

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ШАЛКОВСЬКИЙ ЄВГЕНІЙ ІГОРОВИЧ

УДК: 616.72-002.772-036.1:616.89:611.81

ДИСЕРТАЦІЯ
**АЛЕКСИТИМІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: КЛІНІКО-
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО
ФАКТОРА**

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

_____ Є. І. Шалковський

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2024

АНОТАЦІЯ

Шалковський Є. І. Алекситимія у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичне значення гліального нейротрофічного фактору. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2024.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної задачі сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики РА, коморбідного з алекситимією, на основі вивчення патогенетичної ролі GDNF.

На підставі даних комплексного дослідження з використанням клінічних, соціально-демографічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних, статистичних методів було визначено поширеність алекситимії у хворих на РА; здійснено переклад на українську мову, валідизацію і крос-культурну адаптацію опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI); визначено особливості клінічного перебігу та функціональної здатності хворих при РА в залежності від наявності алекситимії, та встановлено зв'язок між показниками Торонтської шкали алекситимії і клініко-функціональними показниками РА; визначено рівень GDNF у плазмі крові хворих на РА залежно від коморбідності з алекситимією, та встановлено зв'язки рівнів GDNF з показниками клінічної активності РА, індикаторами функціональної здатності, стану здоров'я, психоемоційного стану та ЯЖ пацієнтів з РА; встановлені характеристики психоемоційної сфери у хворих на РА і зв'язок депресивних і тривожних проявів з алекситимією та рівнем GDNF; дана характеристика ЯЖ хворих на РА з урахуванням фактору алекситимії та рівня GDNF; оцінено ефективність лікування хворих на РА залежно від рівня GDNF у крові та коморбідності з алекситимією, та визначено роль

GDNF та алекситимії як маркерів важкості перебігу РА та предикторів резистентності до лікування.

У дослідженні брали участь 146 хворих на РА, які лікувалися у КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» з 2020 по 2023 роки. Протоколи дослідження були схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протоколи № 9 від 20.10.2021 р. та № 7 від 27 травня 2024 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв ACR/EULAR (2010).

У ході дослідження нами була проведена адаптація і валідація опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI). Висока надійність, валідність та внутрішня узгодженість україномовної версії опитувальника DRI підтверджена високими значеннями коефіцієнта альфа-Кронбаха за результатами початкового та повторного (ретесту через 7 днів) опитувань ($0,907$ та $0,900$, відповідно) та внутрішньокласового коефіцієнту кореляції ($r=0,999$, $p<0,01$).

Усі обстежені пацієнти були розподілені на дві групи на підставі аналізу даних шкали TAS-20: з відсутністю алекситимії (значення показника за TAS-20 до 60 балів включно), чисельністю 110 осіб, і з наявністю алекситимії (показник за TAS-20 понад 60 балів), чисельністю 36 осіб. Питома вага чоловіків серед обстежених склала 20,5 %, жінок – 79,5 %. Середній вік обстежених хворих склав $49,6 \pm 11,9$ років, хворих з алекситимією – $53,4 \pm 9,2$ років, хворих без алекситимії – $48,4 \pm 12,5$ років ($p=0,060$), тривалість захворювання на РА – відповідно $7,4 \pm 4,7$ років, $9,9 \pm 4,8$ років та $6,6 \pm 4,4$ років ($p=0,001$).

Поширеність алекситимії у хворих з РА склала 24,6 %, середнє значення показника за TAS-20 – $45,71 \pm 13,04$ балів; у жінок питома вага хворих з алекситимією була незначуще більшою: 25,0 % проти 23,3 % ($p>0,05$).

У хворих на РА з алекситимією виявлено більшу питому вагу серопозитивних: 80,6 % проти 55,5 % ($p<0,01$), та більш важкі рентгенологічні стадії захворювання: III стадію

у 41,7 %, IV стадію у 5,5 % (у хворих без алекситимії – відповідно 11,8 % і 1,8 %). Алекситимія є предиктором важчої стадії РА: ВШ для III стадії – 5,67 [95 % ДІ: 2,42 – 13,28], $p < 0,0001$, ВШ для IV стадії – 3,18 [95 % ДІ: 0,43 – 23,41], $p < 0,0001$.

У хворих на РА з алекситимією виявлено значуще гірші порівняно з хворими без алекситимії показники ШОЕ $29,47 \pm 14,38$ мм/год проти $20,43 \pm 13,95$ мм/год ($p < 0,01$), DAS28: $6,35 \pm 0,65$ балів проти $5,19 \pm 1,14$ балів ($p < 0,05$), SDAI: $39,14 \pm 8,50$ балів проти $29,06 \pm 11,59$ балів ($p < 0,01$), та CDAI: $37,53 \pm 8,75$ балів проти $28,2 \pm 11,47$ балів ($p < 0,01$). Алекситимія є предиктором високої активності РА за DAS28: ВШ – 26,1 [95 % ДІ: 3,45 – 197,5], $p < 0,01$.

Виявлено, що алекситимія асоційована з гіршим станом здоров'я хворих на РА за показниками HAQ: $1,67 \pm 0,57$ балів проти $0,92 \pm 0,59$ балів ($p < 0,01$), ВАШ (пацієнт): $7,64 \pm 0,89$ балів проти $5,70 \pm 1,40$ балів ($p < 0,01$) та ВАШ (лікар): $6,92 \pm 0,87$ балів проти $5,23 \pm 1,32$ балів ($p < 0,01$), а також за індексом непрацездатності DRI: $44,50 \pm 16,85$ балів проти $26,77 \pm 14,76$ балів ($p < 0,001$). Алекситимія є предиктором втрати працездатності за DRI: ВШ – 14,98 [95 % ДІ: 4,5 – 50,1], $p < 0,01$.

Вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА склав $3,73 \pm 2,59$ пг/мл; хворим на РА з алекситимією притаманний незначуще вищий вміст GDNF у плазмі крові порівняно з хворими без алекситимії: $4,08 \pm 2,87$ пг/мл проти $3,48 \pm 2,37$ пг/мл ($p = 0,295$). При цьому у хворих з вмістом GDNF нижче і вище медіани були відсутні значущі розбіжності за соціально-демографічними показниками, індикаторами активності процесу і стану здоров'я, при гірших показниках депресії та якості життя у хворих з рівнем GDNF вище медіани. У хворих з алекситимією виявлено значущі ($p < 0,05$) кореляції між рівнем GDNF та показниками ВАШ (пацієнт) ($r_s = 0,338$, $p < 0,05$) та ВАШ (лікар) ($r_s = 0,446$, $p < 0,01$), HDRS ($r_s = 0,391$, $p < 0,05$), HARS ($r_s = 0,335$, $p < 0,05$), BDI ($r_s = 0,331$, $p < 0,05$), тоді як у хворих без алекситимії значущих кореляцій не виявлено. У хворих на РА з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани виявлено вищі показники ШОЕ: $34,29 \pm 14,22$ балів проти $22,73 \pm 12,03$ балів ($p < 0,05$), DAS-28: $6,53 \pm 0,66$ балів проти $6,09 \pm 0,55$ балів ($p < 0,05$), ВАШ (лікар): $7,19 \pm 0,81$ балів проти $6,53 \pm 0,83$ балів ($p < 0,05$), HAQ: $1,78 \pm 0,58$ балів проти

1,51 ± 0,54 балів (p<0,05), HDRS: 18,86 ± 4,45 балів проти 13,73 ± 6,25 балів (p<0,01), BDI: 20,95 ± 15,36 балів проти 12,20 ± 12,17 балів (p<0,05), а також індикаторів фізичного компоненту здоров'я ЯЖ: 31,47 ± 11,44 балів проти 41,61 ± 15,88 балів (p<0,05). Виявлені закономірності дають підстави для висновку про викривлення нормальних фізіологічних і психорегуляторних механізмів GDNF у хворих з алекситимією.

Дослідження психоемоційного стану хворих на РА виявило переважання серед них пацієнтів з відсутністю проявів депресії (43,8 %) та з легкою депресією (26,0 %), при меншій питомій вазі депресії середньої важкості (19,2 %), і важкої депресії (11,0 %). Аналогічний розподіл був притаманний хворим без алекситимії: відповідно 56,4 %, 27,3 %, 14,5 % і 1,8 %. Натомість, у хворих з алекситимією питома вага хворих з відсутністю ознак депресії склала 5,6 %, з легкою депресією – 22,2 %, середньої важкості і важкою – 33,3 % і 38,9 % відповідно. Показник за HRDS у хворих на РА склав 9,59 ± 7,09 балів, за BDI 10,04 ± 15,00 балів, за HARS 17,07 ± 7,08 балів). Хворі з алекситимією характеризувалися значуще гіршими показниками депресії і тривоги, що відповідали депресивному і тривожному розладу середньої важкості (показник за HRDS 16,72 ± 5,79 балів, за BDI 17,31 ± 14,60 балів, за HARS 20,08 ± 5,86 балів), тоді як у хворих без алекситимії емоційний стан був близьким до нормального (показник за HRDS 7,25 ± 5,82 балів, за BDI 7,66 ± 14,41 балів, за HARS 16,08 ± 7,19 балів). Встановлено наявність значущих (p<0,001) помірної сили кореляцій виразності депресії і тривоги з показниками DAS-28, SDAI та CDAI, ВАШ (пацієнт), ВАШ (лікар), HAQ, DRI, та TAS-20.

Виявлено, що РА супроводжується зниженням ЯЖ у всіх сферах, причому у хворих з алекситимією це зниження більш суттєве. Показник ЯЖ за шкалою фізичного функціонування у всіх хворих на РА склав 58,87 ± 19,16 балів, у хворих з алекситимією 44,31 ± 15,17 балів, у хворих без алекситимії 63,64 ± 17,93 балів, p<0,001; рольового функціонування, зумовленого фізичним станом – відповідно 53,94 ± 26,86 балів, 37,50 ± 23,53 балів і 59,32 ± 25,76 балів, p<0,001; інтенсивності болю – відповідно 51,86 ± 21,22 балів, 31,38 ± 16,79 балів і 58,57 ± 18,02 балів, p<0,001; загального стану здоров'я – відповідно 47,47 ± 19,72 балів, 29,58 ± 14,26 балів і 53,32 ± 17,65 балів, p<0,001;

психічного здоров'я – відповідно $59,42 \pm 18,48$ балів, $37,11 \pm 12,42$ балів і $66,73 \pm 13,65$ балів, $p < 0,001$; рольового функціонування, обумовленого емоційним станом – відповідно $56,39 \pm 23,70$ балів, $35,15 \pm 19,44$ балів і $63,35 \pm 20,68$ балів, $p < 0,001$; соціального функціонування – відповідно $58,82 \pm 24,35$ балів; $30,21 \pm 13,81$ балів і $68,18 \pm 19,20$ балів, $p < 0,001$; життєвої активності – відповідно $56,99 \pm 17,62$ балів, $37,64 \pm 11,12$ балів і $63,32 \pm 14,47$ балів, $p < 0,001$, інтегральний показник «Фізичний компонент здоров'я» – відповідно $53,05 \pm 19,36$ балів, $35,69 \pm 14,19$ балів і $58,73 \pm 17,38$ балів, $p < 0,001$, «Психологічний компонент здоров'я» – $57,84 \pm 18,02$ балів, $34,78 \pm 8,79$ балів і $65,38 \pm 13,19$ балів відповідно, $p < 0,001$. Виявлено значущі зворотні кореляції ЯЖ з показниками DAS-28, SDAI та CDAI, ВАШ (пацієнт), ВАШ (лікар), HAQ, DRI, та TAS-20 ($p < 0,001$).

Встановлено, що сучасне лікування РА дозволяє досягти стану ремісії відповідно до критеріїв ACR/EULAR у 2,3 % хворих, збільшити питому вагу хворих з низькою активністю з 3,4 % до 12,5 %, з середньою активністю – з 22,7 % до 64,8 %, та зменшити питому вагу хворих з високою активністю з 73,9 % до 20,5 %. У хворих без алекситимії результати лікування були значуще кращими: питома вага пацієнтів з низькою активністю збільшилася з 5,8 % до 15,4 %, з середньою активністю – з 36,5 % до 67,3 %, з високою – зменшилася з 57,7 % до 13,5 %; усі пацієнти, у яких була досягнута ремісія, не мали алекситимії. У хворих з алекситимією результати лікування були гіршими: ремісії не вдалося досягти у жодного пацієнта, питома вага хворих з низькою активністю збільшилася з 0,0 % до 8,3 %, з середньою – з 2,8 % до 61,1 %, з високою зменшилася з 97,2 % до 30,6 %. Після 12-тижневої терапії респондерами за критеріями ACR-20 були 60,2 % пацієнтів, респондерами ACR-50 – 26,1 %, респондерами ACR-70 – 2,3 %; при цьому питома вага хворих, які були респондерами серед пацієнтів з відсутністю алекситимії була більшою у порівнянні з пацієнтами з алекситимією: ACR-20 69,2 % проти 47,2 % ($p < 0,05$), ACR-50 – 30,8 % проти 19,4 %, ACR-70 – 3,8 % проти 0,0 %. У хворих без алекситимії спостерігалася краща динаміка в процесі лікування за показниками ШОЕ, SDAI, ВАШ (лікар) та DRI, а також значуще зменшення виразності депресії і тривоги та покращення ЯЖ. Пацієнти з рівнями GDNF вище медіани продемонстрували незначуще кращу динаміку показників клінічної активності та

функціонального стану в процесі лікування. Найкраща динаміка за показниками ШОЕ, DAS-28, SDAI та CDAI у процесі лікування була виявлена у хворих без алекситимії і з рівнем GDNF вище медіани, дещо гірша – у хворих з алекситимією та рівнем GDNF вище медіани, і найгірша – у хворих з рівнем GDNF нижче медіани, з наявністю та відсутністю алекситимії.

Після 12 тижнів терапії спостерігалось зменшення виразності депресивних проявів за HDRS з $11,20 \pm 7,60$ балів до $8,30 \pm 5,46$ балів; при цьому у хворих з алекситимією показник зменшився з $16,72 \pm 5,79$ балів до $12,64 \pm 4,34$ балів, а у хворих без алекситимії з $7,38 \pm 6,27$ до $5,29 \pm 3,93$ балів. Також в процесі лікування зменшився показник тривоги за HARS у всіх хворих з $17,51 \pm 7,01$ балів до $12,23 \pm 4,64$ балів; показник у хворих з алекситимією зменшився з $20,08 \pm 5,86$ балів до $14,83 \pm 4,30$ балів, а у хворих без алекситимії – з $15,73 \pm 7,23$ балів до $10,42 \pm 4,00$ балів.

В процесі лікування спостерігалось покращення показників ЯЖ у сферах фізичного функціонування з $54,77 \pm 19,03$ балів до $69,49 \pm 15,59$ балів, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом – з $50,85 \pm 27,97$ балів до $66,76 \pm 12,41$ балів, інтенсивності болю – з $48,38 \pm 22,98$ балів до $58,98 \pm 22,01$ балів, загального стану здоров'я – з $44,66 \pm 20,44$ балів до $50,45 \pm 15,66$ балів, фізичного компоненту здоров'я – з $49,68 \pm 20,58$ балів до $61,44 \pm 11,27$ балів, психічного здоров'я – з $55,57 \pm 19,66$ балів до $59,32 \pm 17,02$ балів, рольового функціонування, обумовленого емоційним станом – з $52,65 \pm 24,12$ балів до $58,34 \pm 27,35$ балів, соціального функціонування – з $54,69 \pm 26,21$ балів до $68,32 \pm 19,78$ балів, життєвої активності – з $53,47 \pm 18,06$ балів до $63,07 \pm 13,01$ балів, психічного компоненту здоров'я – з $54,10 \pm 19,30$ балів до $62,27 \pm 15,55$ балів. У хворих без алекситимії показники ЯЖ до і після лікування були значуще кращими у порівнянні з хворими р алекситимією.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше встановлено поширеність алекситимії у хворих на РА в українській когорті хворих, і засвідчено, що у 24,6 % пацієнтів наявні ознаки алекситимії за даними TAS-20, без значущих відмінностей між чоловіками (25,0 %) і жінками (23,3 %).

На підставі комплексного аналізу доведено, що у хворих на РА коморбідність з алекситимією асоціюється з вищою активністю захворювання (за DAS-28, SDAI, CDAI), гіршим станом здоров'я і функціональною здатністю хворих (за ВАШ, HAQ і DRI), більшою виразністю депресії і тривоги (за HDRS, BDI і HARS), і нижчою якістю життя (за SF-36). Найбільш тісні значущі ($p < 0,001$) кореляції виявлено між показником за TAS-20 та показниками DRI ($r_s = 0,540$). ВАШ (лікар) ($r_s = 0,410$), DAS-28 ($r_s = 0,389$), HAQ ($r_s = 0,384$), SDAI ($r_s = 0,339$), CDAI ($r_s = 0,311$), ВАШ (пацієнт) ($r_s = 0,382$).

Вперше визначено вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА з коморбідною алекситимією, і засвідчено, що алекситимія асоціюється з незначним підвищенням рівня GDNF ($4,08 \pm 2,87$ пг/мл проти $3,48 \pm 2,37$ пг/мл, $p = 0,295$). Встановлено, що рівень GDNF у плазмі за відсутності алекситимії не впливає на клінічну активність РА, стан здоров'я і функціональну здатність хворих, тоді як за наявності алекситимії підвищені рівні GDNF асоціюються з гіршими показниками активності РА (ШОЕ, DAS-28, ВАШ, HAQ), більшою важкістю депресії (за HDRS і BDI), та нижчою якістю життя у фізичній сфері, що дозволило встановити викривлення фізіологічних та патогенетичних механізмів GDNF під впливом алекситимії.

Вперше дана комплексна характеристика стану психоемоційної сфери у хворих на РА з урахуванням фактору алекситимії, і доведено, що наявність алекситимії асоційована з депресивними і тривожними розладами середньої важкості. Встановлено, що більша виразність депресії і тривоги корелює з вищою активністю РА, гіршими показниками функціональної здатності та стану здоров'я пацієнтів.

Вперше проаналізовано ефективність лікування РА з урахуванням фактору алекситимії та рівня GDNF. З'ясовано, що стандартна терапія не призводить до ремісії у хворих з алекситимією, і у 30,6% з них зберігається висока активність РА після 12-тижневої терапії. У хворих без алекситимії стандартна терапія дозволяє досягти ремісії у 3,8% випадків, і зменшити питому вагу хворих з високою активністю до 13,5%. З'ясовано, що вищі рівні GDNF асоційовані з незначуще кращою динамікою показників клінічної активності та функціонального стану в процесі лікування.

Вперше встановлено прогностичну роль алекситимії та GDNF як предикторів резистентності до лікування при РА. Доведено, що алекситимія є предиктором важчого клінічного перебігу РА, меншої функціональної здатності і гіршого стану здоров'я пацієнтів, більшої виразності депресивних і тривожних проявів, а також предиктором резистентності до лікування. Показано, що за наявності алекситимії підвищений рівень GDNF може розглядатися як маркер важчого перебігу РА, гіршого стану психоемоційної сфери і ЯЖ, а знижений рівень GDNF – як предиктор резистентності до терапії.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці удосконалених підходів до діагностики РА з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів.

Проведена валідація і крос-культурна адаптація опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI). Впровадження в клінічну практику україномовної версії опитувальника DRI дозволяє адекватно оцінити фізичну функцію пацієнта і збільшує ефективність функціональної діагностики РА. Оцінка узгодженості показників опитувальника DRI з опитувальником HAQ-DI, який найчастіше використовується для оцінки функціональної здатності хворих на РА, виявила між ними сильні прямі кореляції, що, за наявності переваг у опитувальника DRI дозволяє рекомендувати його для визначення втрати фізичних функцій у хворих на РА.

Встановлення обтяжуючого впливу алекситимії на клінічний перебіг РА, стан здоров'я і функціональну здатність пацієнтів, психоемоційну сферу та якість життя, дозволяє виділити хворих на РА з алекситимією в окрему групу для більш ретельного обстеження і лікування, що дає можливість персоніфікувати лікувально-реабілітаційні заходи для цієї когорти хворих.

Визначення клініко-патогенетичної ролі GDNF у клінічній феноменології РА дало можливість покращити та індивідуалізувати підходи до прогнозування перебігу та ефективності лікування РА з урахуванням фактору алекситимії, зокрема, визначити нижчий рівень GDNF за наявності алекситимії в якості предиктора резистентності до лікування.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, алекситимія, гліальний нейротрофічний фактор, коморбідність, психоемоційне реагування, якість життя, глюкокортикоїди.

Shalkovskiy Y. I. Alexithymia in patients with rheumatoid arthritis: clinical and pathogenetic significance of glial neurotrophic factor. Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2024.

The dissertation presents a new solution to the current problem of modern rheumatology to improve the effectiveness of RA diagnosis, in comorbidity with alexithymia, based on the study of the pathogenetic role of GDNF.

Based on the data of a comprehensive study using clinical, socio-demographic, biochemical, immunoenzymatic, instrumental, statistical methods, the prevalence of alexithymia in patients with RA was determined; The Disability Rating Index (DRI) questionnaire was translated, validated and cross-culturally adapted; the peculiarities of the clinical course and functional capacity of patients with RA depending on the presence of alexithymia were determined, and the relationship between the indicators of the Toronto scale of alexithymia and the clinical and functional indicators of RA was established; the level of GDNF in the blood plasma of patients with RA was determined depending on the comorbidity with alexithymia, and the relationship of the GDNF levels with indicators of RA clinical activity, indicators of functional capacity, health status, psychoemotional state and quality of life of patients with RA was determined; established characteristics of the psycho-emotional sphere in patients with RA and the relationship of depressive and anxiety symptoms with alexithymia and the level of GDNF; this is a description of the quality of life of RA patients, taking into account the factor of alexithymia and the GDNF level; evaluated the effectiveness of treatment of RA patients depending on the GDNF level in the blood and comorbidity with alexithymia, and determined the role of GDNF and alexithymia as markers of RA severity and predictors of treatment resistance.

