спектр неврологічних порушень в залежності від віку вивчений доволі слабо [54]. Нами показано незначне зростання числа хворих з когнітивною дисфункцією, тривожними, депресивними розладами та полінейропатією зі збільшенням віку хворих (табл. 3.2).

Аналіз частоти психоневрологічних уражень від тривалості захворювання чітко вказує на те, що зі збільшенням стажу хвороби суттєво зростає частота тривожних розладів, когнітивної дисфункції, полінейропатії (табл. 3.3). Якщо в групі хворих з тривалістю захворювання до 4 років тривожні розлади виявляли у 30,3% пацієнтів, то в групі більше 8 років вже у

54,5% осіб. Головний біль та депресивні розлади, ТІА та ішемічний інсульт доволі часто зустрічались у всіх групах, незалежно від стажу захворювання, а мієлопатія, асептичний менінгіт та синдром Г'їєна-Барре навпаки виявлялись в дебюті захворювання (табл. 3.3). Літературні дані вказують, що будь-які неврологічні прояви можуть виникати як на початку захворювання [114], так і через десятки років від дебюту захворювання [149], і кількість цих вражень збільшується з часом [202]. Повідомляється, що 50-60% неврологічних проявів з'являються протягом року після встановлення діагнозу СЧВ [70, 149]. Rescio-Barbero M. (2024) [181] та співавтори не виявили кореляції між наявністю психічних розладів на тривалість захворювання [181]. Нами чітко встановлено, що ураження центральної та периферичної нервової системи є маркерами важкого перебігу захворювання, оскільки асоціюються з індексом ушкодження внутрішніх органів SLICC/DI та високою активністю запального процесу за SLEDAI. Зокрема, частка хворих з головним болем, когнітивною дисфункцією, тривожними та депресивними розладами в групі з низьким ушкодженням внутрішніх органів та низькою активністю за SLEDAI в 2,4-8,3 рази є нижчою, ніж в групі з високим ІУ та SLEDAI. Частка осіб з моно/полінейропатією теж вірогідно асоціювалась з тяжким перебігом захворювання (табл. 3.4, 3.5). Літературні дані також свідчать, що неврологічні прояви є маркером тяжкого перебігу СЧВ [86, 124, 149, 202]. За даними Beltrán A. та співавт., (2019) [24] 45,8% пацієнтів з неврологічними проявами мали виражену активність захворювання і 31,9% – помірну. А за даними Unterman A., (2011) [210], Barbero M., (2024) [181] ступінь когнітивного дефіциту не була пов'язаною з активністю захворювання, ушкодженням внутрішніх органів та терапією глюкокортикоїдами. Натомість депресивні розлади у хворих на СЧВ навпаки асоціювались з використанням високих доз кортикостероїдів, і не мали зв'язку з активністю захворювання [96]. Це все вказує на складність патогенетичних механізмів формування психоневрологічних порушень. Тому цілком можна стверджувати про багатофакторність цього процесу, який, як відомо, охоплює гіперпродукцію аутоантитіл з антинейрональною активністю,

дисфункцію гематоенцефалічного бар'єру, гіперпродукцію цитокінів, різного класу антифосфоліпідних антитіл, судинний механізм ураження та генетичний поліморфізм.

Про високу частоту порушення сну у хворих на СЧВ свідчать чисельні закордонні публікації. Згідно літературних даних, поширеність порушень сну варіює від 54% до 80,5% залежно від методології оцінювання [49, 770, 227, 229], що свідчить про високу частоту інсомнії в загальній структурі нейропсихіатричного вовчака. Основним джерелом мінливості цих даних є відмінності в техніці оцінки порушень сну [43], а також наявність факторів (тривалість захворювання, наявність супутніх хвороб, побічна дія ліків, стрес, виразність больового синдрому, втома, тощо), що впливають на порушення сну [168, 227, 229].

Щодо гендерних особливостей порушень сну, то згідно отриманих нами даних у чоловіків вони виявлялись у 100% випадків, і в більшості хворих ці порушення сну були легкого ( $n=2$ ; 28,57%) та середнього ступеня важкості ( $n=4$ ; 57,14%), важку інсомнію виявляли рідше ( $n=1$ ; 14,29%). Серед жінок важка інсомнія виявлялась частіше ( $n=20$ ; 22,47%) (табл.3.6). Встановлено, що рівень активації оксиду азоту (NO) – ключового нейромедіатора регуляції стресу та циклу «сон-бадьорість» – у структурах мозку, відповідальних за архітектоніку сну, є нижчим у жінок порівняно з чоловіками. Враховуючи гендерну детермінованість СЧВ, доцільним є подальше вивчення ролі NO як потенційного патогенетичного механізму формування інсомнії у цієї категорії пацієнтів [51].

Дослідженням встановлено тенденцію до зростання частки хворих з важкою інсомнією зі збільшенням віку хворих (табл. 3.7). Так, якщо у віковій групі до 25 років важкі порушення сну мав кожен десятий пацієнт, в групі 25-45 років – 20%, а в групі 45 та більше – 33%. Щодо наймолодшої групи пацієнтів, то цей вік в якійсь мірі можна асоціювати з дебютом захворювання, або малотривалим перебігом захворювання. Якщо говорити про літературні дані, то в доступних нам джерелах не було виявлено істотної різниці в частоті

розладів сну між здоровими суб'єктами та пацієнтами в дебюті захворювання [49, 187]. Хоча є дослідження, де виявляли порушення сну у дітей, хворих на СЧВ, частіше, ніж у здорових однолітків [232].

Зі зростанням часу від дебюту захворювання лише незначно зменшувалась частка хворих без порушень сну і відповідно, зростала частка з інсомнією (табл. 3.7). Що стосується питомої ваги інсомнії, то дослідженням не виявлено накопичення осіб з інсомнією середньої важкості чи важкою інсомнією в групі хворих з високою тривалістю захворювання (табл. 3.7). Водночас, за даними численних наукових досліджень тривалість захворювання є однією з основних причин порушень сну у хворих на СЧВ [168, 223]. Однак, причини цього явища є малодослідженими [168]. За даними [49, 187], на ранніх стадіях захворювання порушення сну є доволі рідкісним явищем та за результатами досліджень не було істотної різниці в частоті розладів сну між здоровими суб'єктами та пацієнтами на початку вовчака, а ураження внутрішніх органів і застосування глюкокортикоїдів мають більш негативний вплив на порушення сну, ніж тривалість захворювання.

В дослідженні був виявлений тісний зв'язок між збільшенням активності запального процесу у хворих на СЧВ та інсомнією (див. табл. 3.8). Зокрема, частка хворих з важкою інсомнією в групі хворих з активністю за SLEDAI більше 20 балів була в 2,7 рази вищою, ніж при активності до 10 балів. Подібні закономірності встановлені і щодо індексу тяжкості захворювання (див. табл. 3.8). На думку багатьох дослідників, саме висока активність запального процесу є найбільш визначальною в розвитку інсомнії [51, 148, 170, 187]. За даними вчених [168, 227] саме нестача сну свідчить про погіршення активності хвороби. Порушення сну збільшують вивільнення цитокінів і індукують стрес. Підвищення рівня цитокінів має прозапальну дію, що впливає на імунологічну регуляцію. Тому порушення сну можуть підвищити активність захворювання пацієнтів з СЧВ. Збільшується вироблення інтерлейкінів - ІЛ-1, ІЛ-6, які можуть мати прямий вплив на механізм сну і спричиняти його порушення [223]. Внаслідок імунологічної активації може виникати дисфункція

гіпоталамусу, що призведе до зміни рівня мелатоніну і порушення циркадного ритму. Також синтезуються автоантитіла проти рецепторів до мелатоніну та інших молекул, що регулюють сон. Хронічний дистрес, зумовлений перебігом СЧВ, активує секрецію кортизолу, що призводить до порушення циркадних ритмів і розладу циклу «сон-бадьорість». Ці імунологічні механізми можуть взаємодіяти між собою та з іншими факторами, такими, як біль, депресія, медикаментозне лікування, що призводить до складності розуміння точного механізму порушення сну при СЧВ [223, 229]. Зазначений процес має характер двостороннього зв'язку. Зокрема, артралгія, втома, больовий синдром, депресія та побічні ефекти фармакотерапії з часом детермінують розлади сну, що формує патогенетичне хибне коло, призводячи до прогресуючого погіршення якості життя пацієнтів [168; 223].

На сучасному етапі наукового пошуку активно дискутується проблема мультифакторного взаємозв'язку між диссомнічними розладами, депресією, хронічним больовим синдромом та інтенсивністю системного запалення, що супроводжується надмірною продукцією прозапальних цитокінів. При цьому одне з центральних місць у патогенезі порушень сну у хворих на СЧВ відводиться дисфункції нейроімунної регуляції [171]. Невідновлювальний сон є важливим предиктором генералізованого болю у пацієнтів з ревматичними захворюваннями і має негативний вплив на втому, настрій, когнітивну працездатність та повсякденну активність [43, 232].

Інші дані досліджень сну у хворих на СЧВ показали, що поганий сон (менша ефективність та більша фрагментація сну) може підвищити активність захворювання [43, 168], а сама нестача сну може свідчити про погіршення активності [227]. Враховуючи описану кругову взаємодію, яка включає складну імунологічну відповідь, пов'язану з циркадним ритмом, цей зв'язок слід розглядати як можливий рушійний фактор порушення сну та активності захворювання при системному червоному вовчаку [223].

Рання діагностика розладів сну у хворих на СЧВ та відповідне лікування мають важливе значення для зменшення негативного впливу порушень сну на

його якість та перебіг захворювання. Інсомнія знижує якість життя, асоціюється з більшою втомою, когнітивними порушеннями та емоційним дискомфортом.

Як повідомлялось вище, тривога, депресія, когнітивні розлади є самими частими серед усіх психоневрологічних проявів у хворих на СЧВ та потребують більшої уваги з боку вчених [132, 191]. Виявлена у нашому дослідженні наявність та виразність цих психопатологічних проявів, узгоджується з даними інших авторів [53, 132, 191]. Зокрема, мета-аналіз 38 клінічних досліджень, в які увійшли 4439 хворих на СЧВ, показав, що тривожні розлади виявляються у 25,8% осіб, а за даними Cui C.(2021) [53] більш ніж у 85%. Недавній мета-аналіз 69 досліджень чітко вказує, що у 35% хворих розвиваються депресивні розлади різного ступеня тяжкості [44]. Показано, що їх наявність часто асоціюється з тривожними порушеннями і негативно впливає на якість життя пацієнта. Що стосується когнітивної дисфункції, то за даними Vorba E.A., (2023) [31] пацієнти з СЧВ мають значно гірші показники когнітивної функції, ніж практично здорові особи. Повідомляється, що в залежності від методики дослідження, когнітивна дисфункція виявляється у 20-80% хворих на СЧВ [230]. На думку власне хворих на СЧВ когнітивна дисфункція, за відсутності важких органних уражень, якими є ушкодження нирок, серцево-судинної системи, являється одним із найбільш неприємних симптомів захворювання, яка спричиняє щоденні труднощі з концентрації уваги, підтримки розмови, здатності до запам'ятовування, відтворення та пошуку маршрутів подорожі [230].

До факторів, що можуть вплинути на розвиток цих порушень, відносять тривалість захворювання, застосування глюкокортикоїдів, наявність антифосфоліпідних антитіл, відсутність фізичної активності, дефіцит вітаміну Д тощо [61, 191]. Нами також проаналізовано зв'язок порушень психоемоційної сфери з перебігом захворювання. Дослідженням не виявлено суттєвих гендерних відмінностей, а також асоціативних зв'язків тривожно-депресивних розладів та когнітивної дисфункції з віком хворих та тривалістю

захворювання. Дані літератури стосовно цього питання є доволі суперечливими. Liao та співавтори відмічають більш високий рівень тривожних та депресивних розладів у жінок порівняно з чоловіками [132], хоча існують і такі, що вказують на протилежні дані [105]. Хоча вік є важливим фактором формування психоневрологічних порушень, результати численних досліджень свідчать про відсутність прямої кореляції між процесами старіння та зростанням частоти таких порушень у когорті хворих на системний червоний вовчак [70, 100, 132].

Що стосується ролі тривалості захворювання в формуванні тривоги, депресії та когнітивних порушень, то літературні дані щодо цього питання є доволі суперечливими. Так, за даними великого проспективного когортного дослідження, що тривало упродовж 7 років і охопило 755 хворих на СЧВ, чітко показано зростання когнітивної дисфункції у хворих на СЧВ, особливо тих, що мали супутні депресивні розлади [208]. Зовсім протилежні дані отримані в іншому дослідженні, де за даними Hanly J.G., (1994) [89], когнітивна дисфункція на початковому етапі реєструвалась у 21% хворих, а за рік спостереження лише у 12% осіб. Покращення когнітивних функцій у 50% хворих упродовж 10 років спостереження продемонстровано і в іншому дослідженні [40]. Автори приходять до думки, що важливими чинниками прогресування цих порушень є етнічна приналежність, освіта, активність захворювання, фізичне функціонування, постійний хронічний біль, розмаїття інструментів оцінки даних порушень, а також вказують на те, що прогресування їх до явної деменції є вкрай рідкісним явищем [191]. За даними Fujieda Y., 2020 [70], у 50-60% хворих з СЧВ нейропсихічні прояви маніфестують протягом першого року від початку захворювання. Водночас, результати інших досліджень [149, 158, 205] свідчать, що такі порушення можуть виникати як на етапі дебюту, так і через десятиліття після встановлення діагнозу.

Нами досліджено зв'язок порушень в психоемоційній сфері, а саме у розвитку тривожних, депресивних та когнітивних розладів, з активністю

запального процесу, оціненого за індексом SLEDAI та індексом ушкодження внутрішніх органів SLICC/DI (табл. 3.16, 3.17). Виявилось, що зі збільшенням активності запального процесу за шкалою SLEDAI та тяжкості органних уражень за SLICC/ ACR DI зростали показники особистісної та ситуативної тривожності, посилювались депресивні розлади, а також поглиблювалась когнітивна дисфункція (розбіжності між групами статистично значущі –  $p < 0,05$ ). Літературні дані з цих питань носять суперечливий характер. Так, в ряді досліджень вказано на асоціацію окремих порушень в психоемоційній сфері з високою активністю СЧВ. Зокрема, когнітивна дисфункція асоціювалась з індексом ушкодження і не мала зв'язку з активністю захворювання [61, 101, 179, 230]. В той же час існують інші дані [31, 45, 114], де порушення в психоемоційній (тривога, депресія) сфері асоціювались з активністю запального процесу.