The research involved 146 patients who were being treated at the Center of Rheumatology, Osteoporosis and Biological Therapy of the communal non-profit enterprise “Vinnytsya Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov” in the period from 2020 to

2023. The research protocols were approved by the Bioethics Committee of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (protocols No. 9 dated October 20, 2021 and No. 7 dated May 27, 2024). All patients provided written informed consent to participate in the study. The diagnosis of RA was made based on the ACR/EULAR (2010) criteria.

In the course of the study, we adapted and validated the questionnaire "The Disability Rating Index" (DRI). The high reliability, validity and internal consistency of the Ukrainian version of the DRI questionnaire is confirmed by the high values of the Cronbach's alpha coefficient based on the results of the initial and repeated (retest after 7 days) surveys (0.907 and 0.900, respectively) and the intraclass correlation coefficient ($r=0.999$, $p<0, 01$).

All examined patients were divided into two groups based on the analysis of the data of the TAS-20 scale: with the absence of alexithymia (the value of the TAS-20 index up to 60 points inclusive), numbering 110 people, and with the presence of alexithymia (the TAS-20 index over 60 points), numbering 36 people. The specific weight of men among the examined was 20.5 %, women - 79.5 %. The average age of the examined patients was 49.6 ± 11.9 years, patients with alexithymia - 53.4 ± 9.2 years, patients without alexithymia - 48.4 ± 12.5 years ($p=0.060$), duration of RA disease - respectively, 7.4 ± 4.7 years, 9.9 ± 4.8 years, and 6.6 ± 4.4 years ($p=0.001$).

The prevalence of alexithymia in patients with RA was 24.6 %, the average value of the TAS-20 index was 45.71 ± 13.04 points; in women, the specific weight of patients with alexithymia was slightly higher: 25.0 % versus 23.3 % ($p>0.05$).

In RA patients with alexithymia, a higher proportion of seropositive patients were found: 80.6 % versus 55.5 % ($p<0.01$), and more severe radiological stages of the disease: stage III in 41.7 %, stage IV in 5.5 % (in patients without alexithymia - 11.8 % and 1.8 %, respectively). Alexithymia is a predictor of a more severe stage of RA: OR for stage III - 5.67 [95 % CI: 2.42 - 13.28], $p<0.0001$, OR for stage IV - 3.18 [95 % CI: 0.43 - 23.41], $p<0.0001$.

RA patients with alexithymia showed significantly worse ESR indicators compared to patients without alexithymia 29.47 ± 14.38 mm/h versus 20.43 ± 13.95 mm/h ($p<0.01$), DAS28: 6.35 ± 0.65 points vs. 5.19 ± 1.14 points ($p<0.05$), SDAI: 39.14 ± 8.50 points vs. 29.06 ± 11.59 points ($p<0.01$), and CDAI: 37.53 ± 8.75 points versus 28.2 ± 11.47 points

($p < 0.01$). Alexithymia is a predictor of high RA activity according to DAS28: OR – 26.1 [95 % CI: 3.45 – 197.5], $p < 0.01$.

It was found that alexithymia is associated with a worse state of health in patients with RA according to HAQ indicators: 1.67 ± 0.57 points versus 0.92 ± 0.59 points ($p < 0.01$), VAS (patient): $7, 64 \pm 0.89$ points vs. 5.70 ± 1.40 points ($p < 0.01$) and VAS (doctor): 6.92 ± 0.87 points vs. 5.23 ± 1.32 points (< 0.01), as well as by the DRI: 44.50 ± 16.85 points versus 26.77 ± 14.76 points ($p < 0.001$). Alexithymia is a predictor of disability according to the DRI: OR – 14.98 [95 % CI: 4.5 – 50.1], $p < 0.01$.

The content of GDNF in blood plasma of RA patients was 3.73 ± 2.59 pg/ml; RA patients with alexithymia have a non-significantly higher content of GDNF in blood plasma compared to patients without alexithymia: 4.08 ± 2.87 pg/ml versus 3.48 ± 2.37 pg/ml ($p = 0.295$). At the same time, there were no significant differences in social demographic indicators, indicators of process activity and health status in patients with GDNF content below and above the median, with worse depression and quality of life indicators in patients with a GDNF level above the median. In patients with alexithymia, significant ($p < 0.05$) correlations were found between the GDNF level and indicators of VAS (patient) ($r_s = 0.338$, $p < 0.05$) and VAS (doctor) ($r_s = 0.446$, $p < 0.01$), HDRS ($r_s = 0.391$, $p < 0.05$), HARS ($r_s = 0.335$, $p < 0.05$), BDI ($r_s = 0.331$, $p < 0.05$), while no significant correlations were found in patients without alexithymia. RA patients with alexithymia and a GDNF level above the median showed higher ESR scores: 34.29 ± 14.22 points versus 22.73 ± 12.03 points ($p < 0.05$), DAS-28: 6.53 ± 0.66 points against 6.09 ± 0.55 points ($p < 0.05$), VAS (doctor): 7.19 ± 0.81 points against 6.53 ± 0.83 points ($p < 0.05$), HAQ: 1.78 ± 0.58 points vs. 1.51 ± 0.54 points ($p < 0.05$), HDRS: 18.86 ± 4.45 points vs. 13.73 ± 6.25 points ($p < 0.01$), BDI: 20.95 ± 15.36 points against 12.20 ± 12.17 points ($p < 0.05$), as well as indicators of the physical component of health and quality of life: 31.47 ± 11.44 points against 41.61 ± 15.88 points ($p < 0.05$). The revealed regularities give data for concluding that the normal physiological and psychoregulatory mechanisms of GDNF are distorted in patients with alexithymia.

The research of the psycho-emotional state of RA patients revealed a predominance among them of patients with no manifestations of depression (43.8 %) and with mild depression (26.0 %), with a smaller specific gravity of moderate depression (19.2 %), and severe depression (11.0 %). A similar distribution was characteristic of patients without alexithymia: 56.4 %, 27.3 %, 14.5 % and 1.8 %, respectively. On the other side, among patients with alexithymia, the proportion of patients with no signs of depression was 5.6 %, with mild depression – 22.2 %, moderate and severe depression – 33.3 % and 38.9 %, respectively. The index for HRDS in RA patients was 9.59 ± 7.09 points, for BDI 10.04 ± 15.00 points, for HARS 17.07 ± 7.08 points. Patients with alexithymia were characterized by significantly worse indicators of depression and anxiety, which corresponded to a depressive and anxiety disorder of moderate severity (indicator according to HRDS 16.72 ± 5.79 points, according to BDI 17.31 ± 14.60 points, according to HARS 20.08 ± 5.86 points), while patients without alexithymia had an emotional state close to normal (HRDS score 7.25 ± 5.82 points, BDI score 7.66 ± 14.41 points, HARS score 16.08 ± 7.19 points). The presence of significant ($p < 0.001$) moderate correlations of the expression of depression and anxiety with DAS-28, SDAI and CDAI, VAS (patient), VAS (doctor), HAQ, DRI, and TAS-20 indicators were established.

It was found that RA is accompanied by a decrease in quality of life in all areas, and this decrease is more significant in patients with alexithymia. The quality of life index on the scale of physical functioning in all patients with RA was 58.87 ± 19.16 points, in patients with alexithymia 44.31 ± 15.17 points, in patients without alexithymia 63.64 ± 17.93 points, $p < 0.001$; role functioning caused by physical condition - respectively 53.94 ± 26.86 points, 37.50 ± 23.53 points and 59.32 ± 25.76 points, $p < 0.001$; pain intensity – 51.86 ± 21.22 points, 31.38 ± 16.79 points and 58.57 ± 18.02 points, respectively, $p < 0.001$; general state of health – 47.47 ± 19.72 points, 29.58 ± 14.26 points and 53.32 ± 17.65 points, respectively, $p < 0.001$; mental health – 59.42 ± 18.48 points, 37.11 ± 12.42 points and 66.73 ± 13.65 points, respectively, $p < 0.001$; role functioning caused by emotional state - respectively 56.39 ± 23.70 points, 35.15 ± 19.44 points and 63.35 ± 20.68 points, $p < 0.001$; social functioning – 58.82 ± 24.35 points, respectively; 30.21 ± 13.81 points and 68.18 ± 19.20 points, $p < 0.001$; vital activity – respectively 56.99 ± 17.62

points, 37.64 ± 11.12 points and 63.32 ± 14.47 points, $p < 0.001$, integral indicator "Physical component of health" – respectively 53.05 ± 19.36 points, 35.69 ± 14.19 points and 58.73 ± 17.38 points, $p < 0.001$, "Psychological component of health" - respectively 57.84 ± 18.02 points, 34.78 ± 8.79 points and 65.38 ± 13.19 points, $p < 0.001$. Significant ($p < 0.001$) inverse correlations of mostly moderate quality of life with DAS-28, SDAI and CDAI, VAS (patient), VAS (physician), HAQ, DRI, and TAS-20 indicators were revealed.

It was established that modern treatment of RA allows to achieve a state of remission in accordance with the ACR/EULAR criteria in 2.3 % of patients, to increase the specific weight of patients with low activity from 3.4 % to 12.5 %, with average activity - from 22.7 % to 64.8 %, and reduce the specific weight of patients with high activity from 73.9 % to 20.5 %. In patients without alexithymia, the results of treatment were significantly better: the specific weight of patients with low activity increased from 5.8 % to 15.4 %, with average activity - from 36.5 % to 67.3 %, with high activity - decreased from 57, 7 % to 13.5 %; all patients who achieved remission did not have alexithymia. In patients with alexithymia, the results of treatment were worse: remission could not be achieved in any patient, the specific weight of patients with low activity increased from 0.0 % to 8.3 %, with average - from 2.8 % to 61.1 %, with high decreased with 97.2 % to 30.6 %. After 12 weeks of therapy, 60.2 % of patients were responders according to the ACR-20 criteria, 26.1 % were ACR-50 responders, and 2.3 % were ACR-70 responders; at the same time, the specific weight of patients who were responders among patients without alexithymia was greater compared to patients with alexithymia: ACR-20 69.2 % vs. 47.2 % ($p < 0.05$), ACR-50 – 30.8 % against 19.4 %, ACR-70 – 3.8 % against 0.0 %. In patients without alexithymia, better dynamics were observed in the course of treatment according to ESR, SDAI, VAS (doctor) and DRI indicators, as well as a significant decrease in the expression of depression and anxiety and improvement in quality of life. Patients with GDNF level above the median demonstrated a non-significantly better dynamics of indicators of clinical activity and functional status during treatment. The best dynamics according to the ESR, DAS-28, SDAI and CDAI indicators during treatment were found in patients without alexithymia and with a GDNF level above the median, somewhat worse in patients with alexithymia

and a GDNF level above the median, and the worst in patients with a GDNF level below the median, with and without alexithymia.

After 12 weeks of therapy, there was a decrease in expressiveness of depressive manifestations according to the HDRS from 11.20 ± 7.60 points to 8.30 ± 5.46 points; at the same time, in patients with alexithymia, the indicator decreased from 16.72 ± 5.79 points to 12.64 ± 4.34 points, and in patients without alexithymia, from 7.38 ± 6.27 to 5.29 ± 3.93 points. Also, in the course of treatment, the HARS anxiety index in all patients decreased from 17.51 ± 7.01 points to 12.23 ± 4.64 points; the index in patients with alexithymia decreased from 20.08 ± 5.86 points to 14.83 ± 4.30 points, and in patients without alexithymia - from 15.73 ± 7.23 points to 10.42 ± 4.00 points.

In the course of treatment, there was an improvement in quality of life indicators in the areas of physical functioning from 54.77 ± 19.03 points to 69.49 ± 15.59 points, role functioning due to physical condition - from 50.85 ± 27.97 points to 66.76 ± 12.41 points, pain intensity - from 48.38 ± 22.98 points to 58.98 ± 22.01 points, general state of health - from 44.66 ± 20.44 points to $50.45 \pm 15,66$ points, physical health component – from 49.68 ± 20.58 points to 61.44 ± 11.27 points, mental health – from 55.57 ± 19.66 points to 59.32 ± 17.02 points, role functioning due to emotional state - from 52.65 ± 24.12 points to 58.34 ± 27.35 points, social functioning - from 54.69 ± 26.21 points to 68.32 ± 19.78 points, vital activity - from 53.47 ± 18.06 points to 63.07 ± 13.01 points, mental component of health - from 54.10 ± 19.30 points to 62.27 ± 15.55 points. In patients without alexithymia, indicators of quality of life before and after treatment were significantly better compared to patients with alexithymia.

Scientific novelty of the obtained results.

In the dissertation study, the prevalence of alexithymia in patients with RA was established for the first time in the Ukrainian cohort of patients, and it was shown that 24.6% of patients had signs of alexithymia according to the TAS-20, with no significant differences between men (25.0%) and women (23.3 %).

On the basis of a complex analysis, it has been proven that in RA patients, comorbidity with alexithymia is associated with higher disease activity (according to DAS-28, SDAI,

CDAI), worse health and functional capacity of patients (according to VAS, HAQ and DRI), greater expressiveness depression and anxiety (according to HDRS, BDI and HARS), and lower quality of life (according to SF-36). The closest significant ($p < 0.001$) correlations were found between the TAS-20 score and the DRI scores ($r_s = 0.540$). VAS (Doctor) ($r_s = 0.410$), DAS-28 ($r_s = 0.389$), HAQ ($r_s = 0.384$), SDAI ($r_s = 0.339$), CDAI ($r_s = 0.311$), VAS (Patient) ($r_s = 0.382$).

For the first time, the content of GDNF in the blood plasma of RA patients with comorbidity with alexithymia was determined, and it was proven that alexithymia is associated with a slight increase in the level of GDNF (4.08 ± 2.87 pg/ml vs. 3.48 ± 2.37 pg/ml, $p = 0.295$). It was established that the level of GDNF in the plasma in the absence of alexithymia does not affect the clinical activity of RA, the state of health and the functional capacity of patients, while in the presence of alexithymia, increased levels of GDNF are associated with worse indicators of RA activity (ESR, DAS-28, VAS, HAQ), greater severity of depression (according to HDRS and BDI), and lower quality of life in the physical sphere, which made it possible to establish the distortion of physiological and pathogenetic mechanisms of GDNF under the influence of alexithymia.

For the first time, a comprehensive description of the state of the psycho-emotional sphere in patients with RA was given, taking into account the factor of alexithymia, and it is proved that the presence of alexithymia is associated with depressive and anxiety disorders of moderate severity. It was established that greater expressiveness of depression and anxiety correlates with higher RA activity, worse indicators of functional ability and health status of patients.

For the first time, the effectiveness of RA treatment was analyzed taking into account the alexithymia factor and GDNF level. It was found that standard therapy does not lead to remission in patients with alexithymia, and 30.6% of them have high RA activity after 12 weeks of therapy. In patients without alexithymia, standard therapy allows achieving remission in 3.8% of cases, and reducing the specific weight of patients with high activity to 13.5%. It was found that higher GDNF level is associated with insignificantly better dynamics of indicators of clinical activity and functional status during treatment.

The prognostic role of alexithymia and GDNF as predictors of treatment resistance in RA was established for the first time. It has been proven that alexithymia is a predictor of a more severe clinical course of RA, lower functional capacity and worse health status of patients, greater expressiveness of depressive and anxiety symptoms, as well as a predictor of resistance to treatment. It is shown that in the presence of alexithymia, an increased level of GDNF can be considered as a marker of a more severe course of RA, a worse state of the psycho-emotional sphere and quality of life, and a reduced level of GDNF - as a predictor of resistance to therapy.

The practical significance of the obtained results lies in the development of improved approaches to the diagnosis of RA, taking into account clinical and biochemical predictors.

Validation and cross-cultural adaptation of the questionnaire "The Disability Rating Index" (DRI) was carried out. The introduction of the Ukrainian-language version of the DRI questionnaire into clinical practice allows for an adequate assessment of the patient's physical function and increases the effectiveness of functional diagnosis of RA. The evaluation of the consistency of the indicators of the DRI questionnaire with the HAQ-DI questionnaire, which is most often used to assess the functional capacity of patients with RA, revealed strong direct correlations between them, which given the advantages of the DRI questionnaire, allows us to recommend it for determining the loss of physical functions in patients with RA.

Establishing the aggravating effect of alexithymia on the clinical course of RA, the state of health and functional capacity of patients, psycho-emotional sphere and quality of life, allows to single out RA patients with alexithymia into a separate group for more thorough examination and treatment, which makes it possible to personalize medical and rehabilitation measures for this cohort of patients.

Determining the clinical-pathogenetic role of GDNF in the clinical phenomenology of RA made it possible to improve and individualize approaches to predicting the course and effectiveness of RA treatment taking into account the factor of alexithymia, in particular, to determine a lower level of GDNF in the presence of alexithymia as a predictor of treatment resistance.

Key words: rheumatoid arthritis, alexithymia, glial neurotrophic factor, psychoemotional response, comorbidity, quality of life, glucocorticoids.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk M.A. Level of glial cell derived neurotrophic factor in the blood plasma of rheumatoid arthritis patients and its relationship with alexithymia // *Reumatologia*. 2024. 62(2). P. 94-100.
2. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (the disability rating index) – індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // *Український ревматологічний журнал*. 2022. № 2(88). С. 1-4.
3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Психоемоційне реагування і якість життя хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024. № 1(28). С. 80-84.
4. Шалковський Є.І., Кузьміна Н.В., Станіславчук М.А. Ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією та гліальним нейротрофічним фактором // *Український ревматологічний журнал*. 2024. № 1(95) С. 57-62.
5. Шалковський Є.І., Кузьміна Н.В., Остапчук О.І., Станіславчук М.А. Клінічні особливості ревматоїдного артрити за умови коморбідності з алекситимією // *Український ревматологічний журнал*. 2024. № 2(96). С. 1-6.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Визначення рівня втрати працездатності у хворих на РА за опитувальником The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності // Український ревматологічний журнал. 2021. № 3(85). С. 90.
2. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk M.A. Alexithymia in a patient with rheumatoid arthritis: connection with diseases and functional ability // Annals of the rheumatic diseases. The EULAR journal. 2022. 22 (Sup 1). P. 1262.
3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Поширеність алекситимії у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 3(89). С. 12.
4. Shalkovskyi Y.I., Bombela V.O., Stanislavchuk M.A. The Relationship Between The Central Sensitization And Alexithymia In Patients With Rheumatoid Arthritis // PANLAR 2023 – Abstract submission. 2023. P. 88-89.
5. Shalkovskyi Y.I., Shkarivskyi Y.L., Stanislavchuk M.A. Disability in patients with rheumatoid arthritis: relationship with alexithymia. Annals of the rheumatic diseases // The EULAR journal. 2023. 82 (Sup 1). P. 1313.
6. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Стан працездатності хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією, демографічними та хворобоспецифічними показниками // Український ревматологічний журнал. 2023. № 3(93). С. 59-60.
7. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk, M.A. The Relationship Between The Central Sensitization And Alexithymia In Patients With Rheumatoid Arthritis // ABSTRACTS PANLAR. 2024 (vol 5). P. 335.

Праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

1. Шалковський Є.І., Василюк В.В., Шаповал І.І., Клебанська А.О., Станіславчук М. А. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2023. № 1(91). С. 1-7.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ANNOTATION.....	10
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	18
ЗМІСТ.....	21
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	24
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: СТАН ПРОБЛЕМИ, ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, КЛІНІЧНА ФЕНОМЕНОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ. АЛЕКСИТИМІЯ ЯК ЧИННИК МОДИФІКАЦІЇ ПАТОГЕНЕЗУ І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАНЬ. ГЛІАЛЬНИЙ НЕЙРОТРОФІЧНИЙ ФАКТОР: ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ, ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1. Ревматоїдний артрит: поширеність, етіопатогенетичні механізми, сучасні підходи до діагностики	32
1.2. Алекситимія як чинник модифікації клінічного перебігу РА.....	52
1.3. Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF): фізіологічна та патогенетична роль, зв'язок з клінічними проявами захворювання.....	60
1.4. Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту.....	64
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.....	69
2.1. Загальна характеристика обстежених. Критерії включення і невключення у дослідження.....	69
2.2. Методи дослідження.....	71
2.2.1. Клінічні методи дослідження.....	71
2.2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	73
2.2.3. Методи визначення гліального нейротрофічного фактора (GDNF).....	73

2.2.4. Психодіагностичні методи дослідження.....	74
2.2.5. Методи дослідження якості життя.....	75
2.2.6. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	75
Висновки до розділу 2.....	76
РОЗДІЛ 3. ВАЛІДИЗАЦІЯ ТА КРОС-КУЛЬТУРНА АДАПТАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ ВЕРСІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА DRI (THE DISABILITY RATING INDEX).....	77
3.1. Методологія валідизації і адаптації.....	78
3.2. Результати валідизації та адаптації.....	80
Висновки до розділу 3.....	83
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ З АЛЕКСИТИМІЄЮ.....	85
4.1. Особливості проявів алекситимії у хворих на РА.....	86
4.2. Клінічні особливості РА в залежності від алекситимії.....	87
4.3. Кореляційні зв'язки між показниками за Торонтською шкалою алекситимії та клінічними показниками при РА.....	97
Висновки до розділу 4.....	100
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З АЛЕКСИТИМІЄЮ.....	103
5.1. Вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА: зв'язок з алекситимією.....	104
5.2. Особливості клініко-феноменологічних характеристик РА у хворих з різними рівнями GDNF.....	110
Висновки до розділу 5.....	133
РОЗДІЛ 6. ПСИХОЕМОЦІЙНЕ РЕАГУВАННЯ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З АЛЕКСИТИМІЄЮ.....	136
6.1. Стан афективної сфери у хворих на РА та його зв'язок з алекситимією.....	137
6.2. Показники якості життя у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії.....	147
Висновки до розділу 6.....	154

РОЗДІЛ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З АЛЕКСИТИМІЄЮ ТА ГЛІАЛЬНИМ НЕЙРОТРОФІЧНИИМ ФАКТОРОМ (GDNF).....	158
7.1. Ефективність лікування хворих на РА: вплив алекситимії на клінічні прояви, психоемоційну сферу та якість життя хворих.....	159
7.2. Вплив рівня GDNF на ефективність лікування РА.....	175
Висновки до розділу 7.....	184
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	187
ВИСНОВКИ.....	207
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	210
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	211
ДОДАТОК А.....	243
ДОДАТОК Б.....	247

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І
ТЕРМІНІВ

ВАШ – візуально-аналогова шкала
ВШ – відношення шансів
ДІ – довірчий інтервал
РА – ревматоїдний артрит
СВ – стандартне відхилення
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ЯЖ – якість життя
ACR – American College of Rheumatology
BDI – Beck Depression Inventory
CDAI – Clinical Disease Activity Index
DALY – Disability-adjusted Life Year
DAS-28 – Disease Activity Score
DRI – The Disability Rating Index
ESR - Erythrocyte sedimentation rate
GDNF – Glial-Derived Neurotrophic Factor
HARS – Hamilton Anxiety Rating Scale
HAQ – Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index
HDRS – Hamilton Rating Scale for Depression
IL – інтерлейкін
SDAI – Simplified Disease Activity Index
TAS-20 – Торонтська шкала алекситимії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ревматоїдний артрит (РА) – системне автоімунне захворювання, яке характеризується хронічним запальним артритом і позасуглобовими ураженнями, прогресуючим перебігом, з підвищеним рівнем інвалідизації та смертності [9].

Поширеність РА у світі за даними Global Burden of Disease складає 0,24 % [65], а за даними популяційних досліджень сягає 0,51 % [20]. У 2020 році в світі нараховувалося 17,6 млн. хворих на РА, при цьому захворюваність зросла на 14,1 % порівняно з 1990 роком [80, 90]. Пік захворюваності припадає на вік від 40 до 60 років; захворюваність серед жінок приблизно втричі вища, ніж у чоловіків [6, 213]. В Україні поширеність РА складає від 0,2 до 1,4 %, в залежності від регіону, і має тенденцію до зростання [5, 8].

Діагностика РА утруднена внаслідок поліморфності і варіабельності клінічної картини, відсутності специфічних діагностичних маркерів, поширеної коморбідності та наявності значної кількості чинників, що впливають на клінічні прояви і динаміку захворювання [1, 178, 192].

Серед факторів, що справляють істотний вплив на перебіг РА, важливе місце належить алекситимії – труднощам з описом та вербалізацією власних емоцій та відчуттів. Сучасні дослідження засвідчили асоційованість алекситимії з хронічним болем [57], системними автоімунними захворюваннями [254], та з іншими патологічними станами, що супроводжуються соматичною симптоматикою [199]. У хворих на РА були виявлені значно вищі показники за алекситимічними шкалами; алекситимія у цих пацієнтів корелювала з гіршим психоемоційним станом та більшою виразністю хронічного болю [130, 254].

Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF) є важливою ланкою у регуляції нейрозапальних процесів та больового синдрому при ряді захворювань. Дослідження GDNF продемонстрували його нейропротекторні властивості [60, 72] та здатність регулювати обмін дофаміну та покращувати біорозподіл мозку [96]; наявні дані

свідчать також про важливу роль GDNF у регуляції психоемоційної сфери, порушення якої часто асоціюється з хронічним больовим синдромом [52].

При цьому вивчення зв'язку алекситимії з рівнями GDNF у плазмі крові хворих на РА, а також оцінка ефективності лікування РА з урахуванням алекситимії та рівнів GDNF не проводилися. Дані такого дослідження можуть дати цінну інформацію щодо біологічної ролі GDNF при РА, а також особливостей взаємозв'язків алекситимії та GDNF у патогенетичних механізмах РА. Потребують більш детального вивчення також особливості клінічних проявів РА у пацієнтів з алекситимією, і зв'язок між проявами алекситимії та клінічними чинниками РА.

Виходячи з вищевикладеного, дослідження поширеності алекситимії у хворих на РА в залежності від клінічних та соціально-демографічних чинників, взаємозв'язку алекситимії та клінічних характеристик РА і функціональної здатності хворих, визначення рівнів GDNF у плазмі крові з урахуванням клініко-феноменологічних особливостей РА і фактору алекситимії, а також оцінка ефективності лікування у пацієнтів з відсутністю та наявністю алекситимії, та різними рівнями GDNF у плазмі крові, є актуальною задачею сучасної ревматології, і має важливе наукове та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, і є фрагментом теми: «Маркери важкості перебігу та предиктори резистентності до лікування основних ревматичних захворювань» (№ державної реєстрації 0121U100280). Автор є співвиконавцем зазначеної теми.

Об'єкт дослідження – ревматоїдний артрит, коморбідний з алекситимією.

Предмет дослідження – клінічні особливості РА, функціональна здатність пацієнтів, стан психоемоційної сфери, якість життя, їх зв'язок з алекситимією, рівні GDNF у плазмі крові та їх зв'язок з клініко-функціональними характеристиками та ефективністю лікування РА.

Методи дослідження: соціально-демографічні, клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, статистичні.

Соціально-демографічний метод застосовувався для оцінки соціальних та демографічних особливостей хворих на РА.

Клінічний метод використано для дослідження клінічних проявів та патодинаміки при РА.

Активність РА оцінювалася з використанням індексів DAS-28, SDAI, CDAI, функціональна здатність пацієнтів - за допомогою індексу DRI.

Стан здоров'я пацієнтів визначався з використанням шкал ВАШ (за оцінкою пацієнта і лікаря) і HAQ.

Визначення рівня GDNF у плазмі крові здійснено за допомогою імуоферментного методу ELISA.

Визначення рентгенологічної стадії процесу здійснювалося за допомогою рентгенографічного методу.

Серопозитивність РА визначали за допомогою серологічного методу.

У дослідженні також використані рутинні методи (загальний аналіз крові).

Визначення алекситимії проводили з використанням валідизованої україномовної версії Торонтської шкали алекситимії (TAS-20).

Вивчення стану психоемоційної сфери виконано з використанням шкали депресії HDRS і шкали тривоги HARS, а також опитувальника депресії А. Бека (BDI).

Якість життя пацієнтів оцінено за SF-36® Health Survey.

Статистичний аналіз включав оцінку розподілу за допомогою тесту Шапіро-Уїлка, аналіз розбіжностей між групами з використанням одностороннього критерію Фішера та непараметричних тестів Манна-Уїтні і критерію знаків, аналіз кореляцій проводився за допомогою непараметричного кореляційного методу Спірмена.

Мета роботи – підвищити ефективність діагностики РА, коморбідного з алекситимією, на основі вивчення патогенетичної ролі GDNF.

Для реалізації зазначеної мети нами були вирішені **завдання**:

1. Вивчити поширеність алекситимії у хворих на РА.
2. Провести переклад, валідизацію та крос-культурну адаптацію опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI).

3. Вивчити особливості клінічного перебігу та функціональної здатності хворих при РА в залежності від наявності алекситимії, та встановити зв'язок між показниками Торонтської шкали алекситимії і клініко-функціональними показниками РА.

4. Визначити рівень GDNF у плазмі крові хворих на РА залежно від коморбідності з алекситимією, та встановити зв'язки рівнів GDNF з показниками клінічної активності РА, індикаторами функціональної здатності, стану здоров'я, психоемоційного стану та ЯЖ пацієнтів з РА.

5. Дослідити стан психоемоційної сфери у хворих на РА і зв'язок депресивних і тривожних проявів з алекситимією та рівнем GDNF.

6. Дослідити якість життя хворих на РА з урахуванням фактору алекситимії та рівня GDNF.

7. Оцінити ефективність лікування хворих на РА залежно від рівня GDNF у крові та коморбідності з алекситимією.

8. Визначити роль GDNF та алекситимії як маркерів важкості перебігу РА та предикторів резистентності до лікування.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні вперше встановлено поширеність алекситимії у хворих на РА в українській когорті хворих, і засвідчено, що у 24,6 % пацієнтів наявні ознаки алекситимії за даними TAS-20, без значущих відмінностей між чоловіками (25,0 %) і жінками (23,3 %).

На підставі комплексного аналізу доведено, що у хворих на РА коморбідність з алекситимією асоціюється з вищою активністю захворювання (за DAS-28, SDAI, CDAI), гіршим станом здоров'я і функціональною здатністю хворих (за ВАШ, HAQ і DRI), більшою виразністю депресії і тривоги (за HDRS, BDI і HARS), і нижчою якістю життя (за SF-36). Найбільш тісні значущі ($p < 0,001$) кореляції виявлено між показником за TAS-20 та показниками DRI ($r_s = 0,540$), ВАШ (лікар) ($r_s = 0,410$), DAS-28 ($r_s = 0,389$), HAQ ($r_s = 0,384$), SDAI ($r_s = 0,339$), CDAI ($r_s = 0,311$), ВАШ (пацієнт) ($r_s = 0,382$).

Вперше визначено вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА з коморбідною алекситимією, і засвідчено, що алекситимія асоціюється з незначним підвищенням рівня GDNF ($4,08 \pm 2,87$ пг/мл проти $3,48 \pm 2,37$ пг/мл, $p = 0,295$). Встановлено, що

рівень GDNF у плазмі за відсутності алекситимії не впливає на клінічну активність РА, стан здоров'я і функціональну здатність хворих, тоді як за наявності алекситимії підвищені рівні GDNF асоціюються з гіршими показниками активності РА (ШОЕ, DAS-28, ВАШ, HAQ), більшою важкістю депресії (за HDRS і BDI), та нижчу якість життя у фізичній сфері, що дозволило встановити викривлення фізіологічних та патогенетичних механізмів GDNF під впливом алекситимії.

Вперше дана комплексна характеристика стану психоемоційної сфери у хворих на РА з урахуванням фактору алекситимії, і доведено, що наявність алекситимії асоційована з депресивними і тривожними розладами середньої важкості. Встановлено, що більша виразність депресії і тривоги корелює з вищою активністю РА, гіршими показниками функціональної здатності та стану здоров'я пацієнтів.

Вперше проаналізовано ефективність лікування РА з урахуванням фактору алекситимії та рівня GDNF. З'ясовано, що стандартна терапія не призводить до ремісії у хворих з алекситимією, і у 30,6% з них зберігається висока активність РА після 12-тижневої терапії. У хворих без алекситимії стандартна терапія дозволяє досягти ремісії у 3,8% випадків, і зменшити питому вагу хворих з високою активністю до 13,5%. З'ясовано, що вищі рівні GDNF асоційовані з незначуще кращою динамікою показників клінічної активності та функціонального стану в процесі лікування.

Вперше встановлено прогностичну роль алекситимії та GDNF як предикторів резистентності до лікування при РА. Доведено, що алекситимія є предиктором важчого клінічного перебігу РА, меншої функціональної здатності і гіршого стану здоров'я пацієнтів, більшої виразності депресивних і тривожних проявів, а також предиктором резистентності до лікування. Показано, що за наявності алекситимії підвищений рівень GDNF може розглядатися як маркер важчого перебігу РА, гіршого стану психоемоційної сфери і ЯЖ, а знижений рівень GDNF – як предиктор резистентності до терапії.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці удосконалених підходів до діагностики РА з урахуванням клінічних та біохімічних предикторів.

Проведена валідизація і крос-культурна адаптація опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI). Впровадження в клінічну практику україномовної версії опитувальника DRI дозволяє адекватно оцінити фізичну функцію пацієнта і

збільшує ефективність функціональної діагностики РА. Оцінка узгодженості показників опитувальника DRI з опитувальником HAQ-DI, який найчастіше використовується для оцінки функціональної здатності хворих на РА, виявила між ними сильні прямі кореляції, що, за наявності переваг у опитувальника DRI дозволяє рекомендувати його для визначення втрати фізичних функцій у хворих на РА.

Встановлення обтяжуючого впливу алекситимії на клінічний перебіг РА, стан здоров'я і функціональну здатність пацієнтів, психоемоційну сферу та якість життя, дозволяє виділити хворих на РА з алекситимією в окрему групу для більш ретельного обстеження і лікування, що дає можливість персоніфікувати лікувально-реабілітаційні заходи для цієї когорти хворих.

Визначення клініко-патогенетичної ролі GDNF у клінічній феноменології РА дало можливість покращити та індивідуалізувати підходи до прогнозування перебігу та ефективності лікування РА з урахуванням фактору алекситимії, зокрема, визначити нижчий рівень GDNF за наявності алекситимії в якості предиктора резистентності до лікування.

Практичні рекомендації, розроблені за результатами дисертаційного дослідження, використовуються у практиці КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (акт впровадження від 01.05.2024 р.), Інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 02.05.2024 р.), Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної Ради» (акт впровадження від 07.05.2024 р.).

Наукові розробки за результатами дисертаційного дослідження використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 14.05.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом одноосібно здійснено пошук, аналіз і реферування джерел літератури, визначено мету та завдання дослідження, розроблено його методологію, створено оригінальні анкети, проведено відбір хворих, самостійно здійснено їх клінічне та психодіагностичне обстеження, виконано статистичну обробку даних,

проаналізовано та узагальнено результати дослідження, здійснено їх опис і графічну інтерпретацію. Автором самостійно сформульовано всі висновки і положення дисертації, а також підготовлені публікації за її результатами. У статтях, які опубліковані дисертантом у співавторстві, дисертант визначив гіпотезу дослідження, його мету і завдання, розробив методологію дослідження, самостійно провів обстеження пацієнтів, підготував до обробки і здійснив статистичний аналіз даних, а також готував статті до друку.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження були обговорені на XVIII Науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021. (Вінниця, 15 квітня 2021р.); VIII Національному конгресі ревматологів України з міжнародною участю (Київ, 26-29 жовтня, 2021р.); European Congress of Rheumatology (EULAR-2022) (Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022); Науково-практичній конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022); The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) (Rio de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023) – стендова доповідь та публікація тез; European Congress of Rheumatology (EULAR-2023) (Milan, Italy, 31 May – 3 June, 2023); Науково-практичній конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2023 з міжнародною участю» (м. Київ, 25-27 жовтня 2023); The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2024) (Barranquilla, Colombia. 10 – 13 April 2024).

Публікації. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 6 статей, з яких одна у закордонному спеціалізованому фаховому виданні (індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus), 5 – у фахових виданнях України згідно переліку, затвердженому МОН України, та 7 тез у матеріалах конференцій загальнодержавного і міжнародного рівня.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 250 сторінках друкованого тексту (187 сторінок основного тексту). Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, загальної характеристики обстежених пацієнтів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і 3 додатків. Дисертацію проілюстровано 49 таблицями і 64 рисунками. Список літератури містить 279 наукових джерел (8 українських і 271 іноземних).

РОЗДІЛ 1

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: СТАН ПРОБЛЕМИ, ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, КЛІНІЧНА ФЕНОМЕНОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ. АЛЕКСИТИМІЯ ЯК ЧИННИК МОДИФІКАЦІЇ ПАТОГЕНЕЗУ І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАНЬ. ГЛІАЛЬНИЙ НЕЙРОТРОФІЧНИЙ ФАКТОР: ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ, ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Ревматоїдний артрит: поширеність, етіопатогенетичні механізми, сучасні підходи до діагностики

Сучасне визначення РА ґрунтується на визнанні того, що РА є хронічним запальним захворюванням, опосередкованим імунною системою, яке характеризується постійним неконтрольованим синовітом, а також панусом і ерозією кісток [69, 95, 131, 232]. РА відомий ще з часів античності: у працях давньогрецьких і давньоримських лікарів описані артралгії, які позначалися терміном «ревма», що відповідають клінічній картині сучасного РА [12, 268].

Дані щодо поширеності РА вельми різняться. Найбільш повне і масштабне дослідження тягаря хвороб у світі (GBD 2019), яке охоплювало 204 країни і території, було опубліковано у 2019 році Інститутом показників і оцінки здоров'я (IHME) [88, 89]. За даними цього дослідження, стандартизований за віком показник поширеності РА збільшився в усьому світі з 207,46 (95 % довірчий інтервал 189,99–226,95) у 1990 році до 224,25 (204,94–245,99) у 2019 році. Захворюваність на РА зросла з 1990 по 2019 рік на 0,3 %. Стандартизований за віком показник загального тягаря хвороби DALY (Disability-adjusted Life Year) також зріс з 39,12 (30,13–48,56) на 100 000 населення у 1990 році до 39,57 (30,51–49,53) на 100 000 населення у 2019 році [88, 89].

Повікова захворюваність на РА зросла у період з 1990 по 2019 рік у групі віком від 5 до 54 років, і знизилася серед людей віком 55 років і старше; найвищий рівень

захворюваності був зареєстрований у віковій групі 50-54 роки. Для чоловіків у регіоні середнього соціально-демографічного індексу захворюваність становила 10917, а для жінок – 26685. У всьому світі стандартизований за віком рівень захворюваності на РА серед чоловіків збільшився у віковій групі від 5 до 69 років і знизився у віковій групі 70 років і старші. Найвищий стандартизований за віком рівень захворюваності був виявлений у віковій групі 65–69 років, приблизно 25,46 (18,66–32,93) на 100 000 населення, тоді як стандартизований за віком рівень захворюваності на РА серед жінок збільшився у віковій групі від 5 до 64 років і знизився у віковій групі 65 років і старші. Вікова група від 60 до 64 років мала найвищий показник стандартизованої за віком захворюваності, приблизно 50,55 (37,69–65,26) на 100 000 населення. Індекс DALY для РА зріс у віковій групі від 5 до 69 років, і зменшився у більш старших вікових групах. Вікова група від 55 до 59 років мала найвищий індекс DALY (34199 для чоловіків та 77713 для жінок у регіоні середнього соціально-демографічного індексу) [88, 89].

Стандартизований за віком рівень захворюваності на національному рівні коливався майже в десять разів. Найвища захворюваність на РА, стандартизований за віком рівень поширеності та DALY за даними GBD 2019 спостерігалися в Андському регіоні Латинської Америки [88, 89]. Cross M. et al. (2014) повідомили, що найбільша захворюваність на РА реєструється у країнах Західної та Північної Європи, Північній Америці та Австралії, дещо нижча – у Центральній та Південній Америці, і найнижча – у Східній Азії та Африці [65]. За даними GBD 2019, найбільший стандартизований за віком рівень захворюваності на РА спостерігався в Ірландії – 30,03 (26,97–33,31) на 100 000 населення, за нею йдуть Фінляндія – 27,89 (25,5–30,76), Казахстан – 25,5 (23,45–28,01), Мексика – 25,43 (22,94–28,03) і Гондурас – 25,06 (22,49–27,68) на 100 тис. осіб. Стандартизований за віком рівень захворюваності збільшився у більшості країн; при цьому найбільший приріст був зареєстрований в Екваторіальній Гвінеї: 1,78 % (1,60 %–1,96 %), Бутані: 1,54 % (1,47 %–1,60 %), Перу: 1,53 % (1,47 %–1,59 %), Туреччина: 1,47 % (1,38 %–1,56 %) і Бангладеш: 1,36 % (1,27 %–1,45 %). Натомість, у деяких країнах стандартизований за віком рівень захворюваності знизився у період з 1990 по 2019 рік, зокрема, в Італії: –0,035 % (від –0,041 % до –0,029 %), Кенії: –0,062

% (від $-0,073$ % до $-0,051$ %) та у Сполученому Королівстві: $-0,14$ % (від $-0,22$ % до $-0,067$ %) [88, 89].

Попри те, що РА є одним з найбільш поширених артритів запального походження, і багато років вивчався як модель автоімунних захворювань, етіологія його досі не з'ясована [87].

Zeng L. et al. (2022) наголошують, що автоімунні захворювання мають складний патогенез через залучення багатьох типів клітин, і їх механізм досі неясний, хоча сучасні методи дослідження, такі, як секвенування одноклітинного транскриптома, є потужним інструментом для ідентифікації патогенних клітинних популяцій і виявлення механізму виникнення та розвитку автоімунних захворювань, включаючи РА [271].

Сьогодні не викликає сумніву генетичний характер схильності до РА. Загальновизнаною є гіпотеза, згідно якої при РА підвищена генетична схильність створює ризиковий фон, який у поєднанні з епігенетичними маркерами та агресивними факторами зовнішнього середовища (наприклад, тютюнопалінням) викликає нові епітопи, запускаючи каскадну реакцію індукування синовіоцитів і вироблення запальних цитокінів, що зрештою призводить до деструктивного хронічного артриту [19].

Ishigaki K. et al. (2022) представили результати широкомасштабного загальногеномного асоціаційного дослідження РА, яке включало 276 020 зразків із п'яти груп предків. Авторами було ідентифіковано 124 локуси, з яких 34 нових. Автори повідомляють, що гени-кандидати в нових локусах вказують на істотну роль імунної системи і тканин суглобів в етіології РА [116].

Saeki N. et al. (2022) показали, що убіквітиноподібні домени є центральним епігенетичним регулятором, який пригнічує численні патогенези при РА. У пацієнтів з РА клінічні прояви і стійкість до апоптозу негативно корелювали з експресією UHRF1 у синовіальній оболонці. Введення стабілізатора UHRF1 покращило перебіг артриту на тваринній моделі РА, що дозволяє розглядати вплив на UHRF1 в якості перспективної терапевтичної стратегії при РА [212].