На нашу думку, такий доволі тісний зв'язок між запальним процесом та ураженням психоемоційної сфери у хворих на СЧВ не є випадковим. Адже відомо, що несприятлива дія системного запального процесу при СЧВ реалізується як через ініціювання та акселерацію атеросклеротичного процесу в судинах, так і через пряму негативну дію медіаторів запалення на ендотелій судин та ураження центральної та периферичної нервової системи в цілому. В останні роки отримані і певні дані щодо існування у хворих на СЧВ антитіл та інших біологічних молекул (анти-NR2-антитіла, антирибосомальні Р-антитіла, анти-Sm, BDNF), що володіють нейротоксичними властивостями при проходженні через гематоенцефалічний бар'єр і можуть виступати біомаркерами ураження центральної та периферичної нервової системи [93, 160, 217]. На нашу думку, саме поліморфізм антитіл у хворих на СЧВ і може пояснити існування у одних і тих же хворих різних типів порушень в психоемоційній сфері.

Пацієнти з НПСЧВ мають дуже різноманітні психоневрологічні прояви, що ускладнює їх діагностику. Останні 10 років цій проблемі вчені приділяють дуже багато уваги, проводяться нові дослідження, але досі немає ні

лабораторних, ні радіологічних маркерів для встановлення діагнозу та прийняття рішень щодо терапії при НПСЧВ [167]. Біомолекула ендогліну асоціюється з патогенезом окремих неврологічних [46, 182] та аутоімунних захворювань [81, 129, 144]. В окремих дослідженнях доведена роль S-ендогліну в розвитку неврологічних порушень [46]. В своєму дослідженні ми вирішили визначити, чи може рівень S-ендогліну відображати стан психічного здоров'я у хворих на СЧВ.

Підсумовуючи вище наведені результати, можна констатувати, що у хворих на СЧВ рівень ендогліну є достовірно вищим на 90,4% ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою контролю (табл. 4.1). Порівняти власні дані з результатами інших науковців неможливо, оскільки це перше дослідження, що проведено на популяції хворих на СЧВ, в якому додатково проводилась оцінка ролі демографічних параметрів та важкості захворювання на рівні ендогліну в сироватці крові. Однак, існують окремі дослідження щодо ролі ендогліну при інших аутоімунних захворюваннях. Зокрема, у пацієнтів з ювенільним дерматоміозитом та важкою васкулопатією виявлялись високі рівні S-ендогліну [220]. У пацієнтів з ревматоїдним артритом реєструвались більш високі рівні S-ендогліну, ніж в контрольній групі, але зв'язку з проатерогенними змінами в судинах (зростанням товщини комплексу інтима-медіа каротидних артерій) не виявлено [95].

Проведений нами аналіз рівнів S-ендогліну в сироватці крові хворих на СЧВ в залежності від перебігу захворювання засвідчив, що зростання концентрації досліджуваного білку асоціюється зі збільшенням тривалості захворювання ( $p < 0,05$ ), і не має зв'язку з гендерними чинниками, віком пацієнта та застосуванням ГК терапії (див. табл. 4.2). В літературі не знайдено даних стосовно впливу статевих та вікових чинників на концентрацію ендогліну в сироватці крові, проте відомо, що у здорових молодих дорослих рівні ендогліну є нижчими ( $4,88 \pm 0,95$  мкг/мл), ніж у здорових осіб похилого віку ( $6,11 \pm 1,38$  мкг/мл), і значно нижчими ( $7,20 \pm 1,72$  мкг/мл), ніж у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [104].

Ми показали, що збільшення важкості захворювання супроводжувалось зростанням рівня ендогліну в сироватці крові. Зокрема, в групі з рівнем ендогліну  $>4,24$  нг/мл індекси DI, SLAM-1 та SLEDAI були достовірно вищими (на 14,6; 26,8 та 34,5%,  $p<0,05$ ), ніж в групі, де рівень ендогліну був  $<2,55$  нг/мл (табл.4.3). Крім того, в групі з найвищим рівнем цього білку виявлялась найбільша частка пацієнтів з високою активністю захворювання за індексом SLEDAI $>10$  балів, а також найвищою була концентрація прозапальтних цитокінів – ФНП-альфа та ІЛ-1 (табл. 4.3).

Ще одним чинником, який очевидно активує експресію ендогліну, є антитіла до фосфоліпідів. Зокрема нами показано, що у хворих на СЧВ без ознак антифосфоліпідного синдрому (АФС) рівень ендогліну на 57,2% вище групи контролю, хворі з «ймовірним АФС» мають рівень ендогліну на 91,4% вище групи контролю, а хворі з «підтвердженим АФС» – на 110% вищим, ніж у групі хворих на СЧВ без АФС (табл.4.5). Що стосується літературних даних, то в окремих дослідженнях показано, що у пацієнтів з СЧВ за умов вторинного антифосфоліпідного синдрому реєструються більш високі рівні S-ендогліну в сироватці крові, які асоціюються з наявністю антикардіоліпінових антитіл та антитіл до  $\beta$ -глікопротеїну 1 [129] і не корелюють з активністю захворювання [48].

Аналіз частоти інших коморбідних станів залежно від рівня ендогліну показав лише тенденцію до збільшення в групі з рівнем ендогліну  $>4,24$  нг/мл частки осіб з ураженням серця, судин, легень та нирок, ніж серед осіб з рівнем ендогліну  $<2,55$  нг/мл (табл. 4.5). При цьому, від 1-го до 4-го квартилю виявлялось чітке зростання частки пацієнтів з ураженням нервової системи. Серед пацієнтів з рівнем ендогліну вищим за 3,29 нг/мл ( $Q_3$  та  $Q_4$ ) частка осіб з ураженням периферичної нервової системи перевищувала 50% і була вищою в 2,99-3,38 рази ( $p<0,05$ ), ніж серед пацієнтів з рівнем ендогліну менше 2,55 нг/мл. Також, в групах  $Q_2$ ,  $Q_3$  та  $Q_4$  частки пацієнтів з ураженням ЦНС були вищими в 2,32; 2,98 та 3,28 рази порівняно з групою  $Q_1$  ( $p<0,05$ -0,001,

відповідно), при цьому в групах Q<sub>3</sub> та Q<sub>4</sub> превалювали пацієнти з ЦВЗ (табл.4.5).

Що стосується літературних даних, то повідомляється, що підвищені рівні S-ендогліну є маркером наростання ендотеліальної дисфункції в осіб з діабетичною васкулопатією та нефропатією [62]. У чоловіків з цукровим діабетом розвиток еректильної дисфункції супроводжувався зростанням рівня S-ендогліну в сироватці крові [209]. Експресія ендогліну посилюється при нирковому інтерстиціальному фіброзі та відіграє певну роль у прогресуванні ХХН [73]. Встановлено негативну кореляцію між експресією ендогліну в клітинах і розвитком ліпід-опосередкованого коронаросклерозу у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією [48]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією виявлялись більш високі рівні ендогліну, ніж у нормотензивних пацієнтів [156].

Експериментально доведено, що ендоглін відіграє важливу роль в регуляції неоваскуляризації ішемізованого головного мозку та забезпеченні виживання нейронів [228], а гіпоксія є головним стимулом експресії ендогліну в ендотеліальних клітинах мозку [83]. За даними, Naarmann A. (2023) [82] високий S-ендоглін є біомаркером тяжкого ішемічно-реперфузійного ураження головного мозку після оклюзії великих церебральних судин у пацієнтів з інсультом [82]. За іншими даними, у пацієнтів з церебральним вазоспазмом, інфарктом мозку та церебральною ішемією після спонтанного субарахноїдального крововиливу реєструвалось зниження рівня S-ендогліну в сироватці крові [58].

Дослідженням встановлено, що підвищення рівня ендогліну в сироватці крові асоціювалось з погіршенням показників психічного здоров'я пацієнтів з СЧВ (табл. 4.6). Так, в групі з рівнем ендогліну >4,24 нг/мл частка пацієнтів з верифікованою тривожністю (за шкалою Спілбергера), депресивними розладами (за шкалою Зунга) та когнітивною дисфункцією була статистично значуще вищою в 2,4; 5,52 та 2,74 рази ( $p < 0,05$ ), ніж в групі з рівнем ендогліну <2,55 нг/мл. В останній групі, показники інсомнії виявились достовірно

кращими на 28,1 та 30,2%,  $p < 0,05$ , ніж в групі з високим та дуже високим рівнем ендогліну сироватки крові.

За даними сучасних дослідників [182], рівень ендогліну в сироватці крові є одним з важливих біомаркерів для диференційної діагностики депресивних та біполярних розладів. А за даними великого лонгітуденального дослідження 332 пацієнтів з депресією, рівні ендогліну виступали в якості важливих і найбільш перспективних маркерів при оцінці лікування антидепресантами [46].

Таким чином, отримані дані засвідчили, що надмірна концентрація ендогліну є циркулюючим маркером ураженням периферичної та центральної нервової системи, оскільки тісно асоціюється з цереброваскулярними проявами захворювання, ураженням психоемоційної сфери (тривожністю, депресивними розладами, когнітивною дисфункцією та інсомнією). Рівень ендогліну значно підвищений у хворих з активним запальним процесом (високими рівнями ФНП-альфа, ІЛ-1), у пацієнтів з АФС і практично не залежать від віку, статі, застосування ГК. На основі проведеного аналізу вважаємо за доцільне включити визначення сироваткової концентрації S-ендогліну до протоколу комплексного лабораторного обстеження хворих на СЧВ, особливо за наявності психоемоційних розладів, з метою ранньої верифікації ендотеліальної дисфункції.

Нами встановлено, що у хворих на системний червоний вовчак рівень мозкового нейротрофічного фактору в сироватці крові виявився на 44,7% нижчим, ніж такий в групі контролю (табл. 4.8). Літературні дані свідчать про те, що при багатьох захворюваннях центральної нервової системи, зокрема хворобах Альцгеймера та Паркінсона, має місце низький рівень BDNF в сироватці крові [10, 72, 74, 242]. Рівень BDNF широко вивчався і при багатьох ревматичних захворюваннях. Зокрема, при системному склерозі [134], який є мікросудинним захворюванням, мало місце суттєве (в порівнянні з контрольною групою) зниження рівнів BDNF у сироватці крові, і навпаки, при синдромі Шегрена [126] та ревматоїдному артриті [117] виявляли підвищені

рівні BDNF. Стосовно СЧВ, в сучасній науковій літературі спостерігається неоднорідність отриманих результатів. Зокрема, за даними Q. Zheng та співавт. (2017р.) [233], Ikenouchi та співавт. (2006р.) [98], Alessi H. та співавт (2022р.) [7], у хворих на СЧВ має місце зниження (порівняно з контрольною групою) рівнів BDNF в сироватці крові. Дослідження Tamashiro L.F. та співавт. [203], проведене за участю 131 пацієнта з СЧВ, продемонструвало вищі рівні BDNF у осіб із субклінічним (латентним) перебігом ураження центральної нервової системи порівняно з хворими, які мали виражені клінічні ознаки нейропсихіатричного вовчака. Більше того, рівні BDNF зростали паралельно покращенню (зникненню) нейропсихіатричних симптомів, що очевидно підтверджує гіпотезу про важливу роль BDNF в ініціації та підтриманні здоров'я мозку. За даними N.Wang та співавт. (2021р.) [219], рівні BDNF були найнижчими саме в осіб з глибокими ураженнями мозку у хворих на СЧВ. Вважається, що збереження низьких рівнів BDNF у сироватці може бути пов'язане з поганим прогнозом нейропсихіатричних порушень у хворих на СЧВ [99]. Натомість, нещодавно опублікований мета-аналіз 8 досліджень [194] не показав чітких відмінностей в концентраціях BDNF в сироватці крові хворих з нейропсихіатричними проявами вовчака та пацієнтами контрольної групи. Існування певних розбіжностей у результатах наукових досліджень підкреслює потребу в додатковому вивченні даної проблеми, що було реалізовано в межах цієї роботи.

Проведений аналіз не виявив значущих відмінностей в рівнях BDNF залежно від наявності коморбідної патології (ураження серця, судин, нирок, легень, периферичної НС). Водночас відзначалася чітка тенденція до збільшення питомої ваги пацієнтів із ураженням ЦНС паралельно зі зниженням сироваткової концентрації BDNF (табл. 4.11). Так, в групі з рівнем BDNF менше 9,04 нг/мл таких хворих було 87%, а у групі з рівнем BDNF >15,24 нг/мл – 54,2% осіб. Зниження рівнів BDNF в сироватці крові асоціювалось з виразним погіршенням показників психічного здоров'я пацієнтів з СЧВ (табл. 4.12), а саме, в групі Q<sub>1</sub> (з рівнем BDNF менше 9,04

нг/мл) частки пацієнтів з розладами пам'яті, депресивними розладами (за шкалою Зунга), когнітивною дисфункцією та інсомнією була статистично значуще вищою в 1,87; 14,5; 5,22 та 1,46 рази ( $p < 0,05-0,001$ ), ніж в групі Q<sub>4</sub> (з рівнем BDNF вище 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 в групі Q<sub>1</sub>.

За даними літератури, сироваткові рівні BDNF асоціювались з депресивними розладами і є критично важливими регуляторами різних типів пластичності нейронів мозку [39]. BDNF вважається потужним захисним фактором, який здатний забезпечувати захист від нейродегенерації, зокрема при хворобі Альцгеймера [10]. Відома участь BDNF в формуванні та підтримці розладів сну [84]. Що стосується хворих на СЧВ, то за даними Zheng та співавт. [233] і Alessi H. та співавт. [7], де низькі рівні BDNF у сироватці крові асоціювались з депресивними розладами, автори приходять до висновку про важливу роль BDNF у підтримці психічного здоров'я пацієнтів. Дослідження Ikenouchi та співавт. [98] продемонструвало, що виражений дефіцит BDNF асоційований із незворотними структурними змінами ЦНС. При цьому в групі пацієнтів без психоневрологічних порушень показники нейротрофіну суттєво не відрізнялися від значень групи контролю. Зростання рівня BDNF може бути індикатором відновлення пошкодження мозку при нейропсихіатричних порушеннях у цієї когорти пацієнтів. Зовсім протилежними є дані Ikenouchi-Sugita (2010р.) [99], які вказують на значно вищі рівні BDNF саме у хворих з психіатричними симптомами, що включали тривожні розлади, психози, розлади настрою та когнітивну дисфункцію, а зниження їх асоціювалось з покращенням цих симптомів.