Li X.F. et al. (2021) показали, що гомолог фосфатази, видалений у хромосомі 10 (PTEN), сприяє активації фібробластоподібних синовіоцитів при артриті, індукованому ад'ювантом, та виявляє тенденцію до зниження паралельно з підвищенням ДНК-метилтрансферази (DNMT) у фібробластоподібних синовіоцитах пацієнтів з РА. Надмірна експресія PTEN зменшувала запалення та активацію фібробластоподібних синовіоцитів через передачу сигналів протеїнкінази B при РА, що свідчить про те, що метилювання PTEN сприяє запаленню та активації фібробластоподібних синовіоцитів у патогенезі РА. На думку авторів, ці результати дають можливість зрозуміти молекулярну основу руйнування суглобового хряща при РА, і вказують на те, що терапевтичні стратегії, які запобігають метилюванню PTEN, можуть бути ефективним лікуванням [146].

Shirai Y. et al. (2022) оцінили генетичну кореляцію та провели мета-аналіз дослідження загальногеномної асоціації за багатьма ознаками та між популяціями шести імунозалежних захворювань, включаючи РА. Завдяки інтеграції широкомасштабних ресурсів біобанків Японії та Великобританії, що включало 105721 випадків і 433663 контрольних спостережень, були виявлені численні позитивні генетичні кореляції. Мета-аналіз за різними ознаками дозволив ідентифікувати шість локусів, пов'язаних з алергічними захворюваннями, чотири спільні локуси для шести автоімунних та алергічних захворювань, що свідчить про наявність складних компонентів патогенезу, спільних для автоімунних та алергічних захворювань [228].

Yin Y. et al. (2022) встановили, що експресія Jmjd1c, члена гістондеметилази домену JmjC, у В-клітинах, захищала мишей від ревматоїдного артрити РА. У людей з РА рівні експресії JMJD1C у В-клітинах зворотно корелювали з кількістю плазматичних клітин і важкістю захворювання. Це дослідження показало, що Jmjd1c є критичним регулятором диференціації плазматичних клітин при РА [269].

У патогенезі РА ключове значення має втрата імунної толерантності. Zhu D. et al. (2022) зазначають, що зміна імунної толерантності пов'язана з індукцією посттрансляційної модифікації аргініну і гліцину нормальних білків у цитрулін за допомогою пептидил-аргініндеїмінази, яка опосередковує цитрулінізацію.

Цитрулінування відіграє важливу роль у процесах апоптозу, ембріонального розвитку, регуляції мієлінізації оболонки та інших. Для патогенезу РА важливою є здатність цитрулінування регулювати процес загибелі клітин, впливати на утворення позаклітинних пасток нейтрофілів і виробляти антитіла проти цитрулінованого білка для участі в автоімунних захворюваннях [277].

Apel F. et al. (2018) наголошують, що позаклітинні пастки нейтрофілів, утворення яких призводить до стійкого запального мікрооточення суглобів, є важливим джерелом цитрулінованих білків. Нейтрофіли є головною ланкою вродженої імунної відповіді, саме вони ініціюють механізм загибелі клітин через утворення позаклітинної пастки нейтрофілів, завданням якої є уловлювати патогени. Позаклітинні пастки нейтрофілів є також джерелом вивільнених власних молекул, які зустрічаються при усіх ревматичних захворюваннях [21].

Ge C., Holmdahl R. (2019) зауважують, що цитруліновані білки мають вищу імуногенність порівняно з природними білками через спорідненість до антигензв'язуючої канавки лейкоцитарного антигену людини (HLA)-DR, і припускають, що антитіла проти цитрулінованого білка відрізняються за специфічністю: деякі є високоспецифічними для бічного ланцюга цитруліну, але перехресно реагують з рядом цитрулінованих пептидів, тоді як інші забезпечують взаємодію, специфічну для білка через асоціацію з цитруліном і проксимальними бічними ланцюгами амінокислот. Проміскуїтетні антитіла проти цитрулінованого білка зазвичай домінують у сироватці як до, так і після початку захворювання на РА, але їх функціональна роль досі не з'ясована і переконливих доказів того, що вони є патогенними, немає. Натомість, антитіла, які взаємодіють з цитруліном і проксимальними бічними ланцюгами амінокислот, специфічно ідентифікують цитруліновані епітопи на суглобових білках або перехресно реагують з ними, справляючи артритогенний вплив через зв'язування з тканинами суглобів і утворення місцевих імунних комплексів, що призводить до ерозії кісток, болю та артриту [91].

Van Delft M., Huizinga T. (2020) зауважують, що аутоантитіла до цитрулінованих білків і ревматоїдний фактор відіграють важливу роль у запаленні суглобів, а також асоційовані з прогресуючою ерозією кісток і ураженням серцево-

судинної системи при РА. Крім того, у розвитку і прогресуванні РА беруть участь аутоантитіла проти хрящових специфічних антигенів, антитіла до пептиду карбамоїлу, і аутоантитіла проти позаклітинних антигенів глюкозо-6-фосфат-ізомерази або гетерогенного ядерного рибонуклеопротейну-A2. Наявність аутоантитіл є ключовою ознакою захворювання, ці аутоантитіла можуть бути пов'язані з генетичними та екологічними факторами ризику РА, такими як алель людського лейкоцитарного антигену і тютюнопаління. Антитіла утворюють імунні комплекси в суглобі, що призводить до залучення імунних клітин; їх можна виявити за декілька років до початку захворювання, а при появі симптомів спостерігається широкий спектр їх ізотипів, що може бути корисним для прогнозування РА. Дослідження останніх років свідчать також про важливу роль поверхонь слизової оболонки у розвитку аутоімунних реакцій, пов'язаних із розвитком РА. На думку авторів, дослідження потенційних патогенних ефекторних функцій ізотипів аутоантитіл та їх молекулярного та фізико-хімічного складу при РА може покращити розуміння етіології захворювання її основних імунологічних процесів, що лежать в її основі, а також призвести до розробки нових терапевтичних цілей і стратегій при РА [255].

Nygaard G., Firestein G.S. (2020) зазначають, що при ревматоїдному процесі синовіальна оболонка перетворюється на гіперпластичну інвазивну тканину, яка викликає руйнування хряща та кістки. При цьому фібробластоподібні синовіоцити, які утворюють оболонку суглоба, мають епігенетичний імпринтинг агресивного фенотипу при РА і відіграють важливу роль у цих патологічних процесах, продукуючи патогенні медіатори, такі як цитокіни та протеази, які сприяють патогенезу та увічненню захворювання [180].

У роботі de Oliveira P.G. et al. (2019) наголошується, що метаболомічні дослідження доводять пов'язаність РА з метаболічними порушеннями, серед яких важливу роль у фенотипі фібробластоподібних синовіоцитів відіграють метаболізм глюкози та гліколітичні посередники, які можуть сприяти патогенезу захворювання на ранній стадії. При РА фібробластоподібні синовіоцити перетворюються на агресивні метаболічно активні клітини, і важливе значення для цього перетворення

має посилення метаболізму глюкози. Гліколітичні інгібітори зменшують агресивний фенотип фібробластоподібних синовіоцитів і пошкодження кісток та хрящів у біологічних моделях артриту. Основні гліколітичні ферменти, включаючи гексокіназу 2 (HK2) і ферменти 6-фосфофрукто-2-кіназу/фруктозо-2,6-біфосфатазу (PFKFB), відіграють важливу роль у трансформації фібробластоподібних синовіоцитів, однак, точні механізми гліколітичної ланки патогенезу РА залишаються невстановленими [66].

Weyand C.M., Goronzy J.J. (2020) наголошують, що патогенетична модель РА є надзвичайно складною і багатофакторною, у цій моделі поява аутореактивних Т-клітин є вершиною патогенної події, а визначальними факторами диференціації та виживання Т-клітин є розпізнавання антигену, а також метаболічний механізм, який забезпечує енергію та біосинтетичні молекули для побудови клітин. Типовою властивістю Т-клітин CD4 при РА є шунтування глюкози від гліколітичного розпаду та мітохондріальної обробки до пентозофосфатного шляху, що сприяє переважанню анаболічних реакцій над катаболічними. Ключові дефекти при цьому локалізуються в мітохондріях та лізосомах, включаючи нестабільність мітохондріальної ДНК. Молекулярна таксономія метаболічно перепрограмованих Т-клітин при РА включає гліколітичні ферменти (глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу, фосфофруктокіназу), молекули репарації ДНК, регулятори обміну білка і білок мембранного адаптера [261].

Orange D.E. et al. (2020) виявили послідовні зміни у профілях транскрипції крові за 1-2 тижні до спалаху РА; при цьому активація В-клітин супроводжувалася розширенням циркулюючих CD45-CD31-PDPN+ передзапальних мезенхімальних, або PRIME- клітин у крові пацієнтів, і ці клітини мали спільні ознаки запальних синовіальних фібробластів. Рівень циркулюючих PRIME-клітин знизився під час спалахів у всіх чотирьох пацієнтів, а проточна цитометрія та РНК-секвенування сортованих клітин підтвердили наявність клітин PRIME у 19 додаткових пацієнтів з РА [183].

Wu B. et al. (2021) зазначають, що механізми, які лежать в основі порушення самотолерантності при РА, неясні, але Т-клітини в артритному суглобі мають

характерну метаболічну ознаку АТФ або ацетил-КоА і прозапальних ефекторних клітин. Автори визначили дефіцит мітохондріальної продукції аспартату як ключову аномалію у цих аутоімунних Т-клітинах; дефіцит мітохондріального аспартату порушував регенерацію метаболічного кофактора нікотинамідаденіндинуклеотиду, викликаючи АДФ-дерибозилування сенсора ендоплазматичного ретикулу GRP78/BiP. У результаті багаті рибосомами мембрани розширилися, сприяючи котрансляційній транслокації та посиленому біогенезу трансмембранного цитокіну фактору некрозу пухлин [264].

Carmona- Rivera C. et al. (2017) дослідили молекулярні механізми, за допомогою яких позаклітинні пастки нейтрофілів сприяють прозапальним фенотипам і генерують патогенні адаптивні імунні відповіді проти цитруліну. Автори встановили, що позаклітинні пастки нейтрофілів, що містять цитруліновані пептиди, інтерналізуються у фібробластоподібних синовіоцитах. Після інтерналізації артритогенні пептиди позаклітинних пасток нейтрофілів завантажуються в фібробластоподібні синовіоцити і представляються антиген-специфічним Т-клітинам. При цьому продукуються антитіла, специфічні до цитрулінованих форм відповідних аутоантигенів РА, які беруть участь у патогенезі РА, а також у пошкодженні хряща, що вказує на те, що фібробластоподібні синовіоцити є посередником у патогенезі РА через інтерналізацію та представлення цитрулінованих пептидів адаптованій позаклітинними пастками нейтрофілів імунній системі, що призводить до патогенного аутоімунітету та пошкодження хряща. Цитруліновані білки можуть інтерналізуватися через рецептор для прогресивних кінцевих продуктів глікації, індукуючи запалення у фібробластоподібних синовіоцитах [53].

Wei K. et al. (2020) зазначають критичну роль передачі сигналу NOTCH3 у диференціації периваскулярних і сублінуючих фібробластів, які експресують CD90, який кодується TNY1. Використовуючи секвенування одноклітинної РНК і органіди синовіальної тканини, автори виявили, що передача сигналів NOTCH3 керує як транскрипційними, так і просторовими градієнтами, що виходять із судинних ендотеліальних клітин. Автори роблять висновок, що синовіальні фіброласти демонструють позиційну ідентичність, яка регулюється сигналізацією NOTCH,

отриманою з ендотелію, і що цей стромальний шлях перехресних перешкод лежить в основі запалення та патології при запальному артриті [260].

Rao D.A. et al. (2017) вважають центральними медіаторами аутоімунної патології CD4⁺ Т-клітини, хоча конкретні механізми їх дії при різних аутоімунних захворюваннях залишаються нез'ясованими. Автори виявили значну популяцію PD-1 hi CXCR5 – CD4⁺ Т-клітин у синовіальній оболонці хворих на РА. Ці клітини експресують фактори, що допомагають В-клітинам та індукують диференціацію плазматичних клітин [202].

Аналогічної думки притримуються Kondo Y. et al. (2018), які підкреслюють, що Т-клітини CD4⁺ формують значну частину запальних клітин, які проникають у синовіальну тканину і беруть участь у патологічному процесі при РА. Т-клітини CD4⁺ диференціюються у різні підмножини Т-хелперних клітин і набувають функціональних властивостей для забезпечення відповіді на специфічні патогени, а також опосередковують деякі аутоімунні розлади, зокрема, РА. Оскільки диференціація підмножин Т-хелперних клітин визначається експресією специфічних транскрипційних факторів у цитокіновому середовищі, вважається, що ці транскрипційні фактори відіграють роль у патології РА [133].

На думку Jonsson A.H. et al. (2022), прозапальні цитокіни, отримані з Т-клітин, є основною рушійною силою патогенезу РА. Автори вважають, що попри те, що ці цитокіни традиційно приписували Т-клітинам CD4, було виявлено, що Т-клітини CD8 вражають у великій кількості синовіальну оболонку і виробляють більше інтерферону IFN- γ і майже стільки ж фактора некрозу пухлин, скільки їхні аналоги CD4 Т-клітин. Крім того, використовуючи об'єктивні високорозмірні одноклітинні РНК-секвенування та дані проточної цитометрії, Jonsson A.H. et al. виявили, що переважна більшість CD8 Т-клітин синовіальної тканини та синовіальної рідини належать до ефекторної популяції Т-клітин CD8, що характеризується високою експресією гранзиму К і низькою експресією гранзиму В і перфोरину, які є основними продуцентами цитокінів з низьким цитотоксичним потенціалом [119].

Ряд авторів наголошують на важливій ролі В-клітин у патогенезі РА. Так, Scherer H.U. et al. (2022) зазначають, що наявність специфічних для РА аутоантитіл і

ефективність терапії, націленої на В-клітини, вказує на ключову роль аутореактивних В-клітин у патогенезі захворювання, що може пояснити базові принципи імунологічної аутореактивності при РА та виступати в якості предиктора активності захворювання. Відповіді В-клітин на цитруліновані антигени продукують антитіла проти цитрулінованого білка, які модифікуються у варіабельних доменах великою кількістю N-зв'язаних гліканів. Автори наголошують, що наявні сьогодні відомості щодо індукції аутореактивних В-клітин проти антигенів з посттрансляційними модифікаціями та особливості аутоантитіл, зокрема, використання ізотипу, розпізнавання епітопів, авідність і глікозилювання, свідчать про їх зв'язок з факторами ризику РА та клінічними фенотипами захворювання [221]. Ключова роль В-клітин підкреслюється також у роботах Wu F. et al. (2021), які наголошують, що активовані В-клітини при РА виконують ряд ефекторних функцій, включаючи секрецію запальних і регуляторних цитокінів та активацію Т-клітин через презентацію антигену, а також диференціацію їх в клітини, що секретують антитіла [265].

Meednu N. et al. (2022) наголошують, що ектопічні лімфоїдні структури можуть розвиватися у синовіальній тканині хворих на РА, але точні шляхи активації та селекції В-клітин недостатньо вивчені. Автори зазначають, що транскриптомний профіль синовіальних В-клітин NR4A значно збігається з В-клітинами світлої зони зародкового центру та накопиченням соматичної гіпермутації, яка корелює з втратою нормальних властивостей В-клітин. В-клітини NR4A спільно експресують лімфотоксини α і β та інтерлейкіни-6 (IL-6), що зумовлює динамічне прогресування активації В-клітин у синовіальному просторі хворих на РА, причому транскрипційні фактори NR4A відіграють важливу роль у місцевих адаптивних імунних відповідях [164].

Нові дані щодо ролі В-клітин у патогенезі РА наводять Qin Y. et al. (2022), які повідомляють про вік-асоційовані В-клітини – нещодавно ідентифіковану підмножину В-клітин, чия експансія все більше пов'язується з патогенезом аутоімунних розладів. Результати, отримані на біологічній моделі запального артриту, свідчать про підвищення рівня вік-асоційованих В-клітин у крові, селезінці

та запальних суглобах. Збільшення кількості цих клітин було виявлено у крові, синовіальній рідині та синовіальній тканині пацієнтів з РА; і позитивно корелювали з активністю захворювання. Автори вважають, що отримані ними дані свідчать про те, що вік-асоційовані В-клітини є важливою ланкою патогенезу РА [198].

Останніми роками посилилася увага до вивчення ролі інтерлейкінів у патогенезі РА. Kondo N. et al. (2021) зазначають, що, хоча залучення цитокінів фактора некрозу пухлин та ІЛ-6 є центральним у патогенезі РА, однак, останні дослідження показали, що інші цитокіни, такі як ІЛ-7, ІЛ-17, ІЛ-21, ІЛ-23, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ІЛ-33 та ІЛ-2 також відіграють важливу роль [132]. Таамс LS. (2020) привертає увагу до інтерлейкіну-17А (ІЛ-17А), який є прозапальним цитокіном з добре відомою дією на активацію стромальних клітин, ангиогенез і остеокластогенез. На думку автора, присутність цього цитокіну в запалених суглобах пацієнтів з РА разом з переконливими даними, отриманими *in vitro* та експериментальними моделями артриту, що демонструють його прозапальну дію, роблять ІЛ-17А потенційною терапевтичною мішенню при РА, попри те, що анти-ІЛ-17А терапія поки не змогла продемонструвати бажаного терапевтичного ефекту [245].

У багатьох дослідженнях вивчалася роль макрофагів у патогенетичних механізмах РА. Hasegawa T. et al. (2019) наголошують, що остеокласти мають унікальну здатність руйнувати кістку, відіграючи ключову роль у стаціонарному ремоделюванні кістки та артритній ерозії кістки. Автори встановили, що остеокласти в панусі походять виключно з циркулюючих клітин кісткового мозку, а не з локальних макрофагів, та ідентифікували асоційовані з артритом остеокластогенні макрофаги як популяцію, що містить попередник остеокластів у запаленій синовіальній оболонці, і включає підмножину, відмінну від звичайних остеокластів попередників у гомеостатичному ремоделюванні кістки; на думку дослідників, інгібування остеокластогенезу може розглядатися в якості потенційної мішені при лікуванні ревматоїдного артриту [101].

Zhang Y. et al. (2023) зазначають, що епігенетична регуляція запальних макрофагів керує ініціацією та зникненням запалення в патогенезі РА, однак,

механізми, що лежать в основі артриту, опосередкованого макрофагами, залишаються в основному неясними. Автори виявили, що підвищена експресія лізнацетилтрансферази у синовіальних тканинах тісно корелювала із запальною імунопатологією суглобів, а застосування її специфічного хімічного інгібітора значно полегшило синовіт і руйнування кісток у моделі артриту, індукованого колагеном [275]. У іншому дослідженні Zhang Y. et al. (2023) продемонстрували, що лізин-специфічна деметилаза, класичний транскрипційний репресор у розвитку стовбурових клітин і раку, необхідна для повної активації каскаду передачі сигналів NF-κB і виробництва прозапальних цитокінів у макрофагах. Її дефіцит або штучне інгібування у біологічній моделі справляли протективний щодо імунологічної травми ефект, що дає підстави розглядати вплив на опосередковані макрофагами запальні реакції як потенційну терапевтичну мішень при аутоімунних і запальних розладах [274].

Kuo D. et al. (2019), використовуючи секвенування одноклітинної РНК, визначили чіткі підгрупи макрофагів у суглобах пацієнтів з РА. Автори виділили підгрупу, яку вони назвали HBEGF+ запальними макрофагами, що формується резидентними фібробластами та цитокіновим фактором некрозу пухлин. Ці макрофаги сприяли інвазивності фібробластів в залежності від рецептора епідермального фактора росту, що, на думку дослідників, вказує на те, що міжклітинні перехресні взаємодії в ситуації запалення змінюють форму обох типів клітин і сприяють опосередкованому руйнуванню суглобів фібробластами. Автори наголошують на необхідності поглибленого вивчення лікувальних перспектив терапії, спрямованої на ці ланки патогенезу РА [138].

Boutet M.A. et al. (2021) вважають, що макрофаги мають вирішальне значення в ініціації та підтриманні синовіту при РА, вони можуть функціонувати як антигенпрезентуючі клітини, що призводить до залежної від Т-клітин активації В-клітин, зумовлювати продукцію деструктивних цитокінів, а також сприяти гомеостазу і відновленню тканин. Автори також вважають перспективним терапевтичний потенціал стратегій перепрограмування фенотипів макрофагів при РА [46].

Проблема порушень ліпідного обміну при РА була у центрі досліджень Lei Q. et al. (2023), які наголошують, що зміни ліпідів плазми у пацієнтів з РА часто виявляються під час клінічних тестів. З розвитком ліпідної метаболоміки поступово відкриваються зміни малих молекул ліпідів і потенційних метаболічних шляхів, що робить метаболізм ліпідів у пацієнтів з РА та системні зміни метаболізму ліпідів після лікування комплексними проблемами, що потребують поглибленого вивчення [142].

Метаболізм ліпідів при РА вивчався також у роботах Robinson G. et al. (2022), які наголошують, що звичайні методи лікування з низькою цільовою специфічністю можуть мати менш передбачуваний вплив на клітинний метаболізм, ключовою ланкою якого є ліпідний обмін; при цьому традиційні методи лікування можуть покращити або посилити дисліпідемію. У зв'язку з цим виникає необхідність у розробці комплексних підходів до терапії, спрямованої на метаболізм ліпідів, яка може зменшити імунометаболічні ускладнення та потенційне підвищення ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з РА [207].

Panfili E. et al. (2020) привертають увагу до порушення метаболізму амінокислот, що діють як критичний регулятор вроджених і адаптивних імунних реакцій. Автори виявили, що метаболізм L-триптофану, і, зокрема, кінуреніновий шлях, справляють захисну дію на всіх експериментальних моделях РА, а також у деяких (хоча й не всіх), пацієнтів з РА, ймовірно, через однонуклеотидні поліморфізми в гені, що кодує індолеамін-2,3-діоксигеназу, фермент, що каталізує етап обмеження швидкості кінуренінового шляху. Патогенетична функція метаболізму L-аргініну при РА залишилася нез'ясованою: попри те, що імунорегуляторна аргіназа була сильно індукована на синовіальному рівні у пацієнтів з РА, встановити її справжню функціональну роль досі не вдалося. Автори підкреслюють, що метаболізм амінокислот є перспективною сферою досліджень нових терапевтичних цілей для більш ефективної та безпечної терапії РА, і що для досягнення цієї важливої мети необхідні подальші дослідження [186].

Таким чином, патогенез РА є надзвичайно складним, і досі не повністю з'ясованим. Це зумовлює актуальність пошуку актуальних факторів патогенезу і

визначення їх взаємозв'язків, а також аналізу клінічної феноменології захворювання для кращого розуміння впливу різних патогенетичних чинників на перебіг РА.

Відповідно до рекомендацій American College of Rheumatology (ACR), за тривалості захворювання менше 6 місяців від початку симптомів РА вважається раннім [231]. Було запропоновано багато різних критеріїв (хронологічних, рентгенографічних, клінічних і патодинамічних) для відокремлення раннього РА від усталеного, однак, відносно жодного з них наукове співтовариство не досягло консенсусу, а часові рамки диференціації раннього і усталеного РА у різних дослідженнях варіюють від 1 до 8 років [193].

Клінічна картина РА представлена поліартритом, як правило, симетричним, що вражає переважно дрібні суглоби кінцівок [87, 238]. Найпоширенішим клінічним варіантом РА є хронічний запальний артрит з ураженням суглобів, які стають набряклими і болючими внаслідок запалення, потовщення синовіальної оболонки і накопичення рідини, що з часом призводить до руйнування хряща та кістки, деформації суглобів, органної недостатності, суттєво обмежуючи функціональну здатність хворих [26, 127, 220].

В основі клінічної періодизації РА лежать патогенетичні закономірності дизрегуляції імунної системи. Зазвичай у прогресуванні захворювання виділяють три етапи [26]:

I. Аутоімунітет без клінічних симптомів. На ранніх стадіях аутоімунітету генетичні фактори, епігенетичні ефекти та фактори зовнішнього середовища (тютюнопаління, мікробіота, жіноча стать та інші) створюють передумови до розвитку РА. Серед факторів зовнішнього середовища провідне місце належить тютюнопалінню. Точні механізми його патогенної дії не встановлені, але показано, що паління впливає на клітини слизової оболонки, перетворюючи шляхом індукції пептидиларгініндезамінази аргінін на цитрулін (Al Naqbi H. et al., 2021) [14]. Крім тютюнового диму, встановленими факторами ризику РА є аерополітанти, зокрема, професійні шкідливості, такі як підвищена запиленість [114, 189, 223, 258], вдихання вихлопних газів бензинових і дизельних двигунів [249], інтоксикація гербіцидами і отрутохімікатами [249, 167, 190], причому ризику інших шкідливих факторів суттєво

посилюються при поєднанні їх з тютюнопалінням [249]. Менш вивченими факторами ризику РА є захворювання пародонту, зокрема, бактеріальний пародонтит; патогенетичні механізми при цьому пов'язують з перехресною реакцією між *Porphyromas gingivalis*, іншими бактеріями пародонту та цитрулінованими власними антигенами [48, 140]. Повідомлялося також про вплив деяких інших факторів на ризик РА, які не були систематично досліджені, таких, як перебування у холодному та вологому середовищі [272] та м'ясна дієта, що містять м'ясо [23]. На етапі ініціації аутоімунітету взаємодія генетичних факторів з чинниками зовнішнього середовища спричиняє ревматоїдні трансформації у потенційних тригерних локалізаціях, викликаючи цитрулінізацію автентичного білка, що призводить до запуску продукції аутоантитіл проти цитрулінованих білків. Посттрансляційні модифікації, такі, як дезамінування та цитрулінізація білків, відбуваються у широкому діапазоні внутрішньоклітинних білків, таких як гістони та фібронектин, колаген, фібриноген, енолаза та віментин. Згодом змінені пептиди зв'язуються з гетеродимерними ланцюгами спільних епітопів, і представляються як антигени Т-клітинам, що запускає активацію В-клітин, і призводить до вироблення антитіл проти широкого спектру цитрулінованих білків власного організму. Такі антитіла можуть бути виявлені у хворих за 10 років до появи клінічних симптомів [14, 139]. На доклінічній фазі відбувається втрата толерантності, і запускається процес руйнування хрящової і кісткової тканини в суглобах.

II. Ранній РА. На цій стадії низка клітинних популяцій, що включає клітини адаптивного і вродженого імунітету, фібробластоподібні синовіоцити та ендотеліальні клітини, секретують цитокіни та керують запаленням у суглобах. Каскад запальних реакцій сприяють гіперпластиці синовії, утворенню панусу, деградації хряща, ерозії кістки та системним ефектам, характерним для клінічної стадії РА.

III. Класичний (усталений) РА. На цьому етапі відбувається проліферація клітин синовіальної оболонки та її інфільтрація лімфоцитами. У результаті відбувається пошкодження хряща та кісток, що є основним симптомом РА [161]. Руйнування кісткової тканини в суглобах пацієнтів з РА в основному викликано

дозріванням і активацією остеокластів. Активовані зрілі остеокласти руйнують кістковий матрикс шляхом секреції протеаз у специфічне кисле середовище суглоба [26]. Крім того, дослідженнями останніх років було виявлено, що аутоантитіла антициклічного цитрулінованого пептиду реагують на цитруліновані пептиди, які експресуються остеокластами та їх попередниками, тим самим викликаючи активацію остеокластів і, відповідно, руйнування суглобів (Niu Q. et al., 2022) [177].

Ураження суглобів зазвичай починається у дрібних суглобах кистей і стоп, згодом захоплюючи більші суглобах, включаючи осьові, за винятком поперекового відділу хребта [141]. Характерною ознакою є скутість, особливо ранкова [234]. Початок захворювання зазвичай є поступовим, хоча інколи можна спостерігати епізодичну появу симптомів, що дістала назву паліндромного ревматизму; останній не завжди переходить у РА і розглядається як його окремий фенотип [94, 135].

Фізикальне обстеження виявляє болючість при русі або натисканні, часто виявляється також набряк суглобу, потовщення синовіальної оболонки з характерним відчуттям «болотистості» при пальпації. Натомість, відчуття тепла при пальпації та еритема суглобів зазвичай відсутні. Класичними для хронічного прогресуючого РА вважаються симптоми відхилення ліктьової кістки, підвивих п'ястно-фалангового суглоба, деформація за типом «шиї лебедя», «деформація бутоньєрки» та ознака «тятиви». На пізніх стадіях РА відзначається зменшення діапазону рухів у плечових, ліктьових і колінних суглобах. У дистальних відділах кінцівок часто зустрічається вальгусна деформація стоп, а також деформації пальців [9, 241].

Попри те, що численні ураження дрібних суглобів є основною клінічною ознакою РА, у деяких пацієнтів можуть спостерігатися моносуглобові та позасуглобові ураження [241]. Найбільш частими позасуглобовими проявами РА є ревматоїдні вузлики, які зазвичай локалізуються в точках тиску, таких як олекранон, але також можуть виникати в інших місцях [219].

Поширеним позасуглобовим проявом РА є інтерстиціальна хвороба легень, яка вражає від 5 % до 16 % пацієнтів, і може розвиватися ще до запалення суглобів; наявність цієї патології асоційована з підвищеною смертністю хворих [215, 240].

Розвиток інтерстиціальної хвороби легень пов'язаний з антитілами до карбамільованого білка і малодіальдегід-ацетальдегіду [54, 63].

Офтальмологічні прояви найбільш часто представлені вторинним синдромом Шегрена з сухістю очей і сухістю у роті, тоді як запальні захворювання очей, такі як епісклерит і склерит, сьогодні зустрічаються рідко завдяки сучасній терапії РА [61].

Рідкісним проявом РА також є синдром Фелті, представлений комбінацією тривалого серопозитивного РА, лейкопенії та спленомегалії, з хронічними виразками, які погано загоюються та часто вторинно інфікуються [9].

Поширеність судинних уражень, представлених васкулітом судин середнього та малого діаметру, та неврологічних розладів, що проявляються мультиплексним мононевритом або асиметричною полінейропатією, також є низькою; ці прояви зустрічаються рідко [11].

Лабораторна діагностика РА ґрунтується на виявленні маркерів запалення, які виявляються у період від кількох місяців до кількох років до появи перших клінічних симптомів [175]. Ревматоїдний фактор присутній у 80 % – 90 % хворих на РА, з чутливістю 69 % і специфічністю 85 %; аутоантитіла проти цитрулінованого білка присутні у 70 % – 80 %, з чутливістю 67 % і специфічністю 95 % [176]. За наявності ревматоїдного фактору або аутоантитіл до цитрулінованого білка РА вважається серопозитивними; такі пацієнти складають переважну більшість. Виявлення одночасно обох факторів суттєво збільшує специфічність діагнозу. Приблизно у 10 % хворих ревматоїдний фактор та аутоантитіла не визначаються, вони є серонегативними. Водночас, виявлення ревматоїдного фактору не еквівалентне діагнозу РА, він може бути присутнім при ряді захворювань сполучної тканини: системному червоному вовчаку, склеродермії, гранулематозі та синдромі Шегрена, а також у хворих з хронічними інфекціями, і у деяких здорових осіб [9]. Крім верифікації діагнозу РА, виявлення ревматоїдного фактору, та, особливо, аутоантитіл до цитрулінованого білка, у здорових родичів хворих на РА є предиктором розвитку захворювання у них в майбутньому [37]. Неспецифічні маркери запалення, такі, як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і рівень С-реактивного білка у пацієнтів з

активною формою РА зазвичай підвищені, і їх слід оцінювати у комплексі клінічних і лабораторних даних.

При дослідженні синовіальної рідини зазвичай виявляється лейкоцитоз від 1500 до 25 000 в куб. мм., представлений переважно поліморфноядерними клітинами. Більша кількість лейкоцитів зустрічається рідко, при дуже активному захворюванні, але частіше є індикатором супутньої інфекції [9].

Рентгенографічна діагностика інформативна за наявності виражених змін у суглобах. На пізніх стадіях захворювання візуалізується навколосуглобова остеопенія, звуження суглобової щілини та крайові кісткові ерозії, які вважаються патогномонічними для РА, хоча й не абсолютно специфічними [9]. Більш інформативними є магнітно-резонансна томографія і ультразвукове дослідження, які здатні виявляти патологічні зміни на ранніх стадіях захворювання, ще до появи рентгенографічної картини ерозії кістки [163].

Слід зазначити, що діагностика РА досі залишається вельми складною задачею внаслідок поліморфності клінічної картини і відсутності патогномонічних діагностичних інструментів.

Традиційно клінічна діагностика РА спиралася на наявність щонайменше 4 з наступних критеріїв протягом як мінімум 6 тижнів: ранкова скутість, артрит трьох або більше суглобів, артрит кистей, симетричний артрит, підвищений рівень реагентів гострої фази, підвищений ревматоїдний фактор і рентгенологічні ознаки РА [9]. Ці критерії забезпечували задовільну диференціацію запального артрититу від незапального за умови достатньо тривалого і вираженого захворювання, але були неспецифічними для РА і малоприсадними для виявлення хвороби на ранніх стадіях [62].

Розвиток серологічної діагностики призвів до перегляду діагностичних критеріїв РА. Американським коледжем ревматології та Європейською лігою проти ревматизму (ACR/EULAR) 2010 року були запропоновані критерії РА, що включають чотири домени [15]:

1. Кількість і розмір уражених суглобів (від 2 до 10 великих суглобів – 1 бал: плечі, лікті, стегна, коліна та щиколотки; від 1 до 3 малих суглобів – 2 бали: п'ястно-

фалангові суглоби, проксимальні міжфалангові суглоби, другий–п'ятий плюснефалангові суглоби, міжфалангові суглоби великого пальця та зап'ястки; від 4 до 10 дрібних суглобів – 3 бали; більше 10 суглобів, включаючи принаймні 1 малий суглоб – 5 балів).

2. Серологічний тест на ревматоїдний фактор або антитіла до цитрулінового білка: низький позитивний – 2 бали, високий позитивний – 3 бали.

3. Підвищений реагент гострої фази (швидкість осідання еритроцитів або С-реактивний білок) – 1 бал.

4. Тривалість симптомів принаймні шість тижнів = 1 бал.

За наявності загальної суми балів 6 і більше пацієнт вважається хворим на РА; при цьому мають бути виключені інші причини запалення суглобів, такі, як системний червоний вовчак або псоріаз [15].

РА є хронічним прогресуючим захворюванням, і без своєчасного лікування хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами призводить до необоротного пошкодження суглобів, інвалідності і ранньої смертності пацієнтів [241]. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває рання діагностика і якомога більш ранній початок лікування РА.

Захворювання на РА пов'язане зі значним погіршенням стану психоемоційної сфери та якості життя хворих.

Ionescu С.Е. et al. (2022) зазначають, що депресія є одним із найбільш частих супутніх захворювань при РА, вона суттєво впливає на якість життя пацієнтів, а також призводить до зменшення тривалості життя. Поширеність депресії серед хворих на РА в 2-3 рази вища, ніж у загальній популяції, при цьому 16,8 % пацієнтів з РА мають великий депресивний розлад. Патогенез депресії при РА досі не з'ясований, але нещодавні дослідження дозволяють припустити, що в ній задіяні імунні процеси, і що існує подібність між нейронними мережами, залученими до запалення, і тими, які беруть участь у патофізіології депресії. Депресія у пацієнтів з РА пов'язана з гіршими віддаленими результатами, посиленням болю, втому та фізичними вадами, що призводить до зменшення прихильності до лікування, більшої ураженості коморбідною патологією і вищої смертності, включаючи вищий суїцидальний ризик.

Депресія при РА також збільшує використання медичних послуг і витрати на охорону здоров'я як безпосередньо через витрати на госпіталізацію, так і опосередковано через зниження продуктивності праці. Автори зазначають, що оцінка депресії може бути значущим психомаркером ревматологічного результату при РА [115].

Jones Amaowei E.E. et al. (2022) встановили, що рівень депресії у хворих на РА був значуще вищим порівняно зі здоровими особами контрольної групи: $19,65 \pm 1,44$ балів проти $14,4 \pm 1,31$ балів ($p < 0,001$); вони також мали підвищений показник тривожності ($19,44 \pm 2,4$ балів). У 71 % пацієнтів з РА були діагностовані психіатричні проблеми, тоді як лише 7,1 % осіб у контрольній групі мали або депресію, або тривогу ($p < 0,0001$). 58,3 % пацієнтів з РА мали депресію, і 69,6 % мали серйозні проблеми з тривогою, у 16 % пацієнтів діагностовано змішаний тривожно-депресивний розлад, а у 85,2 % мав місце змішаний розлад з переважанням депресії [118].

Singh G. et al. (2021) виявили тривогу у 69 %, а депресію у 77 % хворих на депресію. Пацієнти з тривогою мали більш сильний біль (показник за ВАШ $53,8 \pm 26,4$ балів проти $39,7 \pm 26,1$ балів, $p < 0,05$), і значно нижчі показники в усіх чотирьох доменах шкали якості життя WHOQOL-BREF. Хворі на РА з депресією мали більшу виразність болю (показник за ВАШ $54,2 \pm 25,2$ балів проти $33,5 \pm 27,3$ балів, $p < 0,01$), вищі показники за шкалою НАQ ($1,0 \pm 0,7$ балів проти $0,5 \pm 0,7$ балів, $p < 0,01$), і нижчі показники якості життя. Показники як тривоги, так і депресії мали негативну кореляцію з усіма доменами шкали якості життя WHOQOL-BREF. Тривога мала значний негативний вплив на психологічну ($\beta = -0,58$, $p < 0,001$) та екологічну сфери ($\beta = -0,39$, $p < 0,001$), тоді як депресія мала значний негативний вплив на психологічну сферу ($\beta = -0,57$, $p < 0,001$) та екологічні домени ($\beta = -0,53$, $p < 0,001$). І тривога, і депресія асоціювалися з більшою виразністю болю у пацієнтів з РА ($\beta = 0,24$, $p < 0,001$ і $\beta = 0,44$, $p < 0,001$ відповідно) [230].

Cheng L. et al. (2023) зазначають, що тривога та депресія дуже поширені серед пацієнтів з РА і корелюють із неодруженим (розлученим, вдовим) сімейним станом і вищою активністю захворювання. Частота тривоги за шкалою HADS, частота депресії за шкалою HADS, частота тривоги за шкалою SAS, і частота депресії за шкалою SDS, становили у пацієнтів з РА 36,9 %, 36,3 %, 29,4 % і 29,4 % відповідно, усі ці показники

були набагато вищими у пацієнтів з РА, ніж у групі порівняння. За даними багатофакторного логістичного регресійного аналізу, сімейний стан (неодружений, розлучений, вдівець), кількість опухлих суглобів, тривалість захворювання, ШОЕ, загальна оцінка стану здоров'я лікарем і показник за DAS-28 у хворих на РА незалежно корелювали з ризиком тривоги, визначеним за допомогою HADS або SAS, а жіноча стать, сімейний стан (незаміжня, розлучена, вдова), проживання у сільській місцевості, тривалість захворювання, загальний стан здоров'я та показник за DAS-28 незалежно пов'язувалися з ризиком депресії, визначеним за допомогою HADS або SDS [58].

Sargin G. et al. (2022) звертають увагу на вплив імуносупресивної терапії на емоційний стан хворих на РА. За їхніми даними, тяжкість тривоги та депресії була вищою у пацієнтів з РА, які приймали імуносупресивну терапію, хоча відмінності у симптомах тривоги та депресії між пацієнтами з РА, які отримують звичайні синтетичні та біологічні хворобомодифікуючі препарати, не досягала статистичної значущості [217].

Гусарчук А.Г., Ілащук Т.О. (2021) повідомляють про істотне погіршення якості життя у сферах фізичного і психічного функціонування у хворих на РА, особливо за наявності коморбідної серцево-судинної патології [3].

Таким чином, РА спричиняє системний негативний вплив на соматичне і психічне здоров'я хворих, сприяє посиленню депресивних і тривожних проявів, і погіршує якість життя пацієнтів. Це визначає необхідність комплексної оцінки патологічних змін, асоційованих з РА, з урахуванням характеристик біопсихосоціального функціонування хворих.

1.2. Алекситимія як чинник модифікації клінічного перебігу РА

Здатність людини усвідомлювати, диференціювати і регулювати власні емоції є однією з базових умов психічного функціонування, що справляє істотний вплив на стан соматичної сфери, включаючи особливості клінічного перебігу та ефективність лікування різних захворювань [106].

У 1973 році Nemiah J.C., Sifneos P. запропонували термін «алекситимія» для позначення психологічного феномену труднощів у розпізнаванні, вираженні та описі емоцій [229]. Алекситимія вперше була описана у пацієнтів, які страждали на психосоматичні розлади з вираженими соматичними симптомами, але були нездатними чітко сформулювати свої почуття, щоб повідомити про них лікарям [171].

Сучасні нейронаукові дослідження дають підстави говорити про наявність певних нейрофізіологічних корелятів алекситимії.

Мезокортиколімбічні дофамінергічні структури вентральної тегментальної області та мигдалеподібного тіла, а також чорної субстанції та дорзального смугастого тіла відіграють важливу роль у регуляції емоцій та стимуляції мотивованої поведінки і кодування позитивної чи негативної емоційної валентності, а відтак, порушення у цих структурах можуть зумовлювати алекситимію [39, 41, 45, 136, 244, 252]. При ураженнях дорзального смугастого тіла і чорної субстанції виникають значні порушення когнітивної гнучкості та мотиваційного навчання, хоча зв'язок між ушкодженнями цих структур і алекситимією досі не досліджений, а алекситимія у цих випадках може бути вторинною, пов'язаною з дисфункцією дофамінергічного обміну у фронто-оперкулярних структурах [106]. Дещо більш дослідженою є дисфункція мигдалеподібного тіла у людей з алекситимією; у дослідженнях Adolphs R. (2008), Feinstein J.S. et al. (2011), van der Velde J. et al. (2013) було показано, що особи з алекситимією демонструють гіпоактивацію мигдалеподібного тіла у відповідь на негативно валентні стимули, а при двосторонньому ураженні мигдалеподібного тіла порушується розпізнавання виразу обличчя страху або відчуття страху у відповідь на негативно валентні зорові стимули [13, 79, 256].

Дослідженнями останніх років була встановлена також важлива роль вентромедіальної і вентромедіальної префронтальної кори у процесах, що формують емоційну свідомість, кодуючи оціночні сигнали для формування мотиваційної поведінки і прийняття рішень; встановлено, що пошкодження у цих зонах викликає порушення здатності пацієнтів приймати рішення на основі оцінки ціннісних альтернатив. Нейровізуалізаційні дослідження показали, що вентромедіальна і

вентролатеральна префронтальна кора беруть безпосередню участь у виникненні страху та інших емоцій, що сприяють мотиваційній поведінці, а також у розпізнаванні емоцій та афективному забарвленні мислення, а пригнічення активності цих зон корелює з високими показниками за алекситимічними шкалами і зі схильністю приймати менш альтруїстичні рішення при розв'язанні кризових соціальних ситуацій [47, 64, 104, 105, 107]. Узагальнення наявних експериментальних даних дає підстави припустити, що префронтальна кора відіграє роль фільтра, який забезпечує кодування частини потоку афективної інформації при представленні її у свідомість, а при її пошкодженнях процес усвідомлення емоційної інформації порушується, що призводить до труднощів ідентифікації почуттів [106].