Аналіз зв'язку клініко-демографічних показників перебігу СЧВ з рівнем BDNF виявив тенденцію до збільшення середнього віку та підвищення в цій групі (BDNF < 9,04 нг/мл) частки пацієнтів старших 44 років (табл. 4.9). В літературі не знайдено досліджень щодо зв'язків між збільшенням віку та

зменшенням BDNF у хворих на СЧВ, однак відмічається загальна тенденція зниження рівня BDNF зі збільшенням віку [63]. Не спостерігалось суттєвої різниці в рівнях BDNF у групах з різною тривалістю захворювання, застосуванням та дозою ГК (табл. 4.9), хоча літературні дані свідчать про те, що прийом ГК зменшує рівень BDNF та сприяє розвитку порушень когнітивних функцій та депресивних станів [165].

Водночас аналіз зв'язку рівнів BDNF з показниками активності захворювання виявився неоднозначним (табл. 4.10). Всі показники активності (ШОЕ, СРБ, IL-6) запального процесу, за винятком TNF- $\alpha$  та індексу SLEDAI, не мали зв'язку з BDNF. Так, в групі з рівнем BDNF менше 9,04 нг/мл показники TNF- $\alpha$  та індексу SLEDAI були на 45,1% та 28,9% – відповідно вищими, ніж у групі з рівнем BDNF >15,24 нг/мл. Наші результати співставні з результатами багатьох інших дослідників, які вважають, що рівні BDNF у сироватці крові хворих на СЧВ корелюють з SLEDAI і суттєво знижені при активному СЧВ [163, 192, 194, 203, 219]. А за даними Fauchais A. та співавт. [65] і Ikenouchi S. та співавт. [98], рівні BDNF не мали зв'язку з показниками активності та тяжкості СЧВ.

Підсумовуючи результати, можна зробити висновок про існування доволі складного характеру зв'язків між рівнями BDNF з особливостями перебігу захворювання та спектром психоневрологічних проявів захворювання.

Оскільки ізольовані зміни сироваткового рівня BDNF не виявили достатньої специфічності у хворих на СЧВ, то пошук більш специфічного і чутливого маркера ураження ЦНС був доцільним. Для оцінки дисбалансу між досліджуваними нами ендотеліальним та мозковим факторами, що мають патогенетичне значення у розвитку уражень нервової системи у хворих на СЧВ, ми вивчили зміни співвідношення між рівнями ендогліну (ENG) та BDNF (BDNF/ENG). Для зменшення інтрагрупових варіацій показника BDNF/ENG ми розрахували логарифмований індекс «lg BDNF/ENG».

Нами встановлено, що індекс «lg BDNF/ENG» більш суттєво відрізнявся залежно від клініко-демографічних параметрів, ніж абсолютне відношення BDNF/ENG (табл. 4.15). Зокрема, встановлено достовірне зниження індексу «lg BDNF/ENG» з віком: цей показник у пацієнтів віком  $\geq 45$  років був нижчим на 23,8 та 15,7% ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів віком  $< 25$  років та 25-44 роки, відповідно. Спостерігалось статистично значуще зниження індексу «lg BDNF/ENG» зі збільшенням тривалості захворювання: у пацієнтів з тривалістю СЧВ вище 5 років цей показник був нижчим на 30,5% ( $p < 0,05$ ), ніж у осіб з тривалістю захворювання менше 2 років. У хворих з критеріальним АФС реєструвалось достовірне зниження індексу «lg BDNF/ENG» на 57,1% ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою «без АФС» та на 51,8% ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою «ймовірний АФС». Зниження індексу «lg BDNF/ENG» асоціювалось з наявністю ураження ЦНС у хворих на СЧВ і цей показник був найнижчим саме в групі «СЧВ з ураженням ЦНС та АФС» (на 69,2% нижчим, ніж у осіб без ураження ЦНС  $p < 0,01$ ). Більш низькі значення індексу «lg BDNF/ENG» реєструвались у пацієнтів з ЦВЗ, ніж з ураженням ЦНС несудинного генезу.

Проведення ROC-аналізу індексу «lg BDNF/ENG» вказує на можливість використання даного індексу в якості предиктора розвитку депресивних розладів у хворих на СЧВ (табл. 4.17, рис. 4.13) за точкою відсікання 0,46 ( $p < 0,001$ ). А саме, при зниженні індексу «lg BDNF /ENG» нижче 0,46 шанси розвитку депресії у хворих на СЧВ істотно зростають (OR: 8,51;  $p < 0,05$ ) із чутливістю 0,82 та специфічністю 0,67.

Отже, низькі значення індексу «lg BDNF/ENG» на відміну від ізольованої оцінки рівнів BDNF, можуть фігурувати в якості предиктора розвитку депресивних розладів у хворих на СЧВ, який доволі тісно асоціюється зі збільшенням віку та тривалості захворювання і є суттєво нижчим в осіб з визначеним АФС.

**Основні результати даного розділу опубліковано у таких працях:**

[198, 199, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної ревматології, що полягає у покращенні діагностики психоневрологічних проявів у хворих на СЧВ на основі дослідження рівнів ендогліну, BDNF, визначення індексу «lg BDNF/ENG», оцінки їх зв'язку з показниками перебігу захворювання та встановленні нових предикторів уражень центральної та периферичної НС.

1. У хворих на СЧВ виявлено високу поширеність ознак ураження ЦНС (69,8%) і ПНС (36,5%). Серед проявів уражень ЦНС переважають когнітивна дисфункція (42,7%), тривожні розлади (41,6%), головний біль (36%) та депресивні прояви (32,3%), а серед уражень ПНС – полінейропатія (30,2%). Спектр нейропсихіатричних порушень у хворих на СЧВ представлений судомними розладами (2,08%), ішемічним інсультом (3,1%), ТІА (6,2%), мієлопатією (4,16%), асептичним менінгітом (1,04%), мононейропатією (4,2%) та синдромом Гійєна-Барре (2,1%). Порушення в психоемоційній сфері (депресивні та тривожні прояви, когнітивна дисфункція різного ступеня виразності) виявляються у 32,3% , 41,6% та 42,7% хворих, відповідно. Найчастіше вони представлені високим (41,6-33,3%) та середнім (39,6-47,9%) рівнем особистісної та ситуативної тривожності, легкими (13,6%) та помірними (15,6%) депресивними проявами та слабкими когнітивними розладами. Інсомнія різного ступеня тяжкості виявлялась у 88,54% хворих на СЧВ, а в структурі порушень сну переважали переривчастий сон (55,2%) та порушення денної активності (35,4%), рідше зустрічались проблеми з засинанням (26%), погіршення денної якості життя (22,9%) та раннє пробудження (11,5%).

2. Психоневрологічні порушення у хворих на СЧВ тісно асоціюються з індексом пошкодження SLICC/ACR DI та активністю захворювання за SLEDAI. У осіб з високим SLEDAI та SLICC/DI, в порівнянні з хворими з низькою активністю та органічними ураженнями, в 2,5-5 разів

частіше виявлялись важкий рівень ситуативної та особистісної тривожності, депресії та когнітивної дисфункції. У жінок частіше зустрічались головний біль, когнітивна дисфункція, тривожні прояви, мієлопатія та інсомнія, у чоловіків – ішемічний інсульт, ТІА, депресивні прояви та полінейропатія. Спектр неврологічних порушень не залежав від віку хворих. Водночас поширеність та вираженість головного болю, тривожних розладів, когнітивної дисфункції, полінейропатії, інсомнії зростали зі збільшенням тривалості захворювання.

3. Вперше засвідчено, що у хворих на СЧВ реєструється підвищення (на 90,4%,  $p < 0,001$ ) рівня ендогліну в сироватці крові порівняно з групою контролю. Підвищення рівнів ендогліну асоціюється зі зростанням активності захворювання за SLEDAI ( $r = 0,266$ ,  $p = 0,006$ ), рівнем прозапальних цитокінів - TNF- $\alpha$  ( $r = 0,322$ ,  $p = 0,001$ ) та IL-1 $\beta$  ( $r = 0,239$ ,  $p = 0,019$ ), тривалістю захворювання і не має зв'язку з віком та статтю. Рівень ендогліну демонструє високу діагностичну цінність як предиктор ураження нервової системи, ЦВЗ у хворих на СЧВ, оскільки при підвищенні його рівнів  $> 3,29$  нг/мл достовірно зростає ( $> 50\%$ ) частка хворих з ураженням ПНС, і, особливо, підвищуються шанси розвитку ЦВЗ (OR: 22,13 [95% ДІ 6,17-79,4];  $p < 0,05$ ). Найвищі сироваткові рівні ендогліну виявлялись у хворих на СЧВ з ураженням ЦНС та АФС.

4. Встановлено, що у хворих на СЧВ має місце зниження рівня BDNF (на 44,7%,  $p < 0,001$ ) в сироватці крові порівняно з групою контролю. Концентрація BDNF не має зв'язку з віком, статтю, тривалістю захворювання та наявністю АФС, слабо асоціюється з активністю запального процесу (TNF- $\alpha$ , індекс SLEDAI,  $p < 0,05$ ). Серед психоневрологічних проявів лише маркери погіршення ментального здоров'я (розлади пам'яті, депресивні прояви) асоціювались зі зниженням рівня BDNF в крові. При рівні BDNF нижче 9,97 нг/мл суттєво підвищується ризик розвитку депресивних проявів (OR: 5,52 [95% ДІ 2,20-13,9];  $p < 0,05$ ).

5. У хворих на СЧВ формується значний дисбаланс між рівнями ендогліну та BDNF в сироватці крові зі статистично значущим зниженням

індексу «lg BDNF/ENG» (на 74,7 %,  $p < 0,001$ ) порівняно з групою контролю. Зниження індексу «lg BDNF /ENG» нижче 0,60 є предиктором ураження ЦНС, оскільки достовірно збільшує шанси розвитку неврологічної патології (OR: 11,08 [95% ДІ 3,82-32,1];  $p < 0,05$ ). Більш низькі значення індексу «lg BDNF/ENG» реєструвались у пацієнтів з ЦВЗ, ніж з ураженням ЦНС несудинного генезу. Встановлено достовірне зниження індексу «lg BDNF/ENG» зі збільшенням віку, тривалості захворювання ( $p < 0,05$ ) та наявністю АФС ( $p < 0,01$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою раннього виявлення хворих з психоневрологічними порушенням до лабораторно-діагностичного комплексу обстеження хворих на СЧВ слід включити, поряд з дослідженням традиційних факторів ризику, визначення рівнів ендогліну, BDNF та їх співвідношення.

Хворим на СЧВ рекомендовано проводити тестування на наявність порушень ментального здоров'я, а саме для діагностики тривожних проявів використовувати шкалу Спілбергера, депресивних проявів – шкалу Зунга, когнітивної функції – Монреальську шкалу (тест MoCA).

Хворим на СЧВ рекомендовано визначати рівень BDNF та ENG в крові з наступним розрахунком індексу «lg BDNF /ENG» у плазмі крові, і рівень BDNF у плазмі крові нижче 9,97 нг/мл та/або індекс «lg BDNF/ENG» <0,60 вважати предикторами погіршення показників ментального здоров'я (тривожні та депресивні прояви, когнітивна дисфункція, інсомнія).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Abbasifard, M., Kamiab, Z., Noori, M., Khorramdelazad, H. (2020). The S100 proteins expression in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: Can they be potential diagnostic biomarkers? *Gene Reports*, 20, 100773. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100773>
2. Adam, P. J., Clesham, G. J., Weissberg, P. L. (1998). Expression of endoglin mRNA and protein in human vascular smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 247(1), 33–37. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8734>
3. Ahn, G. E., Ramsey-Goldman, R. (2012). Fatigue in systemic lupus erythematosus. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 7(2), 217–227. <https://doi.org/10.2217/ijr.12.4>
4. Ainiala, H.; 2001 Ainiala, H., Loukkola, J., Peltola, J., Korpela, M., Hietaharju, A. (2001). The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 57(3), 496–500. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.3.496>
5. Akhil, A., Bansal, R., Anupam, K., Tandon, A., Bhatnagar, A. (2023). Systemic lupus erythematosus: Latest insight into etiopathogenesis. *Rheumatology International*, 43(8), 1381–1393. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05346>
6. Albin, M., Krawczun-Rygmaczewska, A., Cesca, F. (2023). Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Neuroscience Research*, 197, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2023.02.001>
7. Alessi, H., Dutra, L.A., Maria, L.A., Coube, P.C., Hoshino, K., de Abrantes, F.F., Lopes, F.C., de Souza, A.W., Kayser, C., Barsottini, O.G. (2021). Serum BDNF and cognitive dysfunction in SLE: Findings from a cohort of 111 patients. *Clinical Rheumatology*, 41(2), 421–428. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05915-0>

8. Alsamman, M., Sterzer, V., Meurer, S.K., Sahin, H., Schaeper, U., Kuscuoglu, D., Strnad, P., Weiskirchen, R., Trautwein, C., Scholten, D. (2018). Endoglin in human liver disease and murine models of liver fibrosis-A protective factor against liver fibrosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(5), 858–867. <https://doi.org/10.1111/liv.13595>
9. Ameer, M.A., Chaudhry, H., Mushtaq, J., Khan, O.S., Babar, M., Hashim, T., Zeb, S., Tariq, M.A., Patlolla, S.R., Ali, J., Hashim, S.N., Hashim, S. (2022). An overview of systemic lupus erythematosus (SLE) pathogenesis, classification, and Management. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.30330>
10. Amidfar, M., de Oliveira, J., Kucharska, E., Budni, J., Kim, Y.-K. (2020). The role of Creb and BDNF in neurobiology and treatment of alzheimer's disease. *Life Sciences*, 257, 118020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118020>
11. Ardhaoui M. 2022 Ardhaoui, M., Brahem, M., Arfa, S., Jomaa, O., Hachfi, H., Olfa, B., Younes, M. (2022). Intérêt du rapport neutrophiles/lymphocytes au cours du lupus érythémateux systémique. *Revue Du Rhumatisme*, 89. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.10.349>
12. Aringer, M., Costenbader, K. H., Dörner, T., Johnson, S. R. (2022). Response to: “2019 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus’ by Aringer et al” by cui et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(9). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218615>
13. Armaly, Z., Jadaon, J.E., Jabbour, A., Abassi, Z.A. (2018). Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Frontiers in physiology*, 9, 973. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00973>
14. Asherson, R.A. (2006). The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 6(2), 64–67. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.005>

15. Azman, K.F., Zakaria, R. (2022). Recent advances on the role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6827. <https://doi.org/10.3390/ijms23126827>
16. Baba, O., 2022 Baba, A., Kloiber, S., Zai, G. (2021). Genetics of Social Anxiety Disorder: A systematic review. *Psychiatric Genetics*, 32(2), 37–66. <https://doi.org/10.1097/ypg.0000000000000310>
17. Bai, H., Tian, J. (2025). Global research landscape on antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: Trends, collaborations, and Future Directions. *Autoimmunity Reviews*, 24(1), 103696. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103696>
18. Barber, M.R., Drenkard, C., Falasinnu, T., Hoi, A., Mak, A., Kow, N.Y., Svenungsson, E., Peterson, J., Clarke, A.E., Ramsey-Goldman, R. (2021). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(9), 515–532. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>
19. Barbhaiya, M.; Zuily, S.; Naden, R.; Hendry, A.; Manneville, F.; Amigo, M.C.; Amoura, Z.; Andrade, D.; Andreoli, L.; Artim-Esen, B.; et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023, 75, 1687–1702
20. Bassyouni, I., El-Shazly, R., Azkalany, G., Zakaria, A., Bassyouni, R. (2012). Clinical significance of soluble-endoglin levels in systemic lupus erythematosus: Possible association with anti-phospholipid syndrome. *Lupus*, 21(14), 1565–1570. <https://doi.org/10.1177/0961203312460115>
21. 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. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>
22. Belizna, C., Stojanovich, L., Cohen-Tervaert, J.W., Fassot, C., Henrion, D., Loufrani, L., Nagy, G., Muchardt, C., Hasan, M., Ungeheuer, M.N., Arnaud, L., Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Nicoletti, F., Saulnier, P., Godon, A., Reynier, P., Chrétien, J. M., Damian, L., ... Devreese, K. (2018). Primary

- antiphospholipid syndrome and antiphospholipid syndrome associated to systemic lupus: Are they different entities? *Autoimmunity Reviews*, 17(8), 739–745. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.027>
23. Bellón, T., Corbí, A., Lastres, P., Calés, C., Cebrián, M., Vera, S., Cheifetz, S., Massague, J., Letarte, M., Bernabéu, C. (1993). Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor-beta-binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions. *European journal of immunology*, 23(9), 2340–2345. <https://doi.org/10.1002/eji.1830230943>
24. Beltrán, A., Bastidas Goyes, A., Mora, C., Arrieta, K., Aviles Jaramillo, E. (2019). Prevalence of neurolupus in a Colombian cohort. *Revista Colombiana de Reumatología*, 26(3), 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.06.001>
25. Bernabeu, C., Lopez-Novoa, J.M., Quintanilla, M. (2009). The emerging role of TGF-beta superfamily coreceptors in cancer. *Biochimica et biophysica acta*, 1792(10), 954–973. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.07.003>
26. Bernabeu, C., Lopez-Novoa, J.M., Quintanilla, M. (2009). The emerging role of TGF-beta superfamily coreceptors in cancer. *Biochimica et biophysica acta*, 1792(10), 954–973. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.07.003>
27. Bertsias, G.K., Boumpas, D.T. (2010). Pathogenesis, diagnosis and management of Neuropsychiatric SLE Manifestations. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(6), 358–367. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.62>
28. Bertsias, G., Sidiropoulos, P., Boumpas, D.T. (2011). Systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06551-1.00132-9>
29. Bingham, K. S., DiazMartinez, J., Green, R., Tartaglia, M. C., Ruttan, L., Su, J., Wither, J.E., Kakvan, M., Anderson, N., Bonilla, D., Choi, M.Y., Fritzler, M.J., Beaton, D.E., Katz, P., Touma, Z. (2021). Longitudinal relationships between cognitive domains and depression and anxiety symptoms in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(6), 1186–1192. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.09.008>

30. Blanco, F.J., Bernabeu, C. (2011). Alternative splicing factor or splicing factor-2 plays a key role in intron retention of the endoglin gene during endothelial senescence. *Aging cell*, 10(5), 896–907. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00727.x>
31. Borba, E.A., Scoto Dias, E., Tercziany Vanzin, J.H., Ferreira de Queiroz Junior, N., dos Santos, T.A., Skare, T., Nisihara, R. (2023). Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. A cross-sectional study in a Brazilian sample. *Lupus*, 32(7), 900–909. <https://doi.org/10.1177/09612033231176794>
32. Bourdeau, A., Dumont, D.J., Letarte, M. (1999). A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Journal of clinical investigation*, 104(10), 1343–1351. <https://doi.org/10.1172/JCI8088>
33. Bramham, C.R., Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 76(2), 99–125. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.003>
34. Brown, E.S., Chandler, P.A. (2001). Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 3(1). <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0104>
35. Bühring, H.J., Müller, C.A., Letarte, M., Gougos, A., Saalmüller, A., van Agthoven, A.J., Busch, F.W. (1991). Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. *Leukemia*, 5(10), 841–847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1961019/>
36. Calvo-Sánchez, M.I., Fernández-Martos, S., Carrasco, E., Moreno-Bueno, G., Bernabéu, C., Quintanilla, M., Espada, J. (2019). A role for the Tgf- $\beta$ /Bmp co-receptor Endoglin in the molecular oscillator that regulates the hair follicle cycle. *Journal of molecular cell biology*, 11(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjy051>
37. Carrión-Barberà, I., Salman-Monte, T.C., Vilchez-Oya, F., Monfort, J. (2021). Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A Review.

- Autoimmunity*                      *Reviews*,                      20(4),                      102780.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102780>
38. Castonguay, R., Werner, E.D., Matthews, R.G., Presman, E., Mulivor, A.W., Solban, N., Sako, D., Pearsall, R.S., Underwood, K.W., Seehra, J., Kumar, R., Grinberg, A.V. (2011). Soluble endoglin specifically binds bone morphogenetic proteins 9 and 10 via its orphan domain, inhibits blood vessel formation, and suppresses tumor growth. *The Journal of biological chemistry*, 286(34), 30034–30046. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.260133>
39. Castrén, E., Monteggia, L.M. (2021). Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action. *Biological Psychiatry*, 90(2), 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>
40. Ceccarelli, F., Perricone, C., Pirone, C., Massaro, L., Alessandri, C., Mina, C., Marianetti, M., Spinelli, F.R., Valesini, G., Conti, F. (2018). Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLOS ONE*, 13(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196103>
41. Cerri, L.Q., Justo, M.C., Clemente, V., Gomes, A.A., Pereira, A.S., Marques, D.R. (2023). Insomnia severity index: A reliability generalisation meta-analysis. *Journal of Sleep Research*, 32(4). <https://doi.org/10.1111/jsr.13835>
42. Cervera, R., Piette, J., Font, J., Khamashta, M.A., Shoenfeld, Y., Camps, M.T., Jacobsen, S., Lakos, G., Tincani, A., Kontopoulou-Griva, I., Galeazzi, M., Meroni, P.L., Derksen, R.H., de Groot, P.G., Gromnica-Ihle, E., Baleva, M., Mosca, M., Bombardieri, S., Houssiau, F., ... Ingelmo, M. (2002). Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis and Rheumatism*, 46(4), 1019–1027. <https://doi.org/10.1002/art.10187>
43. Cervilla, O., Miró, E., Martínez, M.P., Sánchez, A.I., Sabio, J.M., Prados, G. (2019). Sleep quality and clinical and psychological manifestations in women with mild systemic lupus erythematosus activity compared to women with

- fibromyalgia: A preliminary study. *Modern Rheumatology*, 30(6), 1016–1024. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1679973>
44. Chalhoub, N.E., Luggen, M.E. (2018). Screening for cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: The Montreal Cognitive Assessment Questionnaire and the Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Lupus*, 28(1), 51–58. <https://doi.org/10.1177/0961203318815299>
45. Chalhoub, Nathalie E., Luggen, M.E. (2022). Depression-, pain-, and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatology*, 2022, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2022/6290736>
46. Chan, M.K., Cooper, J.D., Bot, M., Birkenhager, T.K., Bergink, V., Drexhage, H.A., Steiner, J., Rothermundt, M., Penninx, B.W.J.H., Bahn, S. (2016). Blood-based immune-endocrine biomarkers of treatment response in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.020>
47. Chávez-Martínez, E.A., Martínez Cabrera, D., Padilla-Estrada, C.S., Hernández-Martínez, H.E., Ochoa-Madrugal, M.G. (2023). Neurolupus Como Manifestación de Primer Brote Psicótico: Reporte de Caso. *Revista de La Facultad de Medicina*, 66(3), 24–34. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2023.66.3.03>
48. Chen, H., Wang, Y., Sun, B., Bao, X., Tang, Y., Huang, F., Zhu, S., Xu, J. (2021). Negative correlation between ENDOGLIN levels and coronary atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01545-2>
49. Chen, H.-J., Wang, H., Qiu, L.-J., Ling, H.-Y., Wu, L.-L., Wang, T.-R., Zhou, Y., Xue, Y., Ye, D.-Q., Wang, B. (2022). Relation among anxiety, depression, sleep quality and health-related quality of life among patients with systemic lupus erythematosus: Path analysis. *Patient Preference and Adherence*, Volume 16, 1351–1358. <https://doi.org/10.2147/ppa.s366083>

50. Chen, K., Mehta, J.L., Li, D., Joseph, L., Joseph, J. (2004). Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II. *Circulation research*, 95(12), 1167–1173. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000150369.68826.2f>
51. Choi, M., Malspeis, S., Sparks, J., Cui, J., Yoshida, K., Costenbader, K.. (2022). Association of Sleep Deprivation and the risk of developing systemic lupus erythematosus among women. *Arthritis Care amp; Research*, 75(6), 1206–1212. <https://doi.org/10.1002/acr.25017>
52. Cleanthous, S., Tyagi, M., Isenberg, D., Newman, S. (2012). What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 21(5), 465–476. <https://doi.org/10.1177/0961203312436863>
53. Cui, C., Li, Y., Wang, L. (2021). The association of illness uncertainty and hope with depression and anxiety symptoms in women with systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study of psychological distress in systemic lupus erythematosus women. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 27(8), 299–305. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001280>
54. Daems, C., Sékúlic, M., Vulsteke, V., van Loo, G., D’Hooge, R., Callaerts-Végh, Z., Callaerts, P. (2020). A20/TNFAIP3 heterozygosity predisposes to behavioral symptoms in a mouse model for neuropsychiatric lupus. *Brain, Behavior, amp; Immunity - Health*, 2, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100018>
55. Dai, X., Fan, Y., Zhao, X. (2025). Systemic lupus erythematosus: Updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02168-0>
56. Dechant, G., Barde, Y.-A. (2002). The neurotrophin receptor p75NTR: Novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nature Neuroscience*, 5(11), 1131–1136. <https://doi.org/10.1038/nn1102-1131>

57. Deijns, S.J., Broen, J.C.A., Kruyt, N.D., Schubart, C.D., Andreoli, L., Tincani, A., Limper, M. (2020). The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmunity Reviews*, 19(8), 102592. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102592>
58. Dietmann, A., Lackner, P., Fischer, M., Broessner, G., Pfausler, B., Helbok, R., Schmutzhard, E., Beer, R. (2012). Soluble endoglin and transforming growth factor- $\beta_1$  and the development of vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 33(1), 16–22. <https://doi.org/10.1159/000331925>
59. Donnellan, C., Cohen, H., Werring, D.J. (2021). Cognitive dysfunction and associated neuroimaging biomarkers in antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Rheumatology*, 61(1), 24–41. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab452>
60. Donohue, S.J., Midgley, A., Davies, J.C., Wright, R.D., Bruce, I., Beresford, M.W., Hedrich, C.M. (2020). Differential analysis of serum and urine S100 proteins in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jsle). *Clinical Immunology*, 214, 108375. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108375>
61. Elefante, E., Tani, C., Stagnaro, C., Signorini, V., Lenzi, B., Zucchi, D., Trentin, F., Carli, L., Ferro, F., Mosca, M. (2022). Self-reported anxiety and depression in a monocentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus: Analysis of prevalence, main determinants, and impact on quality of life. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.859840>
62. Emeksiz, H.C., Bideci, A., Damar, Ç., Derinkuyu, B., Çelik, N., Döğler, E., Yüce, Ö., Özmen, M.C., Çamurdan, M.O., Cinaz, P. (2016). Soluble Endoglin Level Increase Occurs Prior to Development of Subclinical Structural Vascular Alterations in Diabetic Adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 8(3), 313–320. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2906>

63. Erickson, K.I., Prakash, R.S., Voss, M.W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., Pence, B.D., Martin, S.A., Vieira, V.J., Woods, J.A., McAuley, E., Kramer, A.F. (2010). Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *The Journal of Neuroscience*, 30(15), 5368–5375. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.6251-09.2010>
64. Eyileten, C., Sharif, L., Wicik, Z., Jakubik, D., Jarosz-Popek, J., Soplinska, A., Postula, M., Czlonkowska, A., Kaplon-Cieslicka, A., Mirowska-Guzel, D. (2020). The relation of the brain-derived neurotrophic factor with micromas in neurodegenerative diseases and ischemic stroke. *Molecular Neurobiology*, 58(1), 329–347. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02101-2>
65. Fauchais, A.-L., Lise, M.-C., Marget, P., Lapeybie, F.-X., Bezanahary, H., Martel, C., Dumonteil, S., Sparsa, A., Lalloué, F., Ly, K., Essig, M., Vidal, E., Jauberteau, M.-O. (2013). Serum and lymphocytic neurotrophins profiles in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *PLoS ONE*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079414>
66. Finnsen, K.W., Philip, A. (2012) Finnsen, K.W., Philip, A. (2012). Endoglin in liver fibrosis. *Journal of cell communication and signaling*, 6(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s12079-011-0154-y>
67. Fortin, P.R., Abrahamowicz, M., Neville, C., du Berger, R., Fraenkel, L., Clarke, A.E., Danoff, D. (1998). Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus*, 7(2), 101–107. <https://doi.org/10.1191/096120398678919813>
68. Friedman, W.J. (2010). Proneurotrophins, seizures, and neuronal apoptosis. *The Neuroscientist*, 16(3), 244–252. <https://doi.org/10.1177/1073858409349903>
69. Frodlund, M., Walhelm, T., Dahle, C., Sjöwall, C. (2021). Longitudinal analysis of anti-cardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I antibodies in recent-onset systemic lupus erythematosus: A prospective study in Swedish patients. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.646846>