Деякі дослідники (Lindquist K.A., 2017; Hobson H. et al., 2019) звертають увагу на асоційованість алекситимії з ураженнями лівих нижніх лобових звивин, що спричиняли дефіцит у продукуванні мови, а оскільки мова є ключовим фактором побудови і диференціації емоційних переживань у людини, порушення мовного функціонування може бути одним з чинників алекситимії [104, 150]

У генезі алекситимії важлива роль також відводиться порушенням інтероцептивного усвідомлення, пов'язаного зі свідомим емоційним досвідом, унаслідок порушення інтеграції висхідних вісцеральних сенсорних даних, що виникає як результат мультидоменного дефіциту інтероцептивного сприйняття (Murphy J. et al., 2018) [169].

Важливу роль у виникненні алекситимії відіграють порушення міжпівкульної взаємодії, що призводять як до зменшення здатності ідентифікувати емоційні стимули, так і до погіршення вербалізації почуттів. Наявні нейровізуалізаційні дані свідчать, що нормальний міжпівкульний зв'язок необхідний для адекватного емоційного усвідомлення почуттів і здатності висловлювати їх, хоча для встановлення механізмів латералізації емоційного функціонування необхідні подальші дослідження [106, 104].

Слід зазначити, що попри наявність переконливих даних щодо зв'язку алекситимії з функціонуванням різних відділів мозку, складність взаємозв'язків різних мозкових структур у формуванні емоційних реакцій, і неможливість

перенесення біологічних моделей на людину через її унікальну здатність до емоційної обізнаності, обмежують наше розуміння нейробіологічних механізмів алекситимії [40, 233, 243].

Оскільки алекситимія виявилася тісно пов'язаною з рядом спадкових захворювань нервової системи, було висловлено припущення про те, що вона може мати, принаймні, частково, генетичний компонент [106]. Так, приблизно половина хворих з розладами аутистичного спектру, які демонструють виражені порушення здатності розпізнавати вираз обличчя, знижену емпатію та погіршення здатності до описання власних емоцій, відповідали критеріям алекситимії, що вдсятеро вище, ніж у загальній популяції (Kinnaird E. et al., 2019) [128].

У ряді досліджень вивчався зв'язок алекситимії з соціально-демографічними, психосоціальними чинниками та середовищними факторами, що могло б дати цінну інформацію щодо причин алекситимії.

Joukamaa M. et al. (2007) виявили незначний вплив чоловічої статі, нижчого освітнього рівня та проживання у сільській місцевості на виникнення алекситимії [120]. Водночас, ряд дослідників зауважують, що вплив соціально-демографічних чинників на ризик алекситимії може бути опосередкованим через більшу поширеність депресивних і тривожних розладів, з якими тісно корелює алекситимія [68, 106].

Психологічні травми раннього дитинства також розглядалися як одна з можливих причин алекситимії. У кількох дослідженнях було показано, що несприятливий досвід дитинства і пов'язана з ним емоційна травма збільшує ризик виникнення розладів настрою і асоційованої з ними алекситимії у дорослому віці [38, 68, 125, 134, 216].

Попри те, що погіршена здатність усвідомлювати негативні емоції мала б захищати особистість від негативних почуттів і зменшувати виразність тривожних і депресивних проявів, фактично алекситимія виявилася тісно асоційованою з підвищеними рівнями тривоги і депресії [106, 143]. Цю закономірність пов'язують з труднощами регулювання і розв'язання негативного афекту [108].

Загалом, алекситимія позитивно корелює з широким спектром негативних психопатологічних феноменів. Найбільш тісний зв'язок алекситимії був виявлений з депресією (у здорових осіб коефіцієнт кореляції склав 0,60), що призвело навіть до критики концепції алекситимії [29, 106], однак, факторний аналіз довів відмінність феноменів депресії і алекситимії як у здорових осіб, так і у клінічних популяціях [159, 188]. Li S. et al. (2015), ґрунтуючись на результатах мета-аналізу 19 досліджень, які використовували Торонтську шкалу алекситимії, встановили наявність помірного кореляційного зв'язку між алекситимією і депресією, пов'язаний з двома афективними вимірами алекситимії – труднощами ідентифікації почуттів, та труднощами з їх описом [145].

Крім депресії, алекситимія виявила значущий позитивний зв'язок з генералізованим тривожним розладом, панічним розладом і посттравматичним стресовим розладом, obsесивно-компульсивним розладом, фобічними розладами та психотизмом [32, 84, 109, 126, 182, 227, 270]. Алекситимія також корелювала з підвищеним ризиком аддиктивної поведінки, включаючи хімічні та поведінкові залежності, зокрема, з токсикоманією, патологічним захопленням азартними іграми, Інтернет-залежністю та залежністю від надмірного використання мобільного зв'язку [42, 76, 86, 222, 242].

Вивчення поширеності алекситимії при різних захворюваннях виявило значну її коморбідність з різними розладами і патологічними станами, включаючи автоімунні захворювання.

Так, алекситимія виявилася значно поширеною у пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом (31,8 %), при цьому пацієнти з алекситимією мали значно вищі показники депресії, тривоги, виразності болю, активності захворювання, ентезиту, гіршої якості життя та функціональної активності (Cengiz G. et al., 2023) [56].

Karabıçak D. et al. (2021) виявили значуще вищі показники алекситимії, а також депресії у хворих на анкілозивний спондиліт; при цьому частота алекситимії була достовірно більшою у жінок. Автори зазначають, що труднощі в керуванні емоціями можуть призвести до фізіологічного дистресу, негативно впливаючи на якість життя пацієнтів і прихильність терапії. З підвищенням обізнаності щодо діагностики та

лікування алекситимічних особливостей пацієнти можуть навчитися розуміти свій афективний статус і керувати ним, а також презентувати його іншим, що покращує якість їх життя. [123].

Aaron R.V. et al. (2019), констатуючи зростання інтересу до вивчення алекситимії у пацієнтів із захворюваннями, що супроводжуються хронічним больовим синдромом, наводять переконливі докази асоційованості алекситимії з хронічним болем: поширеність алекситимії серед дорослих із хронічним болем склала 26 % проти 13 % у загальній популяції. Алекситимія була пов'язана з більшою інтенсивністю болю, депресією та тривогою, а також нижчою ефективністю лікування. Хворі з алекситимією також використовували неефективні стратегії боротьби з негативними емоціями, зокрема, придушення та уникання, що негативно відбивалося на їх фізичному та психологічному стані [10].

Останніми роками активізувалися вивчення алекситимії у хворих на РА, хоча дані щодо її поширеності та зв'язку алекситимії з клінічними проявами захворювання залишаються недостатніми.

Vadacca M. et al. (2008) встановили, що поширеність алекситимії у хворих на РА склала 54 %. Сироватковий рівень гормону росту продемонстрував незначне підвищення в групі пацієнтів з алекситимією порівняно з пацієнтами без алекситимії, серед хворих з алекситимією значуще вищими були також показники концентрації ІЛ-6 ($35,3 \pm 28,0$ пг/мл проти $3,5 \pm 3,9$ пг/мл, $p=0,01$) і TNF-альфа ($34,7 \pm 39$ пг/мл проти $3,1 \pm 3,4$ пг/мл, $p=0,01$). Автори підтвердили високу поширеність алекситимії та кореляцію між імуноендокринними параметрами та алекситимічними особливостями при РА, що свідчить про те, що імуномодулюючий шлях може впливати на когнітивний стиль у пацієнтів з аутоіммунними розладами [253]. У подальших дослідженнях Vadacca M. et al. (2014) алекситимія була виявлена у 44 % хворих на РА, і був встановлений зв'язок між хронічним болем і емоційним статусом, і опосередковані негативним афектом труднощі вербалізації емоційних станів у пацієнтів [254].

Baeza-Velasco C. et al. (2012) дослідили дефіцит емоційної регуляції при ревматичних захворюваннях у жінок, і встановили, що загальний бал, труднощі з

визначенням почуттів і труднощі з описом почуттів за даними шкали TAS-20 були значно вищими серед жінок з ревматичними захворюваннями, ніж у контрольній групі здорових жінок. Жінки із ревматичними захворюваннями виявили також гіршу здатність описувати власний емоційний досвід, ніж контрольна група. Ці результати підтвердили наявність порушень процесів обробки емоцій у пацієнтів з ревматичним захворюваннями, і важливість використання мультимодальної оцінки емоційної регуляції в майбутніх дослідженнях [28].

Kojima M. et al. (2014) виявили значущий позитивний зв'язок між показниками за шкалою TAS-20 та інтенсивністю болю у хворих на РА, а також зв'язок між алекситимією, депресією та запаленням щодо відчутного болю. Серед пацієнтів, які не мали алекситимії, тяжкість болю зростала лінійно з тертильними рівнями С-реактивного болю незалежно від наявності депресії, тоді як серед пацієнтів з алекситимією не спостерігалось лінійного зв'язку між інтенсивністю болю та рівнем С-реактивного білку. Крім того, пацієнти з депресією з алекситимією повідомляли про сильний біль навіть при низьких рівнях С-реактивного білку. Автори роблять висновок, що алекситимія може відігравати значну роль у сприйнятті болю при РА, а також у депресивних проявах у пацієнтів [130].

Marchi L. et al. (2019) виявили клінічно виражену алекситимію (показник за Торонтською алекситимічною шкалою 61 бал і вище) у 41,5 % хворих на ревматичні захворювання. 48,8 % хворих виявили вищі показники за шкалою тривоги HADS-A, і 51,2 % – високі показники за шкалою депресії HADS-D. Пацієнти з ревматичними захворюваннями продемонстрували значні помірні позитивні кореляції між показниками психологічного дистресу і болю, причому позитивна кореляція між труднощами в ідентифікації почуттів і різними компонентами болю зберігалась навіть тоді, коли тривожність і депресія були контрольованими. Показники алекситимії у хворих були вищими за всіма трьома параметрами TAS-20, а також виявляли сильні значущі кореляції з показниками депресії і тривоги. На думку авторів, ці закономірності свідчать про те, що у пацієнтів з ревматичними захворюваннями алекситимія відіграє важливу роль у виразності больового синдрому, незалежно від наявності та важкості супутньої тривоги чи депресії, і може

бути феноменом, який виникає внаслідок психологічного дистресу, що потребує вивчення в рамках лонгітюдних досліджень [160].

Chimenti M.S. et al. (2019) встановили, що 42 % хворих на РА мали алекситимію, 24 % пацієнтів виявили межові показники за Торонтською шкалою алекситимії, і у 34 % хворих ознак алекситимії не було виявлено. При цьому високі показники за шкалою алекситимії позитивно корелювали з вищими значеннями ШОЕ та С-реактивного білка, а також з виразністю больового синдрому за ВАШ. Прояви алекситимії були більш типовими для жінок, хворих на РА [59].

Ziarko M. et al. (2021) встановили, що алекситимія у хворих на РА позитивно корелює лише з одним виміром темпераменту – емоційністю, а також з інтенсивністю болю, а висока емоційність, у свою чергу, позитивно корелювала з болем. Автори вважають, що інтенсивність болю при РА функціонує як посередник у відносинах емоційність–алекситимія. На думку авторів, зазначені кореляції вказують на те, що пацієнти з РА з високим рівнем емоційності демонструють виражену алекситимію, оскільки вони сприймають біль, пов'язаний із симптомами захворювання, інтенсивніше, хоча ймовірно існують також інші опосередкувальні фактори, що можуть бути значущими [279].

Розробляючи тему впливу раннього психологічного стресу на виникнення алекситимії, Di Trani M. et al. (2023) повідомляють про наявність зв'язку між алекситимією, несприятливими подіями дитинства і стресом у пацієнтів з РА і підкреслюють роль труднощів у визначенні почуттів, а також зазначають, що факти фізичного та емоційного нехтування, травматичних подій дитинства і високі рівні алекситимії є поширеними у популяції хворих на РА. Автори наголошують на необхідності використання біопсихосоціального підходу у лікуванні РА, що є важливим для контролю захворювання і покращення якості життя хворих [70].

Preece D. et al. (2017) вважають, що реконцептуалізація алекситимії визначила її як первинний дефіцит у ключових процесах регуляції емоцій, пов'язаних із дефіцитом внутрішньо спрямованого пізнання та труднощами з ідентифікацією та описом почуттів афективних станів [197].

Для діагностики алекситимії запропоновано декілька психометричних інструментів, однак, найбільшого поширення дістала Торонтська шкала алекситимії (TAS-20), яка вважається золотим стандартом виявлення алекситимії [30]. У Торонтській моделі алекситимія розглядається як поєднання труднощів з ідентифікацією почуттів (зниження емоційної обізнаності), труднощів з описом почуттів (поорушення вербалізації емоцій) та зовнішньо-орієнтованого когнітивного стилю (тобто тенденції зосереджуватися на поверхневій інформації та уникати внутрішніх стимулів і мислення, пов'язаного з афектами) [31].

Таким чином, алекситимія є важливим фактором, що впливає на клінічний перебіг, функціональну активність, психоемоційний стан та якість життя пацієнтів. Вивчення особливостей алекситимії у контексті клінічного перебігу РА має важливе значення для розуміння патогенетичних механізмів РА, покращенню діагностики і розробки нових терапевтичних підходів при цьому захворюванні.

1.3. Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF): фізіологічна та патогенетична роль, зв'язок з клінічними проявами захворювання

Гліальний нейротрофічний фактор – Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) представляє собою білок, що кодується однойменним геном, розташованим на короткому плечі 5 хромосоми, за біохімічною структурою це глікозилований гомодимер з дисульфідними зв'язками, віддалено споріднений надродині трансформуючих факторів росту бета. GDNF був виділений Lin L.F. et al. у 1991 році [148].

Родина лігандів нейротрофічного фактора, отриманих з лінії гліальних клітин, включає GDNF, нейтурин (NRTN), артемін (ARTN) і персефін (PSPN), які є білками, структурно спорідненими з трансформуючим фактором росту (TGF)- β , що забезпечують передачу сигналу через глікозил-фосфатидилінозитол (GPI) – заякорені корецептори (GFR α 1–4), як лігандзв'язувальний компонент, і тирозинкіназу рецептора Ret як сигнальний компонент [187].

GDNF переважно зв'язується з GFR α 1, NRTN з GFR α 2, ARTN з GFR α 3 і PSPN з GFR α 4 рецепторами, при цьому активуються різні сигнальні шляхи, зокрема, RAS/мітоген-активована протейніназа, RAS позаклітинна сигнал-регульована кінза, фосфоліпаза C гамма, фосфатидилінозитол-3-кінза протейніназа B, а також шляхи c-Jun N-кінцевої кінзи, які сприяють клітинній адгезії, міграції, проліферації, диференціації та виживанню; водночас, передача сигналів може також здійснюватися через шлях молекули адгезії нейронних клітин [187].

Родина лігандів GDNF відіграє важливу роль у розвитку і підтримці центральної і периферичної нервових систем через дофамінергічні, сенсорні, моторні, гіпокампульні, ентральні, симпатичні та парасимпатичні нейрони та нейрони середнього мозку [203]. Встановлено, що GDNF відіграє важливу роль у морфологічній диференціації та виживанню дофамінергічних нейронів середнього мозку і збільшує високоафінне захоплення ними дофаміну при незмінній загальній кількості нейронів чи астроцитів [148].

GDNF у здоровому зрілому мозку експресується тільки нейронами, що ймовірно походять від однієї субпопуляції нейронів смугастого тіла [72, 77, 196]. Експресія GDNF у хворому мозку відбувається у гліальних клітинах. Нейрозапалення сприяє експресії GDNF в активованих астроцитах та мікроглії, а також у клітинах, подібних до нейронів та глії [72].

Попри те, що ліганди родини GDNF розглядаються насамперед як нейроактивні сполуки, які підтримують нейронні клітини, вони справляють важливі ефекти поза межами нервової системи. Так, в ембріогенезі було ідентифіковано моделі експресії мРНК GDNF, NRTN, GFR α 1 і GFR α 2, особливо в епітеліально-мезенхімальних взаємодіях, відіграючи вирішальну роль у розростанні епітеліальних структур, зокрема, у процесі розвитку шкіри, нирок, шлунка, яєчок, легенів і зубів [168, 251, 263]. Вони також беруть участь у регуляції диференціації гемопоетичних клітин та активації відповіді імунної системи під час інфекцій [170]. Ліганди родини GDNF під час запалення експресуються за межами нервової системи в кількох периферичних тканинах, тож їх фізіологічна роль не обмежується лише нервовою системою [263]. Їх експресія та регуляція також модулюються під час запалення в присутності

бактерій, ліпополісахаридів і запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни -6 та 1 β [78, 102, 246].

Здатність лігандів родини GDNF контролювати важливі процеси у нейронах, включаючи їх ріст, пластичність, утворення синапсів, міграцію та виживання, спонукала до пошуку засобів застосування їх в якості лікування нейродегенеративних захворювань [33, 43].

В експериментах було встановлено зв'язок GDNF з імунними клітинами; встановлено, що ліганди GDNF експресуються в тканинах, пов'язаних з розвитком і функціонуванням імунних клітин, таких як тимус, легені та селезінка, сприяючи розвитку та підтримці імунної системи, продукції інтерлейкінів, регуляції запалення, що свідчить про функцію модуляції імунної відповіді [17, 55, 18, 82, 113, 137, 204, 209, 210, 247, 267].

GDNF також бере участь у регулюванні мікросудинної ендотеліальної та епітеліальної функції в гематоенцефалічному бар'єрі, у кишкових бар'єрах, опосередковувачи інгібування запальної відповіді [81, 165, 173, 218, 266, 273]. Є також дані, що GDNF відіграє певну роль у функціонуванні комменсальної мікробіоти кишечника [184].

Lin P.Y. et al. (2015) показали, що знижені рівні GDNF корелюють з депресією (ВШ=-0,62, $p=0,0011$), зокрема, з великим депресивним розладом (ВШ=-0,73, $p=0,0001$); з депресією не похилого віку (ВШ=-1,25, $p=0,0001$), але не з депресією похилого віку; ці результати дозволяють розглядати GDNF як біомаркер депресії [149].

Sharma A.N. et al. (2016) зазначають, що у більшості досліджень повідомляється про зниження рівня периферичного GDNF у пацієнтів з депресивним розладом порівняно з контрольною групою, що вказує на те, що GDNF може відігравати важливу роль у патофізіології депресії та антидепресивній дії терапевтичних втручань [226].

Особливу увагу в контексті РА привертають дослідження, які вивчали роль GDNF в регуляції больової чутливості. Наявні дослідження свідчать про важливий внесок GDNF-чутливих нейронів у генезі запального болю при патології скелета,

м'язів, шкіри та кишечника через активацію GDNF реакцій тимчасового рецепторного потенціалу, що призводить до збільшення чутливості, а також через потенціювання передачі сигналів у субпопуляції сенсорних нейронів через коактивацію ноцицепторів. Водночас, сигнальні шляхи GDNF перешкоджають запальному болю через активацію та сенсibiliзацію непеptидергічних нейронів [67, 151, 156, 166, 172, 211, 266].

Сьогодні відсутній консенсус щодо ролі GDNF у фізіологічних та патологічних процесах; наявні дані дозволяють вважати, що за певних умов GDNF відіграє позитивну роль як фактор виживання дофамінергічних нейронів та підтримки мезенцефальних катехоламінергічних нейронів, а також у регуляції гострого нейрозапалення, однак, надмірна експресія GDNF у деяких патологічних станах може призводити до нейротоксичності через накопичення високих рівнів цитокінів, активних форм кисню та азоту, а також через зниження нейротрансмісії дофаміну і пов'язані з цим моторні порушення [72, 122, 158, 239].

Дослідження GDNF при РА є нечисленними, однак, наявні дані дозволяють говорити про зменшення у хворих на РА рівня GDNF при збільшеному рівні нейротрофічного фактора, отриманого з мозку (BDNF), порівняно з контрольною групою. Так, рівень BDNF у хворих з активним РА склав $17\,354,4 \pm 5357,3$ пг/мл, з контрольованим РА – $13\,841,2 \pm 5953,7$ пг/мл, у контрольній групі – $11\,543,3 \pm 3772$ пг/мл, тоді як рівень GDNF – відповідно 0 пг/мл (медіана 0,0 пг/мл), 0 пг/мл (медіана 4,6 пг/мл) і 4,7 пг/мл (18,1 пг/мл). Пацієнти з РА мали глобальні когнітивні порушення, які були пов'язані з активністю захворювання та імунними змінами [194].

Piovezana Bossolani G.D. et al. (2019) повідомляють про зниження експресії GDNF на 33,5 % у біологічній моделі РА. У групі лікування спостерігалось збільшення експресії GDNF від 32 % до 72 %. Автори вважають, що зниження експресії GDNF у тваринній моделі РА, ймовірно, відбулося через значну втрату глії [195].

Malfait A.M. et al. (2020) наголошують, що завдяки важливій ролі лігандів родини GDNF у регуляції болю та запалення, вони розглядаються як потенційні перспективні терапевтичні засоби, попри те, що перші спроби їх клінічного

використання при скелетно-м'язовому болю не принесли очікуваного ефекту [27, 155, 181, 208].

Таким чином, дані щодо патогенетичної ролі GDNF при РА є надзвичайно обмеженими, а в контексті алекситимії взагалі відсутні, що визначає необхідність подальших досліджень.