70. Fujieda, Y. (2020). Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunological Medicine*, 43(4), 135–141. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1770947>
71. Gallardo-Vara, E., Ruiz-Llorente, L., Casado-Vela, J., Ruiz-Rodríguez, M. J., López-Andrés, N., Pattnaik, A. K., Quintanilla, M., Bernabeu, C. (2019). Endoglin Protein Interactome Profiling Identifies TRIM21 and Galectin-3 as New Binding Partners. *Cells*, 8(9), 1082. <https://doi.org/10.3390/cells8091082>
72. Gao, L., Zhang, Y., Sterling, K., Song, W. (2022). Brain-derived neurotrophic factor in alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Translational Neurodegeneration*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>
73. Gerrits, T., Brouwer, I.J., Dijkstra, K.L., Wolterbeek, R., Bruijn, J.A., Scharpfenecker, M., Baelde, H.J. (2022). Endoglin Is an Important Mediator in the Final Common Pathway of Chronic Kidney Disease to End-Stage Renal Disease. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 646. <https://doi.org/10.3390/ijms24010646>
74. Girotra, P., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., Bungau, S. (2021). Investigation of the molecular role of brain-derived neurotrophic factor in alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(2), 173–186. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01824-8>
75. González Muñoz, T., Amaral, A. T., Puerto-Camacho, P., Peinado, H., de Álava, E. (2021). Endoglin in the Spotlight to Treat Cancer. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3186. <https://doi.org/10.3390/ijms22063186>
76. Gopaul, D.A., Vaillant, A. (2023). *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Antibodies Involved, Clinical Characteristics and Treatment*. <https://doi.org/10.20944/preprints202309.2018.v1>
77. Gougos, A., Letarte, M. (1990). Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. *The Journal of biological*

- chemistry*, 265(15), 8361–8364. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)38892-1/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)38892-1/pdf)
78. Gougos, A., St Jacques, S., Greaves, A., O'Connell, P. J., d'Apice, A. J., Bühring, H. J., Bernabeu, C., van Mourik, J. A., Letarte, M. (1992). Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *International immunology*, 4(1), 83–92. <https://doi.org/10.1093/intimm/4.1.83>
79. Govoni, M. (2020). 20 diagnosis and treatment of neuropsychiatric lupus. *Abstracts*. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-la.20>
80. Greenan-Barrett, J., Doolan, G., Shah, D., Virdee, S., Robinson, G.A., Choida, V., Gak, N., de Gruijter, N., Rosser, E., Al-Obaidi, M., Leandro, M., Zandi, M.S., Pepper, R.J., Salama, A., Jury, E.C., Ciurtin, C. (2021). Biomarkers associated with organ-specific involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7619. <https://doi.org/10.3390/ijms22147619>
81. Grignaschi, S., Sbalchiero, A., Spinozzi, G., Palermo, B.L., Cantarini, C., Nardiello, C., Cavagna, L., Olivieri, C. (2022). Endoglin and systemic sclerosis: A Prisma-driven systematic review. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.964526>
82. Haarmann, A., Vollmuth, C., Kollikowski, A.M., Heuschmann, P.U., Pham, M., Stoll, G., Neugebauer, H., Schuhmann, M.K. (2023). Vasoactive Soluble Endoglin: A Novel Biomarker Indicative of Reperfusion after Cerebral Large-Vessel Occlusion. *Cells*, 12(2), 288. <https://doi.org/10.3390/cells12020288>
83. Haarmann, A., Zimmermann, L., Bieber, M., Silwedel, C., Stoll, G., Schuhmann, M. K. (2022). Regulation and release of Vasoactive Endoglin by brain endothelium in response to hypoxia/reoxygenation in stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7085. <https://doi.org/10.3390/ijms23137085>

84. Han, Y., Chen, X., Tang, G., Peng, Q., Liu, J., Liu, Y., Zhou, Q., Long, L. (2024). A study on factors related to sleep disorders and serum BDNF expression levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Modern Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/mr/roae071>
85. Hanly, J.G., Kozora, E., Beyea, S.D., Birnbaum, J. (2019). Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Current status and Future Directions. *Arthritis amp; Rheumatology*, 71(1), 33–42. <https://doi.org/10.1002/art.40591>
86. Hanly, J.G., Urowitz, M.B., Sanchez-Guerrero, J., Bae, S C., Gordon, C., Wallace, D.J., Isenberg, D., Alarcón, G.S., Clarke, A., Bernatsky, S., Merrill, J.T., Petri, M., Dooley, M.A., Gladman, D., Fortin, P.R., Steinsson, K., Bruce, I., Manzi, S., Khamashta, M., ... Farewell, V. (2007). Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis amp; Rheumatism*, 56(1), 265–273. <https://doi.org/10.1002/art.22305>
87. Hanly, J.G., Urowitz, M.B., Su, L., Bae, S.C., Gordon, C., Wallace, D.J., Clarke, A., Bernatsky, S., Isenberg, D., Rahman, A., Alarcón, G.S., Gladman, D.D., Fortin, P.R., Sanchez-Guerrero, J., Romero-Diaz, J., Merrill, J.T., Ginzler, E., Bruce, I.N., Steinsson, K., ... Farewell, V. (2010). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(3), 529–535. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.106351>
88. Hanly, J.G. (2015). Mood disorders in systemic lupus erythematosus (SLE): Results from an international, inception cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(Suppl 2). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.3075>
89. Hanly, John G., Fisk, J.D., Eastwood, B. (1994). Brain Reactive Autoantibodies and Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, 3(3), 193–199. <https://doi.org/10.1177/096120339400300311>
90. Hanly, John G., Kozora, E., Beyea, S. D., Birnbaum, J. (2018). Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Current status and Future Directions. *Arthritis amp; Rheumatology*, 71(1), 33–42. <https://doi.org/10.1002/art.40591>

91. Hawinkels, L. J., Kuiper, P., Wiercinska, E., Verspaget, H. W., Liu, Z., Pardali, E., Sier, C. F., ten Dijke, P. (2010). Matrix metalloproteinase-14 (MT1-MMP)-mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis. *Cancer research*, 70(10), 4141–4150. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4466>
92. Higa, R., Hanada, T., Teranishi, H., Miki, D., Seo, K., Hada, K., Shiraishi, H., Mimata, H., Hanada, R., Kangawa, K., Murai, T., Nakao, K. (2018). CD105 maintains the thermogenic program of beige adipocytes by regulating Smad2 signaling. *Molecular and cellular endocrinology*, 474, 184–193. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.03.008>
93. Hirohata, S. (2016). *Role of Serum Autoantibodies in Blood Brain Barrier Damages in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus*. <https://doi.org/10.26226/morressier.56e174d7d462b8028d88aba5>
94. Hirohata, S., Kikuchi, H. (2021). Role of serum IL-6 in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatology*, 3(1), 42–49. <https://doi.org/10.1002/acr2.11217>
95. Hofstedt, O., Wahlin, B., Södergren, A. (2024). Associations between serological biomarkers and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis after 11 years of follow-up. *Clinical and experimental rheumatology*, 42(5), 967–973. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/70qiy8>
96. Huang, X., Magder, L.S., Petri, M. (2014). Predictors of incident depression in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 41(9), 1823–1833. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140111>
97. Ikemoto, T., Hojo, Y., Kondo, H., Takahashi, N., Hirose, M., Nishimura, Y., Katsuki, T., Shimada, K., Kario, K. (2011). Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. *Heart and Vessels*, 27(4), 344–351. <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0163-z>

98. Ikenouchi, A., Yoshimura, R., Ikemura, N., Utsunomiya, K., Nakamura, J. (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). <https://doi.org/10.1097/00004850-200607000-00092>
99. Ikenouchi-Sugita, A., Yoshimura, R., Okamoto, T., Umene-Nakano, W., Ueda, N., Hori, H., Katsuki, A., Saito, K., Tanaka, Y., Nakamura, J. (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. <https://doi.org/10.3109/15622970903521131>
100. Jacob, A., Nina Peralta, L., Pegues, D., Okamura, K., Chang, A., McSkimming, D., Alexander, J. (2021). Exercise alleviates symptoms of CNS Lupus. *Brain Research*, 1765, 147478. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147478>
101. Jarpa, E., Babul, M., Calderón, J., González, M., Martínez, M., Bravo-Zehnder, M., Henríquez, C., Jacobelli, S., González, A., Massardo, L. (2010). Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus*, 20(1), 58–66. <https://doi.org/10.1177/0961203310381773>
102. Jeng, K.-S., Sheen, I.-S., Lin, S.-S., Leu, C.-M., Chang, C.-F. (2021). The role of Endoglin in hepatocellular carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3208. <https://doi.org/10.3390/ijms22063208>
103. Jokelainen, J., Timonen, M., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Härkönen, P., Jurvelin, H., Suija, K. (2019). Validation of the zung self-rating depression scale (SDS) in older adults. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 37(3), 353–357. <https://doi.org/10.1080/02813432.2019.1639923>
104. Juraskova, B., Andrys, C., Holmerova, I., Solichova, D., Hrnčiarikova, D., Vankova, H., Vasatko, T., Krejsek, J. (2010). Transforming growth factor beta and soluble endoglin in the healthy senior and in Alzheimer's disease patients.

- The journal of nutrition, health aging, 14(9), 758–761.  
<https://doi.org/10.1007/s12603-010-0325-1>
105. Kanapathy, A., Nik Jaafar, N.R., Shaharir, S.S., Chan, L.F., Rozita, M., Ch'ng, S.S. (2019). Prevalence of cognitive impairment using the Montreal Cognitive Assessment Questionnaire among patients with systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study at two tertiary centres in Malaysia. *Lupus*, 28(7), 854–861. <https://doi.org/10.1177/0961203319852153>
106. Karagkouni, A., Alevizos, M., Theoharides, T. C. (2013). Effect of stress on brain inflammation and multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 12(10), 947–953. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.006>
107. Karimi, N., Ashourizadeh, H., Akbarzadeh Pasha, B., Haghshomar, M., Jouzdani, T., Shobeiri, P., Teixeira, A.L., Rezaei, N. (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. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103984>
108. 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). <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.1067>
109. Kheirandish, M., Faezi, S.T., Paragomi, P., Akhlaghi, M., Gharibdoost, F., Shahali, A., Fini, M.E., Akbarian, M. (2014). Prevalence and severity of depression and anxiety in patients with systemic lupus erythematosus: An epidemiologic study in Iranian patients. *Modern Rheumatology*, 25(3), 405–409. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.962241>
110. K1saarslan, A.P.; Çiçek, S.; Batu, E.D.; Şahin, S.; Gürgöze, M.K.; Çetinkaya, S.B.; Ekinçi, M.K.; Atmıř, B.; Barut, K.; Adrovic, A.; et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter study. *Jt. Bone Spine* 2023, 90, 105559.
111. Koleva, R.I., Conley, B.A., Romero, D., Riley, K.S., Marto, J.A., Lux, A., Vary, C.P. (2006). Endoglin structure and function: Determinants of endoglin

- phosphorylation by transforming growth factor-beta receptors. *The Journal of biological chemistry*, 281(35), 25110–25123.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M601288200>
112. Korte, S.M., Straub, R.H. (2019). Fatigue in inflammatory rheumatic disorders: Pathophysiological mechanisms. *Rheumatology*, 58(Supplement\_5), v35–v50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez413>
113. Kozora, E., Brown, M., Filley, C., Zhang, L., Miller, D., West, S., Pelzman, J., Arciniegas, D. (2011a). Memory impairment associated with neurometabolic abnormalities of the hippocampus in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20(6), 598–606. <https://doi.org/10.1177/0961203310392425>
114. Kudsi, M., Achmeh, B., Khalayli, N., Rabah, K., Rabah, N., Al\_Darwish, L., Alghawe, F. A. (2024). Central neurological manifestations in a sample of Syrian patients with systemic lupus erythematosus: Cross Sectional Study. *Annals of Medicine amp; Surgery*. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002361>
115. Kwan, A., Marzouk, S., Ghanean, H., Kishwar, A., Anderson, N., Bonilla, D., Vitti, M., Su, J., Touma, Z. (2019). Assessment of the psychometric properties of patient-reported outcomes of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(2), 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.03.004>
116. Lacerda, M.I., de Jesús, G.R., dos Santos, F.C., de Jesús, N.R., Levy, R.A., Klumb, E.M. (2021). The SLICC/ACR damage index (SDI) may predict adverse obstetric events in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 30(12), 1966–1972. <https://doi.org/10.1177/09612033211045061>
117. Lai, N.-S., Lu, M.-C., Chang, H.-H., Lo, H.-C., Hsu, C.-W., Huang, K.-Y., Tung, C.-H., Hsu, B.-B., Wu, C.-H., Koo, M. (2021). A comparison of the correlation of systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) and systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-