1.4. Сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту

Лікування при РА повинно починатися якомога раніше після встановлення діагнозу для того, щоб запобігти необоротним ушкодженням суглобів.

Міжнародна робоча група у 2014 році запропонувала наступні рекомендації щодо лікування РА [235]:

1. Основною метою лікування є досягнення тривалої клінічної ремісії та оптимізація якості життя з відсутністю ознак і симптомів, пов'язаних із активністю запального захворювання.

2. Якщо неможливо досягти клінічної ремісії, прийнятною альтернативою є низька активність захворювання.

3. Активність захворювання слід оцінювати щомісяця у пацієнтів із середньою та важкою активністю захворювання.

4. У пацієнтів із низькою активністю захворювання або клінічною ремісією активність захворювання слід оцінювати кожні 3–6 місяців [235].

У 2023 році було сформовано міжнародну робочу групу, яка погодила 5 головних принципів та 11 рекомендацій щодо використання звичайних синтетичних (метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин); біологічних (інгібітори фактора некрозу пухлини, включаючи біосиміляри), і цільові синтетичні протиревматоїдні препарати. Робочою групою надано вказівки щодо монотерапії, комбінованої терапії (від лікування до цільової терапії) та поступового зниження дози в умовах стійкої клінічної ремісії, включаючи ризик серйозних серцево-судинних подій і злоякісних новоутворень, а також щодо вартості лікування і секвенування. Відповідно до рекомендацій, спочатку рекомендується застосування метотрексату у поєднанні з

глюкокортикоїдами, а при недостатній відповіді на цю терапію протягом 3-6 місяців лікування має базуватися на стратифікації відповідно до факторів ризику (наявність аутоантитіл, висока активність захворювання, ранні ерозії). Біологічний препарат слід додати у разі неефективності двох синтетичних засобів, після ретельного розгляду ризиків. При стійкій ремісії прийом антиревматичних препаратів можна скоротити, але не слід його припиняти. Рівні доказів і рівні згоди були високими для більшості рекомендацій; оновлені рекомендації EULAR забезпечують консенсус щодо лікування РА, включаючи безпеку, ефективність і вартість терапії [237].

Hazlewood G.S. et al. (2022) зазначають, що за останні два десятиліття лікування РА значно покращилося, однак, досі не вирішена проблема запобігання прогресуванню захворювання та попередження руйнування хряща та кістки. Згодом на додаток до нестероїдних протизапальних препаратів на ринок було виведено нове покоління ліків від РА, а саме протиревматичні хворобомодифікуючі препарати, які на додаток до полегшення болю та запалення і зменшення гострої фази, можна використовувати для уповільнення прогресування захворювання [103].

Попри прогрес у кращому розумінні патофізіології РА і розробці нових препаратів, існуючі на даний момент медикаментозні методи лікування не можуть відновити пошкоджені тканини. Крім того, наявні препарати призводять до ослаблення імунної системи і можуть викликати серйозні побічні ефекти. Загалом, від 20 % до 40 % пацієнтів не реагують належним чином на жоден з доступних методів лікування (Buch M.H. et al., 2021) [50]. Buch M.H. (2018) також підкреслює, що комбінаторну схему прийому біологічного препарату з метотрексатом можна застосовувати для лікування пацієнтів, які показали неадекватну відповідь на синтетичні препарати або мали їх непереносимість [51]. Інша проблема в діагностиці та лікуванні РА полягає в тому, що, незважаючи на лікування, руйнування та пошкодження хряща та кістки часто зберігаються або навіть розвиваються [26].

Fraenkel L. et al. (2021) наголошують, що метотрексат як антиметаболіт і аналог фолієвої кислоти є одним із найважливіших і корисних хворобомодифікуючих препаратів. Він діє шляхом зв'язування з дигідрофолатредуктазою та запобігання відновлення дигідрофолату до тетрагідрофолату, пригнічуючи вироблення ДНК і

РНК, тимідилату і білка. Оскільки причиною патологічних і клінічних проявів РА є в основному місцева продукція цитокінів, інгібування цитокінів є одним із нових методів біологічної терапії РА [83].

Sedger L.M., McDermott M.F. (2014) зазначають, що новим класом хворобомодифікуючих препаратів є моноклональні антитіла проти TNF α , такі як інфліксимаб, адаліумаб і етанерцепт. Як рекомбінантний продукт, етанерцепт є найбільш поширеним, його механізм дії полягає у зв'язуванні з розчинною формою TNF [225]. Водночас, Li J. et al. (2021) повідомляють, що побічні ефекти інгібіторів TNF включають вовчакоподібний синдром, туберкульоз, саркоїдоз, шкірний псоріаз, реакції в місці ін'єкції та інфекцію [144].

Rivellese F. et al. (2019) повідомляють про розробку нових хворобомодифікуючих маломолекулярних інгібіторів, механізм дії яких полягає в блокуванні сигнальних шляхів, що беруть участь у виробленні цитокінів [206].

Незважаючи на позитивний терапевтичний ефект хворобомодифікуючих препаратів, одним з їх основних побічних ефектів є системне ослаблення імунної системи, що проявляється зменшенням кількості лімфоцитів, підвищенням частоти інфікування вірусними, бактеріальними і грибовими інфекціями, а також анемією та проблемами з нирками [157, 205].

Pandolfi F. et al. (2020) зазначають, що препарати проти ІЛ-6 використовуються при ряді захворювань, і продемонстрували обнадійливу ефективність при РА, особливо коли анти-ІЛ-6 засоби використовувалися у комбінації з іншими препаратами, такими як метотрексат [185]. Однак, повідомлялося, що інгібітори ІЛ-6 призводять до нейтропенії, підвищення рівня ліпідів у плазмі крові, підвищення рівня печінкових ферментів і підвищеного ризику інфекцій [205].

Wu F. et al. (2021) повідомляють про добрий ефект терапії виснаження В-клітин, що підтверджує їх важливу роль у патогенезі РА. Водночас, хоча запальні показники у пацієнтів з РА, які отримували терапію виснаження В-клітин, значно покращилися, ризик інфекцій і раку також зріс, що, на думку авторів, вимагає більшої диференціації терапії щодо впливу виключно на патогенні В-клітини. Проте наразі неможливо розрізнити патогенні В-клітини та захисні В-клітини у пацієнтів з РА, що вимагає

продовження досліджень [265]. При цьому слід мати на увазі, що застосування інгібіторів В-клітин, таких як ритуксимаб, може спричинити зниження рівня гамма-глобулінів у крові, що призводить до серйозних інфекцій і збільшення частоти прогресуючої лейкоенцефалопатії [93].

Li X.F. et al. (2021) показали, що лікування інгібітором метилювання 5-азацитидином пригнічувало вивільнення цитокінів і хемокінів та активацію фібробластів синовіоцитів *in vitro* та зменшувало набряк у біологічній моделі *in vivo* [146].

Schrezenmeier E., Dörner T. (2020) зазначають, що попри широке клінічне застосування протималарійних препаратів, таких як гідроксихлорохін і хлорохін, у лікуванні РА, уявлення про механізм дії цих препаратів все ще недостатні. Гідроксихлорохін і хлорохін перешкоджають лізосомальній активності та аутофагії, взаємодіють зі стабільністю мембран і змінюють сигнальні шляхи та транскрипційну активність, що може призвести до інгібування вироблення цитокінів і модуляції певних костимулюючих молекул. Ці особливості разом із хімічними властивостями можуть пояснити клінічну ефективність і добре відомі побічні ефекти (такі, як ретинопатія) цих препаратів. Водночас, автори зауважують, що невідомі залежності доза-реакція цих препаратів і відсутність визначень мінімальної дози, необхідної для клінічної ефективності, і токсичних доз, разом з низькою прихильністю пацієнтів до цих препаратів створюють проблеми при застосуванні їх в клінічній практиці [224].

McLoman D.P. et al. (2021) зауважують, що поглиблене розуміння важливості Янус-кінази і перетворювача сигналу й активатора транскрипції при ряді патологічних станів призвело до зростання інтересу до використання інгібіторів Янус-кінази у терапевтичних втручаннях при автоімунних захворюваннях. Ці препарати зробили справжню революцію у лікуванні гетерогенної групи розладів, що включала, окрім РА, мієлопроліферативні новоутворення, запальні захворювання кишечника та численні дерматологічні захворювання, опосередковані імунною системою [162].

Viswanathan S. et al. (2019) зазначають, що перспективним методом лікування РА є терапія мультипотентними стовбуровими клітинами, які можуть

диференціюватися в різні типи клітин, включаючи хрящі, кістки та жир [259]. Мультипотентні клітини легко відтворюються в культурі, характеризуються низькою імуногенністю, що дозволяє проводити алогенну трансплантацію [25, 99, 100, 111, 117, 124, 147, 152, 179, 203, 276].

Таким чином, проблема лікування РА залишається невирішеною. Попри активізацію досліджень і впровадження нових лікувальних засобів, на сьогодні не існує можливості відновлення ушкодженої ревматоїдним процесом хрящової та кісткової тканини. У цих умовах зростає роль ранньої діагностики РА з виявленням актуальних предикторів активності та ризику ускладнень.

Висновки до розділу 1. РА є актуальною проблемою сучасної ревматології, його медичне і соціальне значення визначається значною поширеністю, швидким прогресуванням, необоротністю ушкоджень хряща і кісток, високий рівнем інвалідизації, погіршенням якості життя і скороченням його тривалості. Відсутність єдиної концепції етіології РА, складність і недостатня вивченість патогенетичних механізмів, нерозробленість лікувальних підходів, спроможних забезпечити редукцію ушкоджень, актуалізують вивчення клінічних особливостей захворювання, пошук предикторів активності і прогресування РА, а також резистентності до терапії.

Алекситимія є одним з актуальних чинників, що ускладнює клінічний перебіг РА, збільшує ризик прогресування та погіршує результати терапії. Дослідження алекситимії в контексті клініко-феноменологічних характеристик РА має важливе значення для розуміння патогенетичних механізмів захворювання, розробки сучасних методів ранньої діагностики та прогнозування перебігу, а також для покращення результатів лікування РА.

GDNF може відігравати важливу роль у патогенезі і клінічній картині РА, однак, дослідження його при РА нечисленні, а в контексті алекситимії взагалі відсутні. Вивчення особливостей вмісту GDNF у крові хворих на РА з урахуванням фактору алекситимії дає важливу теоретичну інформацію щодо біологічної ролі GDNF, та може бути обґрунтуванням для розробки нових лікувальних підходів для пацієнтів з РА.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1. Загальна характеристика обстежених. Критерії включення і невключення у дослідження

У відповідності до засад біомедичної етики, відповідно до інформованої письмової згоди, нами було обстежено 146 пацієнтів, які перебували на обліку та лікуванні у «Високоспеціалізованому клінічному Центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії» Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» з 2020 по 2023 роки. Дослідження проведено у відповідності до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), GCP (2018 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протоколи дослідження були схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протоколи № 9 від 20.10.2021 р. та № 7 від 27 травня 2024 р.).

Усім пацієнтам була надана вичерпна інформація про мету і завдання дослідження. Усі залучені у дослідження пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у ньому.

До початку дослідження нами була проведена адаптація і валідація опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI) [214]. До процедури адаптації і валідації опитувальника DRI був залучений 51 хворий на РА віком понад 18 років, які проходили лікування у профільному Високоспеціалізованому клінічному Центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», та 30 осіб контрольної групи без РА або інших захворювань з

ознаками втрати фізичної функції, які були репрезентативні за віком та статтю, з урахуванням гендерних особливостей РА та поширеності у популяції.

Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв ACR/EULAR (2010) [15].

Критерієм включення у дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 70 років, встановлений діагноз РА відповідно до критеріїв ACR/EULAR, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні, а також спроможність пацієнта адекватно спілкуватися і розуміти зміст опитувальників під час дослідження.

Критеріями невключення в дослідження були: наявність будь-яких захворювань у стадії декомпенсації або інших патологічних станів, які можуть суттєво вплинути на результати дослідження, наявність захворювань, які супроводжуються ураженням нервової та м'язової систем (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, порушення мозкового кровообігу, міастенія, міотонія тощо), психічні розлади, алкогольна чи наркотична залежність, онкологічні захворювання, а також відмова від участі у дослідженні на будь-якому етапі.

Обстежені нами пацієнти були розподілені на дві групи на підставі аналізу даних шкали TAS-20. Першу групу, чисельністю 110 осіб, склали пацієнти з відсутністю алекситимії (значення показника за TAS-20 до 60 балів включно). Другу групу, чисельністю 36 осіб, склали пацієнти з наявністю алекситимії (значення показника за TAS-20 61 бал і вище). Зазначеним пацієнтам було проведено комплексне клінічне, біохімічне, інструментальне та психодіагностичне дослідження і дослідження якості життя.

Демографічна характеристика обстежених хворих наведена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Демографічна характеристика обстежених хворих на РА залежно від наявності алекситимії

Показник	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	p
Вік, роки	49,6 ± 11,9	53,4 ± 9,2	48,4 ± 12,5	0,060
Стать, чоловіки/жінки, n (%)	30/116 (20,5/79,5)	7/29 (19,4/80,6)	23/87 (20,9/79,1)	0,529
Давність захворювання, років	7,4 ± 4,7	9,9 ± 4,8	6,6 ± 4,4	0,001

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Як видно з табл. 2.1, понад три чверті обстежуваних склали жінки, без суттєвих відмінностей між хворими з наявністю та відсутністю алекситимії.

Середній вік хворих з алекситимією виявився дещо вищим порівняно з хворими без алекситимії ($p < 0,1$), при цьому у хворих з алекситимією тривалість захворювання на РА була значуще більшою ($p < 0,01$).

У подальшому лонгітюдному дослідженні нами було простежено результати лікування 88 пацієнтів, яким проводилося вимірювання рівня GDNF у плазмі крові: 36 хворих з алекситимією і 52 хворих без алекситимії.

Реєстрація даних дослідження проводилася у розробленій нами оригінальна карта.

2.2. Методи дослідження

При виконанні дисертаційного дослідження використані наступні методи: соціально-демографічні, клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, статистичні.

2.2.1. Клінічні методи дослідження. Клінічне обстеження включало клінічну бесіду у вигляді напівструктурованого клінічного інтерв'ю, у ході якої проводилося виявлення, аналіз і деталізація скарг пацієнтів, збирався анамнез, а також проводився фізикальний огляд за стандартною схемою. Дані клінічного обстеження верифікувалися співставленням їх з наявною медичною документацією. Антропометричні показники (масу тіла та зріст) визначалися за стандартною методикою [262].

Активність РА оцінювалася з використанням наступних індексів:

Disease Activity Score (DAS-28) [257] – індекс активності захворювання, один з ключових клінічних індексів для оцінки активності РА, що розраховується за допомогою калькулятора, що враховує:

- 1) число набряклих суглобів;
- 2) число болючих суглобів (загалом 28 суглобів);
- 3) ШОЕ або С-реактивний білок;

4) загальну оцінку стану пацієнтом за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) від 0 до 100.

Діапазон можливих значень індексу DAS-28 складає від 0 до 9,4 балів.

Оцінка активності захворювання проводилася за наступною шкалою: показник менше 2,6 балів оцінювався як ремісія, від 2,6 до 3,2 балів – як низька активність, від 3,2 до 5,1 балів – як середня активність, понад 5,1 балів – як висока активність.

Simplified Disease Activity Index (SDAI) [236] – спрощений індекс активності захворювання, враховує ті ж суглоби, що DAS-28, але не вимагає використання калькулятора. Величина SDAI дорівнює кількості болючих суглобів + кількість набряклих суглобів + загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за шкалою ВАШ (від 0 до 10) + загальна оцінка активності захворювання лікарем за шкалою ВАШ (від 0 до 10) + рівень С-реактивного білка (0,1–10 мг/дл).

Діапазон величин індексу SDAI складає від 0,1 до 86 балів.

Оцінка активності захворювання за індексом SDAI здійснювалася наступним чином: при значенні показника 3,3 бали і менше визначалася ремісія, при значенні показника від 3,3 до 11 балів визначалася низька активність, при значенні показника від 11 до 26 балів визначалася середня активність, і при значенні показника понад 26 балів – висока активність захворювання.

Clinical Disease Activity Index (CDAI) [16] – клінічний індекс активності захворювання, він є ідентичним індексу SDAI, за винятком того, що не враховує С-реактивний білок.

Діапазон можливих значень індексу складає від 0,1 до 76 балів.

Оцінка активності захворювання за даним індексом здійснювалася наступним чином: при значенні показника у 2,8 бали і менше визначалася ремісія, при значенні показника від 2,8 до 10 балів – низька активність, від 10 до 22 балів – середня активність, і при значенні понад 22 балів – висока активність.

Функціональна здатність пацієнтів визначалася за допомогою індексу DRI.

The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності хворих на ревматоїдний артрит – надійний і валідний клінічний опитувальник, який оцінює фізичну функцію пацієнта, призначений для самостійного заповнення пацієнтом.

Опитувальник складається з 12 пунктів, які оцінюються за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 100, де 0 – виконання функції без труднощів, а 100 – виконання неможливе. Питання DRI розділені на 3 секції: питання з 1 по 4 стосуються базових функцій у повсякденному житті; питання з 5 по 8 – більш складних повсякденних дій, питання з 9 по 12 оцінюють здатність виконувати дії, пов'язані з роботою або більш активну діяльність.

Нами здійснений переклад, валідізація і крос-культурна адаптація зазначеного опитувальника (див. розділ 3). У цьому дослідженні використана валідізована нами україномовна версія опитувальника DRI [7].

Загальний стан здоров'я та функцій пацієнтів оцінено за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ 0-100) та індексом HAQ.

Health Assessment Questionnaire (HAQ) – кількісний інструмент для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, використовується при багатьох захворюваннях і травмах, хоча був розроблений для використання у ревматології. Складається з 8 категорій, у кожній з яких враховується найбільше значення, а загальний показник визначається як середнє арифметичне з усіх основних категорій. Значення показника варіює від 0 балів (що відповідає найкращому стану) до 3 балів (що відповідає найгіршому стану) [49].

2.2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження. Лабораторне дослідження включало: розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ; визначення С-реактивного білка; загального білку, креатиніну, сечовини, АЛТ, АСТ, рівня глюкози. Серопозитивність РА визначали за допомогою серологічного методу. Лабораторні дослідження виконані за допомогою уніфікованих стандартизованих методів у клініко-діагностичній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької обласної Ради.

Визначення рентгенологічної стадії процесу здійснювалося за допомогою рентгенографічного методу.

2.2.3. Методи визначення гліального нейротрофічного фактора (GDNF). Вміст GDNF в плазмі крові визначали імуноферментним методом ELISA за

набором «Human GDNF (Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit» (Elabscience, США, Lot CV09HB482125) у відповідності до інструкції виробника. Для вимірювання рівня GDNF у плазмі у кожного учасника було взято загалом 10 мл крові. Усі зразки крові центрифугували та зберігали при -70°C одразу після збору. Дослідження виконані у клініко-діагностичній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької обласної Ради.

Загальна кількість пацієнтів, у яких було проведено вимірювання GDNF склала 88 осіб (15 чоловіків та 73 жінки).

2.2.4. Психодіагностичні методи дослідження.

Оцінку алекситимії проводили за допомогою **Торонтської шкали алекситимії (TAS-20)**, у адаптації та валідації якої дисертант брав участь як співавтор [2]. TAS-20 складається з 20 запитань, кожен пункт оцінюється в 5 балів, результат обчислюється як сума балів за 20 пунктами. У складі TAS-20 три субшкали: труднощі з ідентифікацією почуттів, яка вимірює неможливість розрізнити різні емоції або визначити різницю між почуттями та тілесними відчуттями; труднощі з описом почуттів, яка оцінює неможливість вербалізації суб'єктивних емоцій; та субшкала зовнішньо-орієнтованого мислення, яка оцінює тенденцію індивідів зосереджувати свою увагу на зовнішньому, а не на внутрішньому емоційному досвіді. Загальна оцінка шкали проводиться наступним чином: при значенні 61 бал і вище – високий рівень (наявна алекситимія), 51 бал і менше – низький рівень (відсутня алекситимія).

Шкала депресії М. Hamilton – Hamilton Rating Scale for Depression (HRDS) [97] оціночна рейтингова шкала, призначена для використання фахівцем з метою виявлення ймовірних депресивних порушень. Складається з 17 основних і 4 додаткових пунктів, які оцінюються від 0 балів (що відповідає відсутності даного симптому), до 2 або 4 балів, залежно від пунктів (що відповідає максимальній виразності даного симптому). Значення показника від 0 до 7 балів відповідає відсутності депресії, від 8 до 16 балів – депресивному розладу легкого ступеня; від 17 до 27 балів – середнього ступеня; понад 27 балів – важкому розладу. Крім загального

показника депресії, шкала дозволяє оцінити окремі підтипи депресії: адинамічну, ажитовану, зі страхом та недиференційовану.

Шкала тривоги М. Hamilton – Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) [98] – клінічна рейтингова шкала, призначена оцінки фахівцем виразності тривожних розладів. Складається з 14 пунктів, кожен з яких оцінюється за 5-бальною шкалою (від мінімальної оцінки 0 балів, що відповідає відсутності симптому, до максимальної оцінки 4 бали, що відповідає найбільшій виразності симптому). Для кожного симптому наведено операціональне визначення. Перші 13 пунктів виявляють тривогу в повсякденному житті, 14-й – під час огляду пацієнта. Шкала також дозволяє оцінити виразність тривоги окремо у психічній та соматичній сфері. Значення підсумкового показника у 17 балів і менше відповідає відсутності тривоги, від 18 до 24 балів – середній виразності тривожного розладу, 25 балів і вище – важкій тривозі.