- Das) with health-related quality of life. *Journal of Clinical Medicine*, 10(10), 2137. <https://doi.org/10.3390/jcm10102137>
118. Lai, N.-S., Yu, H.-C., Huang Tseng, H.-Y., Hsu, C.-W., Huang, H.-B., Lu, M.-C. (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. <https://doi.org/10.3390/ijms22041841>
119. Lanuza, M.A., Just-Borràs, L., Hurtado, E., Cilleros-Mañé, V., Tomàs, M., Garcia, N., Tomàs, J. (2019). The impact of kinases in amyotrophic lateral sclerosis at the neuromuscular synapse: Insights into BDNF/TrkB and PKC signaling. *Cells*, 8(12), 1578. <https://doi.org/10.3390/cells8121578>
120. Lastres, P., Bellon, T., Cabañas, C., Sanchez-Madrid, F., Acevedo, A., Gougos, A., Letarte, M., Bernabeu, C. (1992). Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp-containing surface antigen. *European journal of immunology*, 22(2), 393–397. <https://doi.org/10.1002/eji.1830220216>
121. Lawera, A., Tong, Z., Thorikay, M., Redgrave, R.E., Cai, J., van Dinther, M., Morrell, N.W., Afink, G.B., Charnock-Jones, D.S., Arthur, H.M., Ten Dijke, P., Li, W. (2019). Role of soluble endoglin in BMP9 signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(36), 17800–17808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1816661116>
122. Lee, N.Y., Golzio, C., Gatzka, C.E., Sharma, A., Katsanis, N., Blobel, G.C. (2012). Endoglin regulates PI3-kinase/Akt trafficking and signaling to alter endothelial capillary stability during angiogenesis. *Molecular biology of the cell*, 23(13), 2412–2423. <https://doi.org/10.1091/mbc.E11-12-0993>
123. Lee, N. Y., Ray, B., How, T., Blobel, G. C. (2008). Endoglin promotes transforming growth factor beta-mediated Smad 1/5/8 signaling and inhibits endothelial cell migration through its association with GIPC. *The Journal of*

- biological chemistry*, 283(47), 32527–32533.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M803059200>
124. León-Suárez, P., Rúa-Figueroa, I., González Martín, J., Rodríguez-Sosa, T., Erausquin, C., Almeida Santiago, C. del, Rubiño Juárez, F., Pérez Vera, Y., Cáceres Martín, L., López Sánchez, R., Quevedo Abeledo, J.C., Francisco Hernández, F., Ojeda Bruno, S., Naranjo Hernández, A., Quevedo Rodríguez, A., Rodríguez Lozano, C. (2023). Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A case-control study on prevalence and associated factors in a single-center cohort. *Lupus*, 32(7), 827–832.  
<https://doi.org/10.1177/09612033231173510>
125. Lessmann, V., Gottmann, K., Malcangio, M. (2003). Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology*, 69(5), 341–374.  
[https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00019-4](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00019-4)
126. Li YJ, Yang CS, Lei L, Wu KF, Yang PT and Xiao WG: Serum nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor profiles in Sjögren's syndrome concomitant with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 33:1161–1164. 2014
127. Li, C., Guo, B., Ding, S., Rius, C., Langa, C., Kumar, P., Bernabeu, C., Kumar, S. (2003). TNF alpha down-regulates CD105 expression in vascular endothelial cells: a comparative study with TGF beta 1. *Anticancer research*, 23(2B), 1189–1196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12820370/>
128. Li, C., Issa, R., Kumar, P., Hampson, I.N., Lopez-Novoa, J.M., Bernabeu, C., Kumar, S. (2003). CD105 prevents apoptosis in hypoxic endothelial cells. *Journal of cell science*, 116(Pt 13), 2677–2685.  
<https://doi.org/10.1242/jcs.00470>.
129. Li, J., Zheng, L., Shi, L.J., Xu, J., Shu, J.L., Zhang, X.W. (2018). Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences, 50(6), 1027–1032.
130. Li, T., Cui, C., Li, Y., Wang, L. (2020). The impacts of resilience on the association between illness uncertainty and sleep quality among Chinese

- women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 39(5), 1609–1616. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04898-3>
131. Li, X., Xiang, X., Sun, J., Liu, S., Liu, Y., Feng, L., Li, C., Li, Z. (2019). Prevalence, outcome and prognostic factors of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A real world single center study. *Modern Rheumatology*, 30(2), 321–326. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1589912>
132. Liao, J., Kang, J., Li, F., Li, Q., Wang, J., Tang, Q., Mao, N., Li, S., Xie, X. (2022). A cross-sectional study on the Association of Anxiety and depression with the disease activity of systemic lupus erythematosus. *BMC Psychiatry*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04236-z>
133. Lillis, T.A., Tirone, V., Gandhi, N., Weinberg, S., Nika, A., Sequeira, W., Hobfoll, S. E., Block, J. A., Jolly, M. (2019). Sleep disturbance and depression symptoms mediate relationship between pain and cognitive dysfunction in Lupus. *Arthritis Care amp; Research*, 71(3), 406–412. <https://doi.org/10.1002/acr.23593>
134. Lise, M.-C., Sparsa, A., Marie, I., Lalloué, F., Ly, K., Martel, C., Bezanahary, H., Gondran, G., Loustaud-Ratti, V., Bonnetblanc, J.-M., Vidal, E., Jauberteau, M.-O., Fauchais, A.-L. (2010). Serum neurotrophin profile in systemic sclerosis. *PLoS ONE*, 5(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013918>
135. Liu, Y., Paauwe, M., Nixon, A.B., Hawinkels, L.J.A.C. (2020). Endoglin Targeting: Lessons Learned and Questions That Remain. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 147. <https://doi.org/10.3390/ijms22010147>
136. Luu, B., Gupta, A., Fabiano, N., Wong, S., Fiedorowicz, J.G., Fidler, L., Shorr, R., Solmi, M. (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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107433>
137. Ma, J., You, Y. (2025). Endoglin promotes podocyte injury and apoptosis through the autophagy-lysosomal pathway in lupus nephritis. *International*

- Immunopharmacology*, 150, 114272.  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114272>
138. Magro-Checa, C., Zirkzee, E.J., Beart-van de Voorde, L.J.J., Middelkoop, H.A., van der Wee, N.J., Huisman, M.V., Eikenboom, J., Kruyt, N.D., van Buchem, M.A., Huizinga, T.W.J., Steup-Beekman, G.M. (2017). Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: Prospective data from the leiden NPSLE cohort. *Rheumatology*, 56(10), 1676–1683.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex019>
139. Man, Y.L., Sanna, G. (2022). Neuropsychiatric manifestations of antiphospholipid syndrome – a narrative review. *Brain Sciences*, 12(1), 91.  
<https://doi.org/10.3390/brainsci12010091>
140. Manca E. (2022). Autoantibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE): Can They Be Used as Biomarkers for the Differential Diagnosis of This Disease? *Clinical reviews in allergy immunology*, 63(2), 194–209. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08865-2>
141. Mangoni, A.A., Zinellu, A. (2024). A systematic review and meta-analysis of the endothelial-immune candidate Biomarker Endoglin in rheumatic diseases. *Clinical and Experimental Medicine*, 25(1).  
<https://doi.org/10.1007/s10238-024-01519-5>
142. Margioulas-Siarkou, G., Margioulas-Siarkou, C., Petousis, S., Margaritis, K., Vavoulidis, E., Gullo, G., Alexandratou, M., Dinas, K., Sotiriadis, A., Mavromatidis, G. (2021). The role of endoglin and its soluble form in pathogenesis of preeclampsia. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477(2), 479–491. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04294-z>
143. Marín, J.-D., Posso-Osorio, I., Vargas, S., Nieto-Aristizábal, I., Ríos-Serna, L.J., Tobón, G.J. (2019). Antibodies associated with neuropsychiatric lupus: Pathophysiological role, prevalence and diagnostic usefulness. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, 26(2), 111–117.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2018.11.003>

144. Maring, J.A., Trojanowska, M., ten Dijke, P. (2012). Role of endoglin in fibrosis and scleroderma. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 295–308. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394308-8.00008-x>
145. Matsuda, N., Lu, H., Fukata, Y., Noritake, J., Gao, H., Mukherjee, S., Nemoto, T., Fukata, M., Poo, M. (2009). Differential activity-dependent secretion of brain-derived neurotrophic factor from axon and dendrite. *The Journal of Neuroscience*, 29(45), 14185–14198. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1863-09.2009>
146. Mayer-Pickel, K., Stern, C., Eberhard, K., Lang, U., Obermayer-Pietsch, B., Cervar-Zivkovic, M. (2018). Angiogenic factors in pregnancies of women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Journal of reproductive immunology*, 127, 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.04.002>
147. Meeker, R., Williams, K. (2015). The P75 neurotrophin receptor: At the Crossroad of Neural Repair and death. *Neural Regeneration Research*, 10(5), 721. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.156967>
148. Meidan, R., Elalouf, O., Tauman, R., Furer, V., Polachek, A., Wollman, J., Eviatar, T., Zisapel, M., Levartovsky, D., Seyman, E., Elkayam, O., Paran, D. (2023). Systemic lupus erythematosus and obstructive sleep apnea: A possible association. *Life*, 13(3), 697. <https://doi.org/10.3390/life13030697>
149. Meier, A.L., Bodmer, N.S., Wirth, C., Bachmann, L.M., Ribl, C., Pröbstel, A.-K., Waeber, D., Jelcic, I., Steiner, U.C. (2021). Neuro-psychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and results from the Swiss Lupus Cohort Study. *Lupus*, 30(10), 1565–1576. <https://doi.org/10.1177/09612033211025636>
150. Mendelsohn, S., Khoja, L., Alfred, S., He, J., Anderson, M., DuBois, D., Touma, Z., Engel, L. (2021). Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus is negatively related to social role participation and quality of life: A systematic review. *Lupus*, 30(10), 1617–1630. <https://doi.org/10.1177/09612033211031008>

151. Merrill, J.T., Burgos-Vargas, R., Westhovens, R., Chalmers, A., D’Cruz, D., Wallace, D.J., Bae, S.C., Sigal, L., Becker, J. -C., Kelly, S., Raghupathi, K., Li, T., Peng, Y., Kinaszchuk, M., Nash, P. (2010). The efficacy and safety of abatacept in patients with non–life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: Results of a twelve-month, Multicenter, exploratory, phase iib, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis amp; Rheumatism*, 62(10), 3077–3087. <https://doi.org/10.1002/art.27601>
152. Meurer, S.K., Weiskirchen, R. (2020). Endoglin: An 'Accessory' Receptor Regulating Blood Cell Development and Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9247. <https://doi.org/10.3390/ijms21239247>
153. Miro-Mur, F.A., Alijotas-Reig, J., Anunciacion-Llunell, A., Marques-Soares, J., Esteve-Valverde, E., Pardos-Gea, J. (2024). Correspondence on ‘2023 ACR/ocular antiphospholipid syndrome classification criteria.’ *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(3). <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225042>
154. Mirowska-Guzel, D., Litwin, T., Gromadzka, G., Czlonkowski, A., Czlonkowska, A. (2013). Influence of BDNF polymorphisms on Wilson’s disease susceptibility and clinical course. *Metabolic Brain Disease*, 28(3), 447–453. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9399-x>
155. Mohammadi, A., Amooeian, V.G., Rashidi, E. (2018). Dysfunction in brain-derived neurotrophic factor signaling pathway and susceptibility to schizophrenia, parkinson’s and alzheimer’s diseases. *Current Gene Therapy*, 18(1), 45–63. <https://doi.org/10.2174/1566523218666180302163029>
156. Mohsenin, V., Urbano, F. (2011). Circulating antiangiogenic proteins in obstructive sleep apnea and hypertension. *Respiratory medicine*, 105(5), 801–807. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.001>
157. Monahan, R.C., Beart-van de Voorde, L.J., Eikenboom, J., Fronczek, R., Kloppenburg, M., Middelkoop, H.A., Terwindt, G.M., van der Wee, N.J., Huizinga, T.W., Steup-Beekman, G.M. (2021). Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric symptoms is associated

- with anxiety and depression rather than inflammatory disease activity. *Lupus*, 30(7), 1124–1132. <https://doi.org/10.1177/09612033211005014>
158. Moustafa, A.T., Moazzami, M., Engel, L., Bangert, E., Hassanein, M., Marzouk, S., Kravtsenyuk, M., Fung, W., Eder, L., Su, J., Wither, J.E., Touma, Z. (2020). Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(1), 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.017>
159. Moysidou, G.-S., Fanouriakis, A. (2024). Eular 2023 recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: One step forward. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 35(1), 63. <https://doi.org/10.31138/mjr.130124.erm>
160. Nestor, J., Arinuma, Y., Huerta, T.S., Kowal, C., Nasiri, E., Kello, N., Fujieda, Y., Bialas, A., Hammond, T., Sriram, U., Stevens, B., Huerta, P.T., Volpe, B.T., Diamond, B. (2018). Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors. *Journal of Experimental Medicine*, 215(10), 2554–2566. <https://doi.org/10.1084/jem.20180776>
161. Nikolettou, V., Sidiropoulou, K., Kallergi, E., Dalezios, Y., Tavernarakis, N. (2017). Modulation of autophagy by BDNF underlies synaptic plasticity. *Cell Metabolism*, 26(1). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.005>
162. Ning-Sheng Lai, Ming-Chi Lu et al. (2021) Comparison of the Correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with Health-Related Quality of Life. *Clinical Medicine*. May 10 (10). 2137
163. Noris-García, E., Arce, S., Nardin, P., Lanigan, M., Acuña, V., Gutierrez, F., Robinson-Agramonte, M., Gonçalves, C.-A. (2018). Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus

- erythematous. *Lupus*, 27(13), 2041–2049.  
<https://doi.org/10.1177/0961203318804899>
164. Noureldine, M.H., Nour-Eldine, W., Khamashta, M.A., Uthman, I. (2019). Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(5), 860–866.  
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.004>
165. Numakawa, T. (2010). Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World Journal of Biological Chemistry*, 1(5), 133.  
<https://doi.org/10.4331/wjbc.v1.i5.133>
166. Omer, Z.O., Sdiq, S.J., Jaafar, S.E., Salih, A.M., Mahmood, A.A., Ali, R.A. (2025). A comprehensive examination of systemic lupus erythematosus: Etiology, pathophysiology, risk factors, and therapeutic and nutritional treatments. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 14(3), 126–138. <https://doi.org/10.9734/ajrimps/2025/v14i3325>
167. Ota, Y., Srinivasan, A., Capizzano, A. A., Bapuraj, J. R., Kim, J., Kurokawa, R., Baba, A., Moritani, T. (2022). Central nervous system systemic lupus erythematosus: Pathophysiologic, clinical, and imaging features. *RadioGraphics*, 42(1), 212–232. <https://doi.org/10.1148/rg.210045>
168. Özer, S., Kankaya, H., Gün, R., Yeler, N., Marangoz, Ö., Bozça, H. (2021). Factors affecting sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 31(1), 39–44. <https://doi.org/10.1177/09612033211062521>
169. Padern, G., Duflos, C., Ferreira, R., Assou, S., Guilpain, P., Maria, A.T., Goulabchand, R., Galea, P., Jurtela, M., Jorgensen, C., Pers, Y.-M. (2021). Identification of a novel serum proteomic signature for Primary Sjögren’s syndrome. *Frontiers in Immunology*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631539>
170. Palagini, L., Mosca, M., Tani, C., Gemignani, A., Mauri, M., Bombardieri, S. (2013). Depression and systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*, 22(5), 409–416. <https://doi.org/10.1177/0961203313477227>

171. Palagini, L., Tani, C., Mauri, M., Carli, L., Vagnani, S., Bombardieri, S., Gemignani, A., Mosca, M. (2014). Sleep disorders and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 23(2), 115–123. <https://doi.org/10.1177/0961203313518623>
172. Palazzo, L.; Lindblom, J.; Cetrez, N.; Ala, H.; Parodis, I. Determinants of neuropsychiatric flares in patients with systemic lupus erythematosus: Results from five phase III trials of belimumab. *Rheumatology* 2024, 63, 798–808
173. Pan, C.C., Kumar, S., Shah, N., Hoyt, D.G., Hawinkels, L.J., Mythreye, K., Lee, N.Y. (2014). Src-mediated post-translational regulation of endoglin stability and function is critical for angiogenesis. *The Journal of biological chemistry*, 289(37), 25486–25496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.578609>
174. Pang, P.T., Teng, H.K., Zaitsev, E., Woo, N.T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K.K., Yung, W.-H., Hempstead, B.L., Lu, B. (2004). Cleavage of probdnf by TPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 306(5695), 487–491. <https://doi.org/10.1126/science.1100135>
175. Patel, V. (2024). The challenge of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: From symptoms to therapeutic strategies. *Diagnostics*, 14(11), 1186. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14111186>
176. Pezzini, A., Grassi, M., Lodigiani, C., Patella, R., Gandolfo, C., Zini, A., DeLodovici, M. L., Paciaroni, M., Del Sette, M., Toriello, A., Musolino, R., Calabrò, R. S., Bovi, P., Adami, A., Silvestrelli, G., Sessa, M., Cavallini, A., Marcheselli, S., Bonifati, D. M., ... Padovani, A. (2014). Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age. *Circulation*, 129(16), 1668–1676. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005663>
177. Pitton Rissardo, J., Khalil, I., Sayad, R., Farid Gadelmawla, A., Atef, M., Iyad, K., Fornari Caprara, A.L. (2025). *Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review*. <https://doi.org/10.20944/preprints202501.1709.v1>

178. Poshattiwar, R.S., Acharya, S., Shukla, S., Kumar, S. (2023). Neurological manifestations of connective tissue disorders. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.47108>
179. Raghunath, S., Glikmann-Johnston, Y., Golder, V., Kandane-Rathnayake, R., Morand, E.F., Stout, J.C., Hoi, A. (2023). Clinical Associations of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science amp; Medicine*, 10(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000835>
180. Rayes, H.A., Tani, C., Kwan, A., Marzouk, S., Colosimo, K., Medina-Rosas, J., Mustafa, A., Su, J., Lambiris, P., Mosca, M., Touma, Z. (2018). What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(2), 240–255. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.007>
181. Recio-Barbero, M., Cabezas-Garduño, J., Varona, J., Ruiz-Irastorza, G., Horrillo, I., Meana, J.J., Santos-Zorrozúa, B., Segarra, R. (2024). Clinical predictors of mood disorders and prevalence of neuropsychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5423. <https://doi.org/10.3390/jcm13185423>
182. Ren, J., Zhao, G., Sun, X., Liu, H., Jiang, P., Chen, J., Wu, Z., Peng, D., Fang, Y., Zhang, C. (2017). Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by itraq-coupled LC–MS/MS and bioinformatics analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 86, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.005>
183. Robledo, M.M., Hidalgo, A., Lastres, P., Arroyo, A.G., Bernabeu, C., Sánchez-Madrid, F., Teixidó, J. (1996). Characterization of TGF-beta 1-binding proteins in human bone marrow stromal cells. *British journal of haematology*, 93(3), 507–514. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1698.x>
184. Roger C. Ho, 2016 Ho, R.C., Thiaghu, C., Ong, H., Lu, Y., Ho, C.S., Tam, W.W., Zhang, M. W. (2016). A meta-analysis of serum and cerebrospinal

- fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 15(2), 124–138. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.003>
185. Rossi, E., Bernabeu, C. (2023). Novel vascular roles of human endoglin in pathophysiology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 21(9), 2327–2338. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.06.007>
186. Rossi, E., Pericacho, M., Bachelot-Loza, C., Pidard, D., Gaussem, P., Poirault-Chassac, S., Blanco, F. J., Langa, C., González-Manchón, C., Novoa, J. M. L., Smadja, D. M., Bernabeu, C. (2018). Human endoglin as a potential new partner involved in platelet-endothelium interactions. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 75(7), 1269–1284. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2694-7>
187. Sahebari, M., Ravanshad, S., Ravanshad, Y., Rezaeitalab, F., Bayegi, H. R., Asadpour, H., Javadinia, S.A., Rezaieyazdi, Z. (2021). A survey on sleep disorders and related hormones in patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 32(2), 148. <https://doi.org/10.31138/mjr.32.2.148>
188. Saito, T., Bokhove, M., Croci, R., Zamora-Caballero, S., Han, L., Letarte, M., de Sanctis, D., Jovine, L. (2017). Structural Basis of the Human Endoglin-BMP9 Interaction: Insights into BMP Signaling and HHT1. *Cell reports*, 19(9), 1917–1928. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.011>
189. Schoonderwoerd, M.J.A., Goumans, M.-J. T.H., Hawinkels, L.J.A. C. (2020). Endoglin: Beyond the endothelium. *Biomolecules*, 10(2), 289. <https://doi.org/10.3390/biom10020289>
190. Schwartz, N., Stock, A. D., Putterman, C. (2019). Neuropsychiatric lupus: New mechanistic insights and future treatment directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(3), 137–152. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0156-8>
191. Seet, D., Allameen, N.A., Tay, S.H., Cho, J., Mak, A. (2021). Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Immunopathology, clinical

- manifestations, neuroimaging and management. *Rheumatology and Therapy*, 8(2), 651–679. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00312-0>
192. Seth, G., Sundaresh, A., Mariaselvam, C.M., Kumar, G., Chengappa, K.G., Adarsh, M.B., Tamouza, R., Negi, V. (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. <https://doi.org/10.1177/0961203320908940>
193. Shaban, A., Leira, E.C. (2019). Neurological complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(12). <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1012-1>
194. Shobeiri, P., Maleki, S., Amanollahi, M., Habibzadeh, A., Teixeira, A. L., Rezaei, N. (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). <https://doi.org/10.1186/s42358-023-00291-6>
195. Siegel, C.H., Sammaritano, L.R. (2024). Systemic lupus erythematosus. *JAMA*, 331(17), 1480. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2315>
196. Sier, V.Q., van der Vorst, J.R., (2021)], ENG Sier, V.Q., van der Vorst, J.R., Quax, P.H.A., de Vries, M.R., Zonoobi, E., Vahrmeijer, A.L., Dekkers, I.A., de Geus-Oei, L.F., Smits, A.M., Cai, W., Sier, C.F. M., Goumans, M.J. T.H., Hawinkels, L.J.A.C. (2021). Endoglin/CD105-Based Imaging of Cancer and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4804. <https://doi.org/10.3390/ijms22094804>
197. Sochal, M., Małecka-Panas, E., Gabryelska, A., Fichna, J., Talar-Wojnarowska, R., Szmyd, B., Białasiewicz, P. (2020). Brain-derived neurotrophic factor is elevated in the blood serum of crohn's disease patients, bu is not influenced by anti-tnf- $\alpha$  treatment—a pilot study. *Neurogastroenterology amp; Motility*, 33(6). <https://doi.org/10.1111/nmo.13978>

198. Stepaniuk, T.V., Shevchuk, S.V. (2025). Serum levels of soluble endoglin in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and neuropsychiatric manifestations. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 15(2), 45–52. <https://doi.org/10.22141/pjs.15.2.2025.460>
199. Stepaniuk, T., Shevchuk, S. (2025). Soluble endoglin levels as a marker of cerebrovascular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 52(Suppl 1). 16th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus Toronto, Ontario, Canada May 21-24, 2025. CT.98–99. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2025-0390.pv047>
200. St-Jacques, S., Cymerman, U., Pece, N., Letarte, M. (1994). Molecular characterization and in situ localization of murine endoglin reveal that it is a transforming growth factor-beta binding protein of endothelial and stromal cells. *Endocrinology*, 134(6), 2645–2657. <https://doi.org/10.1210/endo.134.6.8194490>
201. Strand, V., Levy, R.A., Cervera, R., Petri, M.A., Birch, H., Freimuth, W.W., Zhong, Z.J., Clarke, A.E. (2013). Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled bliss trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(5), 838–844. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202865>
202. Szmyrka, M., Pokryszko-Dragan, A., Slotwinski, K., Gruszka, E., Korman, L., Podemski, R., Wiland, P. (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. <https://doi.org/10.17219/acem/76711>
203. Tamashiro, L.F., Oliveira, R.D., Oliveira, R., Frota, E.R., Donadi, E.A., Del-Ben, C.M., Teixeira, A.L., Louzada-Junior, P. (2014). Participation of the neutrophin brain-derived neurotrophic factor in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 53(12), 2182–2190. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu251>

204. Tatiana Stepaniuk, Sergii Shevchuk (2024). Gender And Age-Related Peculiarities Of Lesions Of The Central And Peripheral Nervous System In Patients With Systemic Lupus Erythematosus. PANLAR 2024 (Pan-American Congress of Rheumatology). стр. 575
205. Tayer-Shifman, O.E., Bingham, K.S., Touma, Z. (2021). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in older adults: Diagnosis and management. *Drugs amp; Aging*, 39(2), 129–142. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00911-0>
206. Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(3), 351–356. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>
207. Tomalla, V., Schmeisser, M. J., Weinmann-Menke, J. (2023). Mouse models, antibodies, and neuroimaging: Current knowledge and future perspectives in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1078607>
208. Touma, Z., Moghaddam, B., Su, J., Katz, P. (2021). Cognitive function trajectories in association with the depressive symptoms trajectories in systemic lupus erythematosus over time. *Arthritis Care amp; Research*, 73(10), 1436–1443. <https://doi.org/10.1002/acr.24349>
209. Trebatický, B., Žitňanová, I., Dvořáková, M., Országhová, Z., Paduchová, Z., Ďuračková, Z., Breza, J., Muchová, J. (2019). Role of oxidative stress, adiponectin and endoglin in the pathophysiology of erectile dysfunction in diabetic and non-diabetic men. *Physiological research*, 68(4), 623–631. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934129>
210. Unterman, A., Nolte, J.E.S., Boaz, M., Abady, M., Shoenfeld, Y., Zandman-Goddard, G. (2011). Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 41(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.08.001>

211. Urbanus, R., de Laat, B. (2010). Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *Lupus*, 19(4), 394–399. <https://doi.org/10.1177/0961203309360841>
212. Varejckova, M., Gallardo-Vara, E., Vicen, M., Vitverova, B., Fikrova, P., Dolezelova, E., Rathouska, J., Prasnicka, A., Blazickova, K., Micuda, S., Bernabeu, C., Nemeckova, I., Nachtigal, P. (2017). Soluble endoglin modulates the pro-inflammatory mediators NF- $\kappa$ B and IL-6 in cultured human endothelial cells. *Life sciences*, 175, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.03.014>
213. Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C., Hanai, J., Mammoto, T., Kim, Y.M., Bdolah, Y., Lim, K.H., Yuan, H.T., Libermann, T.A., Stillman, I.E., Roberts, D., D'Amore, P.A., Epstein, F.H., Sellke, F.W., Romero, R., Sukhatme, V.P., Letarte, M., Karumanchi, S.A. (2006). Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine*, 12(6), 642–649. <https://doi.org/10.1038/nm1429>
214. Vicen, M., Igreja Sá, I.C., Tripská, K., Vitverová, B., Najmanová, I., Eissazadeh, S., Micuda, S., Nachtigal, P. (2020). Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(6), 2405–2418. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03701-w>
215. Vivaldo, J. F., de Amorim, J. C., Julio, P. R., de Oliveira, R. J., Appenzeller, S. (2018). Definition of NPSLE: Does the ACR nomenclature still hold? *Frontiers in Medicine*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00138>
216. Wang, J., Dong, X., Wu, H. Y., Wu, N., Zhang, X. J., Wang, X., Shang, L. X. (2016). Relationship of Liver X Receptors  $\alpha$  and Endoglin Levels in Serum and Placenta with Preeclampsia. *PloS one*, 11(10), e0163742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163742>
217. Wang, J.-Y., Zhao, Y.-H., Zhang, J.-H., Lei, H.-W. (2019). Anti-n-methyl-d-aspartic acid receptor 2 (anti-NR2) antibody in neuropsychiatric lupus serum

- damages the blood–brain barrier and enters the brain. *Medical Science Monitor*, 25, 532–539. <https://doi.org/10.12659/msm.912389>
218. Wang, M., Wang, Z., Zhang, S., Wu, Y., Zhang, L., Zhao, J., Wang, Q., Tian, X., Li, M., Zeng, X. (2022). Progress in the pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17), 4955. <https://doi.org/10.3390/jcm11174955>
219. Wang, N., Tian, B. (2021). Brain-derived neurotrophic factor in autoimmune inflammatory diseases (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(5). <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10727>
220. Wienke, J., Pachman, L.M., Morgan, G.A., Yeo, J.G., Amoruso, M.C., Hans, V., Kamphuis, S.S., Hoppenreijns, E.P., Armbrust, W., van den Berg, J.M., Hissink Muller, P.C., Gelderman, K.A., Arkachaisri, T., van Wijk, F., van Royen-Kerkhof, A. (2020). Endothelial and inflammation biomarker profiles at diagnosis reflecting clinical heterogeneity and serving as a prognostic tool for treatment response in two independent cohorts of patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis amp; Rheumatology*, 72(7), 1214–1226. <https://doi.org/10.1002/art.41236>
221. Wikström, P., Lissbrant, I.F., Stattin, P., Egevad, L., Bergh, A. (2002). Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *The Prostate*, 51(4), 268–275. <https://doi.org/10.1002/pros.10083>
222. Wu, L., Shi, P.-L., Tao, S.-S., Tao, J.-H., Wu, G.-C. (2021). Decreased sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 40(3), 913–922. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05300-3>
223. Xerfan, E.M., Andersen, M.L., Tomimori, J., Tufik, S., Facina, A.S. (2021). The role of sleep in the activity of lupus erythematosus: An overview of this possible relationship. *Rheumatology*, 60(2), 483–486. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa744>

224. Yang, J., Harte-Hargrove, L. C., Siao, C.-J., Marinic, T., Clarke, R., Ma, Q., Jing, D., LaFrancois, J.J., Bath, K.G., Mark, W., Ballon, D., Lee, F.S., Scharfman, H.E., Hempstead, B.L. (2014). ProBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in Hippocampus. *Cell Reports*, 7(3), 796–806. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.040>
225. Yelnik, C.M., Laskin, C.A., Porter, T.F., Branch, D.W., Buyon, J.P., Guerra, M.M., Lockshin, M.D., Petri, M., Merrill, J.T., Sammaritano, L.R., Kim, M.Y., Salmon, J.E. (2016). Lupus anticoagulant is the main predictor of Adverse Pregnancy Outcomes in APL-positive patients: Validation of PROMISSE study results. *Lupus Science amp; Medicine*, 3(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000131>
226. Yilmaz-Oner, S, Oner, C, Dogukan F. M, Moses T.F., Demir K., Tekayev N., Yilmaz N., Tuglular S., Direskeneli H. (2015) Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 33: 360-365.
227. Yin, R., Li, L., Xu, L., Sui, W., Niu, M., Xu, R., Srirat, C. (2022). Association between depression and sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing*, 26(1), 429–441. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02405-0>
228. Yoon, Y., Voloudakis, G., Doran, N., Zhang, E., Dimovasili, C., Chen, L., Shao, Z., Darmanis, S., Tang, C., Tang, J., Wang, V. X., Hof, P. R., Robakis, N. K., Georgakopoulos, A. (2021). PS1 FAD mutants decrease ephrinB2-regulated angiogenic functions, ischemia-induced brain neovascularization and neuronal survival. *Molecular psychiatry*, 26(6), 1996–2012. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0812-7>
229. Yottasan, P., Kerr, S.J., Veeravigrom, M., Siripen, N., Rianthavorn, P. (2022). Sleep impairments and quality of life in Thai adolescents with systemic lupus erythematosus. *Journal of Pediatric Nursing*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2022.09.017>

230. Yue, R., Gurung, I., Long, X.-X., Xian, J.-Y., Peng, X.-B. (2020). Prevalence, involved domains, and predictor of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 29(13), 1743–1751. <https://doi.org/10.1177/0961203320958061>
231. Zen, M., Salmaso, L., Barbiellini Amidei, C., Fedeli, U., Bellio, S., Iaccarino, L., Doria, A., Saia, M. (2023). Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *European Journal of Internal Medicine*, 112, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.004>
232. Zhao, Q., Deng, N., Chen, S., Cui, Y., Du, X., Gu, Z. (2018). Systemic lupus erythematosus is associated with negatively variable impacts on domains of sleep disturbances: A systematic review and meta-analysis. *Psychology, Health amp; Medicine*, 23(6), 685–697. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1442011>
233. Zheng, Q., Xu, M.-J., Cheng, J., Chen, J.-M., Zheng, L., Li, Z.-G. (2017). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*, 78, 246–252. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.001>
234. Zhu, Y., Sun, Y., Xie, L., Jin, K., Sheibani, N., Greenberg, D. A. (2003). Hypoxic induction of endoglin via mitogen-activated protein kinases in mouse brain microvascular endothelial cells. *Stroke*, 34(10), 2483–2488. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000088644.60368.ED>
235. Zielinski, M.R., Systrom, D.M., Rose, N.R. (2019). Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01827>
236. Zirkzee E.J., Steup-Beekman G.M., van der Mast R.C., et al. *Clinical and radiological predictors of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. *Neurology*. 2012; 78(11):828-835

237. Zirkzee, E., Huizinga, T., Bollen, E., Buchem, M. van, Middelkoop, H., Wee, N. van, Cessie, S. le, Steup-Beekman, G. (2013). Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*, 23(1), 31–38. <https://doi.org/10.1177/0961203313512540>
238. Zsido, A.N., Teleki, S.A., Csokasi, K., Rozsa, S., Bandi, S.A. (2020). Development of the short version of the Spielberger State—Trait Anxiety Inventory. *Psychiatry Research*, 291, 113223. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113223>
239. Zung, W. W. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12(1), 63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>
240. Головач І.Ю., Чипко Т.М., Лазоренко О.О. Критеріальний і некритеріальний антифосфоліпідний синдром: концептуальні питання діагностики. (2021). *Rheumatology*, 85. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16436>
241. Макаров С.О. (2018). Ураження нервової системи при системному червоному вовчаку: аспекти патогенезу, поширеність, погляди на класифікацію клінічних виявів. *Український неврологічний журнал*. №2. Ст.25-29
242. Петюніна О.В., Копиця М.П. (2020) Мозковий нейротрофічний фактор та його поліморфізм Val66Met (rs6265). Значення для серцево-судинної системи. *Український терапевтичний журнал*. №2. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-2-52>
243. Проценко Г.О., Дубас В.В., Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. (2021). *Rheumatology*, 82. *Український ревматологічний журнал*, №4(82), ст.25-34, <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749>
244. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. Розчинний ендоглін як потенційний біомаркер цереброваскулярних порушень у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали ІХ Міжнародного Конгресу ревматологів

- України з міжнародною участю 12-14 листопада, 2025 р. Український ревматологічний журнал, 3 (101), ст. 22
245. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. (2024). Тривожні розлади у хворих на СЧВ, зв'язок з перебігом захворювання. Матеріали науково-практичної конференції «Ревматологія та міждисциплінарні виклики» 15 травня 2024р., м. Вінниця. ст. 19-20
246. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. (2024). Тривожно-депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з активністю захворювання. «Всеукраїнський ревматологічний форум 2024 з міжнародною участю» 23-25 жовтня м. Київ 2024 року. Український ревматологічний журнал, №3 (97), 2024р. ст. 15-16
247. Степанюк, Т.В., Шевчук, С.В. (2023). Частота та спектр уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал, 91(1), 1-6.
248. Степанюк, Т.В. Шевчук, С.В. (2024). Стан психоемоційної сфери у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал, 96(2) 2024, 31–38
249. Степанюк, Т.В., Шевчук, С.В. (2024). Порушення сну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Вісник Вінницького національного медичного університету, 28(1), 52-57
250. Шевчук, С., Степанюк, Т. (2024). Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактора у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями. Український ревматологічний журнал, 98(4), 51–57. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.98.19343>

## ДОДАТКИ А

### НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Степанюк, Т. В., Шевчук, С. В. (2023). Частота та спектр уражень центральної та периферичної нервової системи у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал, 91(1), 1-6.

**Шевчук С.В.** - брав участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі, науковому редагуванні роботи.

2. Степанюк, Т. В., Шевчук, С. В. (2024). Порушення сну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Вісник Вінницького національного медичного університету, 28(1), 52-57.

**Шевчук С.В.** – брав участь у визначенні дизайну дослідження, науковому консультуванні та редагуванні статті.

3. Степанюк, Т. В., Шевчук, С. В. (2024). Стан психоемоційної сфери у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал, 96(2) 2024, 31–38.

**Шевчук С.В.** - брав участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі, науковому редагуванні роботи.

4. Шевчук, С., Степанюк, Т. (2024). Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактора у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями. Український ревматологічний журнал, 98(4), 51–57.

**Шевчук С.В.** - брав участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі, науковому редагуванні роботи.

5. Stepaniuk, T. V., Shevchuk, S. V. (2025). Serum levels of soluble endoglin in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and neuropsychiatric manifestations. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 15(2), 45–52.

**Шевчук С.В.** - брав участь у формуванні концепції дослідження, методологічному супроводі, науковому редагуванні роботи.

### **НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

6. Tatiana Stepaniuk, Sergii Shevchuk (2024). Gender And Age-Related Peculiarities Of Lesions Of The Central And Peripheral Nervous System In Patients With Systemic Lupus Erythematosus. PANLAR 2024 (Pan-American Congress of Rheumatology). ст. 575. (Тези).

**Шевчук С.В.** – приймав участь у концептуалізації дослідження, організації методології дослідження та адмініструванні проєкту.

7. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. (2024). Тривожно-депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з активністю захворювання. «Всеукраїнський ревматологічний форум 2024 з міжнародною участю» 23-25 жовтня м. Київ 2024 року. Український ревматологічний журнал, №3 (97), 2024р. ст. 15-16. (Тези).

**Шевчук С.В.** – приймав участь у концептуалізації дослідження, організації методології дослідження та адмініструванні проєкту.

8. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. (2024). Тривожні розлади у хворих на СЧВ, зв'язок з перебігом захворювання. Матеріали науково-практичної конференції «Ревматологія та міждисциплінарні виклики» 15 травня 2024р., м. Вінниця ст. 19-20. (Тези).

**Шевчук С.В.** – приймав участь у концептуалізації дослідження, організації методології дослідження та адмініструванні проєкту.

9. Stepaniuk, T., Shevchuk, S. (2025). Soluble endoglin levels as a marker of cerebrovascular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 52 (Suppl 1). 16th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus Toronto, Ontario, Canada May 21-24, 2025. ст.98–99. (Тези).

**Шевчук С.В.** – приймав участь у концептуалізації дослідження, організації методології дослідження та адмініструванні проєкту.

10. Степанюк Т.В., Шевчук С.В. Розчинний ендоглін як потенційний біомаркер цереброваскулярних порушень у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали ІХ Міжнародного Конгресу ревматологів України з міжнародною участю 12-14 листопада, 2025 р. Український ревматологічний журнал, 3 (101), ст. 22. (Тези).

**Шевчук С.В.** – приймав участь у концептуалізації дослідження, організації методології дослідження та адмініструванні проєкту.

**Апробація результатів дисертації:**

- 16th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus Toronto, Ontario, Canada May 21–24, 2025. (Постер, публікація тез).
- PANLAR 2024 (Pan-American Congress of Rheumatology). (Публікація).
- «Всеукраїнський ревматологічний форум 2024 з міжнародною участю» 23-25 жовтня м. Київ 2024 року. (Публікація тез).
- Науково-практична конференція «Ревматологія та міждисциплінарні виклики» 15 травня 2024р., м. Вінниця. (Публікація тез).
- ІХ Міжнародний Конгрес ревматологів України з міжнародною участю 12-14 листопада, 2025 р. (Публікація тез).

## ДОДАТКИ Б

### Акти впровадженнь

ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор з оцінювання  
функціонального стану осіб та реабілітаційної  
допомоги

ВНМУ ім. М. І. Пирогова

к. мед. н. Куриленко І. В.

«10/08» 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень мозкового нейротрофічного фактору у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, «Університетська клініка» Вінницького національного медичного університету, кафедра внутрішньої медицини №2, вул. Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Степанюк Тетяна Володимирівна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Шевчук, С., Степанюк, Т. (2024). «Клініко-діагностичне значення мозкового нейротрофічного фактора у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями.» Український Ревматологічний Журнал, 98(4), 51–57.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** терапевтичне відділення №2 «Університетської клініки» Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній, лікувальній та профілактичній роботі терапевтичного відділення
6. **Строк впровадження:** 2024-2026 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень у діагностичній, лікувальній та профілактичній роботі терапевтичного відділення дозволяє покращити діагностику психоневрологічних порушень у хворих на системний червоний вовчак.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну, лікувальну та профілактичну роботу терапевтичного відділення.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач терапевтичного відділення №2  
«Університетської клініки»  
ВНМУ ім. М. І. Пирогова



О. Ю. Галютіна



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи та  
післядипломної освітиВінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пироговад.мед.н., проф. Олександр НАЗАРЧУК  
« 03 » 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Рівні ендогліну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями».

**2. Установа-розробник:** "Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, університетська клініка Вінницького національного медичного університету", кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна

Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Степанюк Тетяна Володимирівна

**3. Джерело інформації:** стаття

Stepaniuk, T.V., Shevchuk, S.V. (2025). Serum levels of soluble endoglin in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and neuropsychiatric manifestations. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 15(2), 45–52.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №2

**5. Результати застосування пропозицій.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №2.

**6. Строк впровадження:** 2025-2026 навчальні роки.

**7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ.

**8. Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №2.

**9. Затверджено на засіданні кафедри** від 27.02.2026 (протокол № 7)

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

Сергій ШЕВЧУК



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., проф. Олександр НАЗАРЧУК

03 2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** «Рівні ендогліну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями».

**2. Установа-розробник:** "Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, університетська клініка Вінницького національного медичного університету", кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна

Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Степанюк Тетяна Володимирівна

**3. Джерело інформації:** стаття

Stepaniuk, T.V., Shevchuk, S.V. (2025). Serum levels of soluble endoglin in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and neuropsychiatric manifestations. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 15(2), 45–52.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1

**5. Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1.

**6. Строк впровадження:** 2025-2026 навчальні роки.

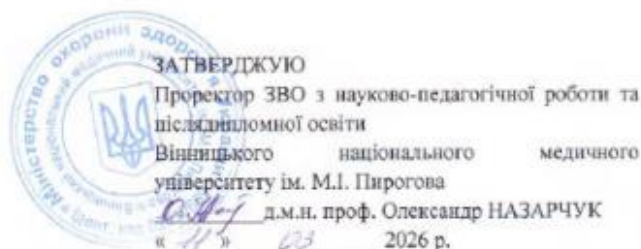
**7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ.

**8. Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №1.

9. Затверджено на засіданні кафедри від 06.03.2026 (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

Микола СТАНІСЛАВЧУК



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівні ендогліну у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з перебігом захворювання та психоневрологічними порушеннями».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, «Університетська клініка» Вінницького національного медичного університету, кафедра внутрішньої медицини №2, вул. Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Степанюк Тетяна Володимирівна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Stepaniuk, T. V., Shevchuk, S. V. (2025). Serum levels of soluble endoglin in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and neuropsychiatric manifestations. *PAIN, JOINTS, SPINE, 15(2)*, 45–52.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №3.
5. **Результати застосування пропозицій.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №3.
6. **Строк впровадження:** 2024-2026 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботу кафедри внутрішньої медицини №3.
9. Затверджено на засіданні кафедри від 27.02.2026 (протокол № 8)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

В.П.Іванов