Опитувальник депресії А. Beck – Beck Depression Inventory (BDI) [36] призначений для самостійного заповнення пацієнтом, і виявляє як клінічно виражені депресивні розлади, так і субклінічні розлади настрою. Пацієнту пропонується визначити своє ставлення до запитань і визначити стандартизований варіант відповіді, який, на його думку, найбільше відповідає його реальному стану. Значення сумарного показника до 8 балів трактується як відсутність депресії, від 8 до 15 балів – легка депресія, 16 і більше балів – депресивний стан. Опитувальник також дозволяє оцінити виразність окремих проявів депресії за двома субшкалами – когнітивно-афективній та соматичних проявів депресії.

2.2.5. Методи дослідження якості життя.

Якість життя пацієнтів оцінено за **SF-36® Health Survey [214]**. SF-36 є неспецифічним опитувальником якості життя (ЯЖ), він активно використовується при проведенні практичних та наукових досліджень. Опитувальник нормований для загальної популяції у США та країнах Європи; для нього отримані норми для здорового населення і хворих на різні хронічні захворювання, а також вікові норми. 36 пунктів опитувальника згруповані у вісім шкал.

2.2.6. Статистичний аналіз результатів дослідження. Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався з використанням параметричних і

непараметричних методів статистичного аналізу. Для оцінки характеру розподілу кількісних даних використано тест Шапіро-Уїлка. Для аналізу розбіжностей у кількісних даних з нормальним характером розподілу використано параметричний t-тест Стюдента, для аналізу розбіжностей у кількісних даних з відмінним від нормального характером розподілу застосовувався непараметричний тест Манна-Уїтні. Для оцінки відмінностей у динаміці спостереження для залежних даних використано критерій знаків. Для оцінки розбіжностей у категоризованих даних використаний точний критерій Фішера (односторонній). Кореляційний аналіз виконано з використанням рангової кореляції Спірмена. Дані оброблялися на персональному комп'ютері з використанням ліцензійного пакету Microsoft Excel та пакету SPSS22 (©SPSS Inc.) та (StatSoft Inc.).

Висновки до розділу 2

Критерії включення до дослідження та невключення у дослідження, а також використані у дослідженні клінічні, інструментальні, біохімічні, нейроімунологічні, психодіагностичні методи та методи оцінки якості життя, а також методи статистичного аналізу даних адекватні меті і завданням дослідження, і повністю відповідають їм.

РОЗДІЛ 3

ВАЛІДИЗАЦІЯ ТА КРОС-КУЛЬТУРНА АДАПТАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ ВЕРСІЇ
ОПИТУВАЛЬНИКА DRI (THE DISABILITY RATING INDEX)

РА справляє виражений негативний вплив на стан здоров'я і функціонування хворих, охоплюючи як фізичну, так і психічну сферу. У цих умовах надзвичайно важливим завданням є розробка інструментів об'єктивної та уніфікованої оцінки фізичних функцій хворих і втрати їх працездатності.

Для оцінки втрати загальної функціональної здатності пацієнтів значної поширеності останніми роками набув опитувальник «The Disability Rating Index» (DRI) [214], який є цінним діагностичним інструментом і дозволяє провести стандартизовану оцінку функціональних можливостей пацієнта.

Водночас, даних про використання цього опитувальника у ревматологічних хворих нами не було знайдено. У зв'язку з цим нами було прийнято рішення провести валідацію та крос-культурну адаптацію опитувальника DRI для хворих на РА, і порівняти його з відомим опитувальником оцінки стану здоров'я (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI) [85].

DRI – це клінічний інструмент, розроблений В.А. Salen and al. (1994) для визначення втрати фізичної функції – DRI. Вони дослідили опитувальник на групі людей, яка налічувала 1458 осіб, 1092 з яких були віднесені до контрольної групи, тобто були відносно здорові. Групу хворих, які мали втрату фізичної функції склали пацієнти з болем у шиї та/або плечовому поясі, артрозом колінного суглобу, артрозом кульшового суглобу та з множинним склерозом.

Авторами було встановлено, що DRI має високу надійність, простоту використання і його доцільно використовувати у клінічній практиці при захворюваннях, в яких превалює больовий синдром

Опитувальник DRI легко інтерпретується, оцінює лише фізичну функцію пацієнта, зручний у користуванні, швидко (час, необхідний на виконання, складає менше 5 хвилин), та самостійно заповнюється пацієнтом. Опитувальник складається

з 12 пунктів, які оцінюються за візуальною аналоговою шкалою розміром 100 мм, де 0 – виконання функції без труднощів, а 100 – виконання неможливе. Це вигідно відрізняє його від опитувальника HAQ-DI, який зазвичай використовується для оцінки функціональної здатності хворих на РА. DRI містить 12 питань, розділених на 3 секції: питання 1-4 стосуються базових функцій у повсякденному житті; питання 5-8 – більш складні повсякденні дії, і питання 9-12 оцінюють здатність виконувати дії, пов'язані з роботою або більш активну діяльність.

У 2014 році Н. Parsons et al., оцінили можливості опитувальника DRI для визначення втрати працездатності хворих, яким проводили заміну кульшового суглобу. У дослідженні взяло участь 126 дорослих осіб, які перенесли операцію по заміні кульшового суглобу. Було встановлено, що DRI для даної когорти хворих був внутрішньо узгодженим (α Кронбаха = 0,92) і мав тісний зв'язок як з функціональним станом, так і з загальними показниками якості життя, що дозволило авторам зробити висновок про надійність DRI для визначення втрати фізичних функцій у пацієнтів, які перенесли операцію по заміні кульшового суглобу, а також зазначити, що даний опитувальник може мати більш широке застосування у клінічній практиці [191]. Щодо хворих на РА, то для оцінки втрати їх функціональної здатності зазвичай використовується HAQ-DI, який також доволі простий в використанні, однак, на нашу думку, його недоліком є напівкількісна 4-бальна шкала, де 0 – дія може виконуватись без труднощів, 1 – дія виконується з незначними труднощами, 2 – зі значними труднощами або з використанням допоміжних засобів і 3 – виконати неможливо. Водночас, опитувальник DRI дозволяє пацієнтам з використанням 100 бальної візуальної аналогової шкали більш точно оцінити свої фізичні функції.

3.1. Методологія валідизації і адаптації

Переклад, валідизація та крос-культурна адаптація опитувальника DRI проводилась згідно стандартних рекомендацій Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures [35].

Переклад оригінальної версії DRI на українську мову здійснювався двома незалежними перекладачами, з наступним створенням об'єднаної україномовної версії DRI.

Зворотній переклад опитувальника з української мови на англійську проводився двома носіями англійської мови, які проживають на території країни, де англійська є державною мовою. Обидва автори зворотного перекладу не були ознайомлені з оригінальною версією опитувальника.

Після отриманих результатів група експертів, до якої входили фахівці в галузі охорони здоров'я, незалежні перекладачі, перекладачі з рідною англійською мовою та методист-філолог, проаналізувала результати перекладу оригінальної анкети та узгодила її префінальну версію.

Останнім етапом було тестування префінальної версії DRI у хворих на РА, враховуючи їх вік, стать, тривалість захворювання, професійну діяльність та рівень освіти.

До дослідження був залучений 51 хворий на РА, віком понад 18 років, середній вік склав $47,4 \pm 12,4$ років.

Серед залучених у дослідження 45 осіб (88,2 %) склали жінки, які проходили лікування у профільному «Високоспеціалізованому клінічному центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії» КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», та 30 осіб контрольної групи без РА або інших захворювань з ознаками втрати фізичної функції.

Зазначені групи були спільномірними за віком та статтю, сформовані з урахуванням гендерних особливостей РА та поширеності у популяції. Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв ACR/EULAR (2010).

Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали шляхом підрахунку коефіцієнта альфа-Кронбаха. Надійність та відтворюваність оцінено методом тест-ретест у 21 особи із групи хворих на РА, вибраних випадково. Тест-ретест проведено з інтервалом 7 днів. Внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції тест-ретесту був використаний при аналізі відтворюваності опитувальника DRI.

Тестування префінальної версії опитувальника DRI проводилось у хворих на РА, після чого результати порівнювались з HAQ-DI.

3.2. Результати валідації та адаптації

Демографічні характеристики хворих на РА та осіб контрольної групи наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Демографічна характеристика хворих на РА та осіб контрольної групи

Характеристика	Хворі на РА (n=51)	Контрольна група (n=30)	P
Вік (роки), M ± СВ	47,4 ± 12,4	44,4 ± 8,01	>0,05
Чоловіки, n (%)	6 (11,8)	4 (13,0)	>0,05
Жінки, n (%)	45 (88,2)	26 (87,0)	>0,05

Примітка. СВ – стандартне відхилення; p – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні груп «Хворі на РА» та «Контрольна група»

Як свідчать наведені у табл. 3.1 дані, групи хворих та осіб контрольної групи значуще не відрізнялися за віком та статтю.

Після схвалення групою експертів префінальної версії опитувальника DRI нами було оцінено його надійність. З цією метою було проведено тест-ретест з інтервалом 7 днів у 21 особи із групи хворих на РА, вибраних випадково. Крім цього, у відповідності з рекомендаціями Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures оцінена внутрішня узгодженість опитувальника шляхом розрахунку коефіцієнта альфа-Кронбаха, та відтворюваність шляхом розрахунку внутрішньокласового коефіцієнта кореляції тест-ретесту (результати наведено в табл. 3.2).

**Показники надійності, внутрішньої узгодженості та відтворюваності
опитувальника DRI**

Показник	Тест, n = 21	Ретест n = 21
Значення DRI (%) М ± СВ	45,69 ± 16,94	45,79 ± 16,85
α Кронбаха	0,907	0,900
ВКК		0,999

Підрахунки коефіцієнта альфа-Кронбаха за результатами початкового та повторного (ретесту через 7 днів) опитувань підтвердили внутрішню узгодженість україномовної версії опитувальника DRI (0,907 та 0,900, відповідно).

Аналіз засвідчив високу відтворюваність опитувальника DRI, на що вказував внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції, який становив 0,999 ($p < 0,01$).

Нами було порівняно показники опитувальника DRI зі значенням HAQ-DI, який найчастіше використовується для оцінки функціональної здатності хворих на РА. Було встановлено, що DRI має сильний прямий кореляцій зв'язок: $r = 0,827$ ($p < 0,01$) з опитувальником HAQ-DI, що свідчить про високу валідність даного опитувальника для визначення втрати фізичних функцій у хворих на РА.

За опитувальником DRI показник загальної втрати фізичної функції становив $46,04 \pm 17,93$ % у хворих на РА порівняно з групою контролю, в якій середнє значення DRI становило $7,5 \pm 4,3$ %. Це підтверджує значний вплив захворювання на фізичну функцію пацієнтів.

Результати оцінки втрати фізичної функції за DRI у хворих на РА та в осіб групи контролю представлено на рис. 3.1 та 3.2.

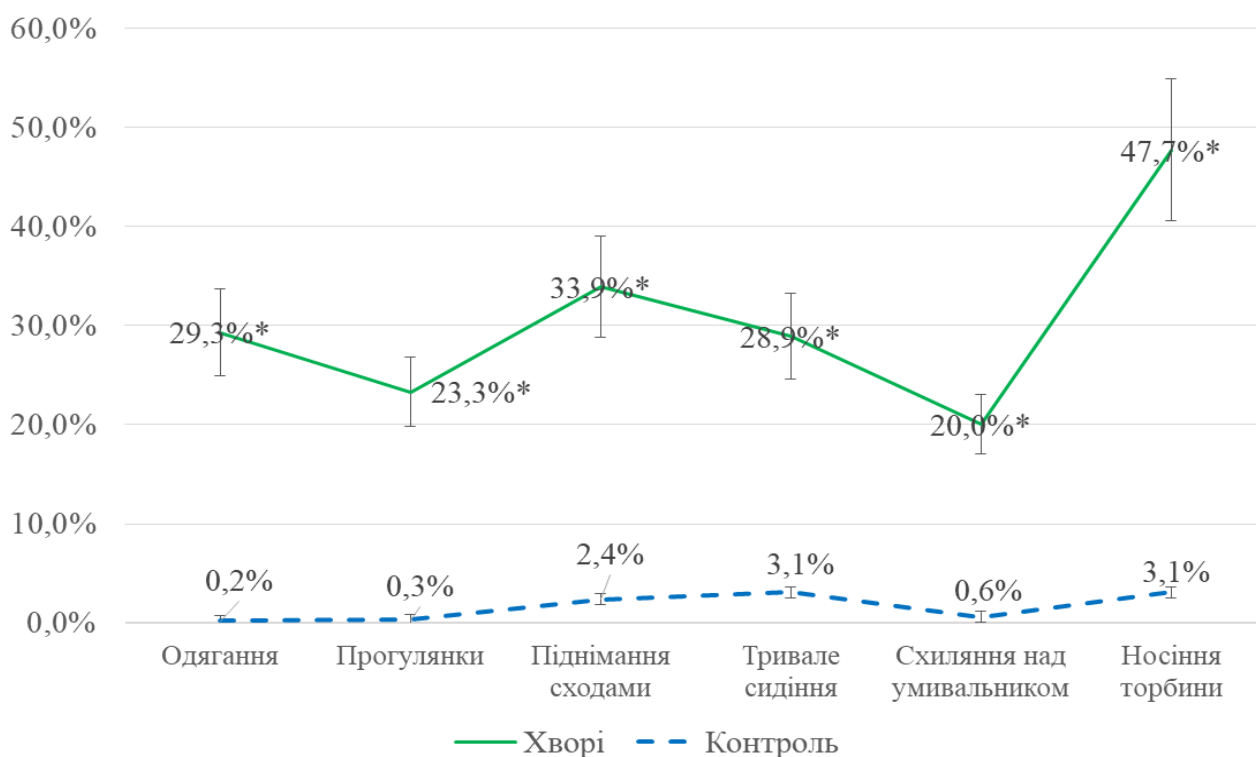


Рис. 3.1. Стан фізичного функціонування за опитувальником DRI у хворих на РА та осіб групи контролю. (Питання 1–6)

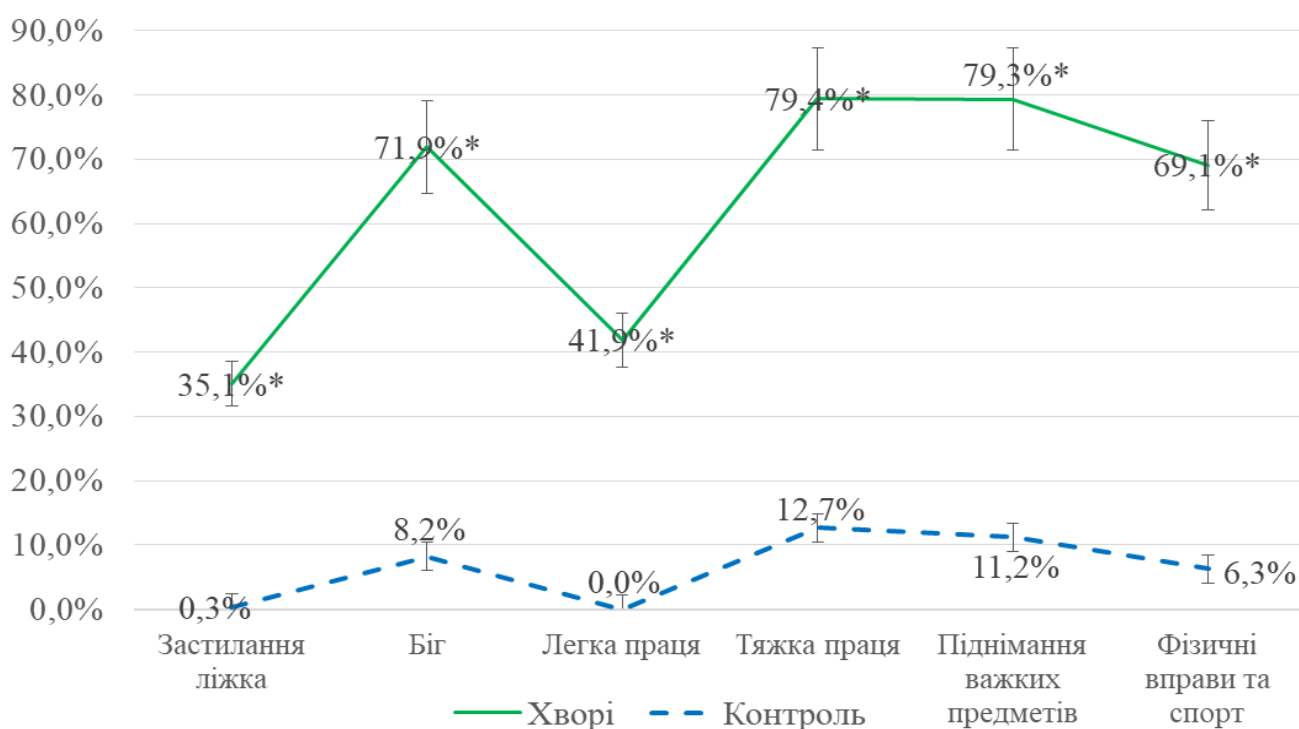


Рис. 3.2. Стан фізичного функціонування за опитувальником DRI у хворих на РА та осіб групи контролю. (Питання 7–12)

Отримані результати опитування за DRI у хворих на РА та практично здорових осіб групи контролю засвідчили значне зниження фізичної функції у хворих на РА.

У кожної особи із групи хворих на РА спостерігалось порушення фізичної функції хоча б найменшого ступеня. Так найменший показник втрати фізичної функції відзначався при відповіді на запитання «схиляння над умивальником» – $20,0 \pm 5,6$ %, а найбільший - при відповіді на запитання «тяжка праця» та «піднімання важких предметів» – $79,4 \pm 21,4$ % та $79,3 \pm 22,4$ % відповідно.

Наведені вище результати засвідчили, що україномовна версія опитувальника DRI має високу внутрішню узгодженість. Тісний кореляційний зв'язок між значеннями DRI та HAQ-DI у хворих на РА дозволяють рекомендувати валідизовану і адаптовану версію опитувальника DRI для використання в клінічній практиці з метою оцінки функціональної здатності хворих на РА української популяції.

Висновки до розділу 3.

Нами було здійснено переклад на українську мову опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI), проведено його крос-культуральну адаптацію та валідизацію. Україномовна версія опитувальника DRI продемонструвала достатній рівень надійності та валідності для використання її для україномовної популяції пацієнтів у науковій та лікувальній практиці.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (the disability rating index) – індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 2(88). С. 1-4.

2. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Визначення рівня втрати працездатності у хворих на РА за опитувальником The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності // Український ревматологічний журнал. 2021. № 3(85). С. 90.

3. Shalkovskyi Y.I., Shkarivskyi Y.L., Stanislavchuk M.A. Disability in patients with rheumatoid arthritis: relationship with alexithymia. *Annals of the rheumatic diseases // The EULAR journal*. 2023. 82 (Sup 1). P. 1313.

4. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Стан працездатності хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією, демографічними та хворобоспецифічними показниками // *Український Ревматологічний журнал*. 2023. № 3(93). С. 59-60.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ З АЛЕКСИТИМІЄЮ

Алекситимія – важливий фактор, що впливає на усвідомлення хворим наявного у нього соматичного захворювання. Аналіз даних сучасних досліджень свідчить, що наявність алекситимії справляє вплив не лише на особливості переживання пацієнтом больових та інших соматичних відчуттів, пов'язаних з наявністю соматичної патології, а й модифікує їх клінічний перебіг. Крім того, наявність алекситимії тісно асоційоване з деформаціями психопатологічного реагування, зокрема, з депресивними і тривожними проявами, а також порушеннями когнітивного функціонування, що також істотно впливає на клінічну картину соматичного захворювання.

РА тісно пов'язаний з алекситимією. Сучасні дослідження засвідчили значну поширеність алекситимії у хворих на РА, що може бути пов'язане як з патохарактерологічними трансформаціями внаслідок впливу тривалого прогресивного захворювання з вираженим больовим синдромом, так і асоційованістю алекситимії з більш важкими формами РА, що зумовлює більшу частоту звернень за медичною допомогою. Крім того, наявні дані свідчать про наявність зв'язку алекситимії та автоімунної патології в цілому, хоча патофізіологічні та патопсихологічні механізми цього зв'язку залишаються невідомими.

У цьому контексті надзвичайно важливими для розуміння природи і особливостей зв'язку алекситимії та клінічного перебігу РА, а також для встановлення патогенетичних механізмів захворювання є дослідження особливостей клінічних проявів РА у хворих з алекситимією у порівняльному аспекті.

У даному розділі представлено результати дослідження антропологічних характеристик, особливостей клінічного перебігу РА, активності запального процесу, функціональної активності та стану здоров'я хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії, а також аналізу зв'язків між алекситимією та клінічними особливостями РА.

4.1. Особливості проявів алекситимії у хворих на РА

Узагальнена інформація щодо кількісних характеристик за шкалою алекситимії у обстежених пацієнтів наведена у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Показники Торонтської шкали алекситимії у обстежених пацієнтів

Показники	Показник, М ± СВ, бали			р
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Труднощі ідентифікації почуттів	14,56 ± 5,46	22,72 ± 2,17	11,89 ± 3,00	<0,01
Труднощі опису почуттів	10,87 ± 3,48	15,89 ± 1,75	9,23 ± 2,03	<0,01
Екстернальне мислення	20,28 ± 5,52	27,50 ± 2,72	17,92 ± 3,91	<0,01
Загальний показник TAS-20	45,71 ± 13,04	66,11 ± 3,36	39,04 ± 6,33	<0,01

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Графічне представлення загального показника алекситимії наведено на рис. 4.1.

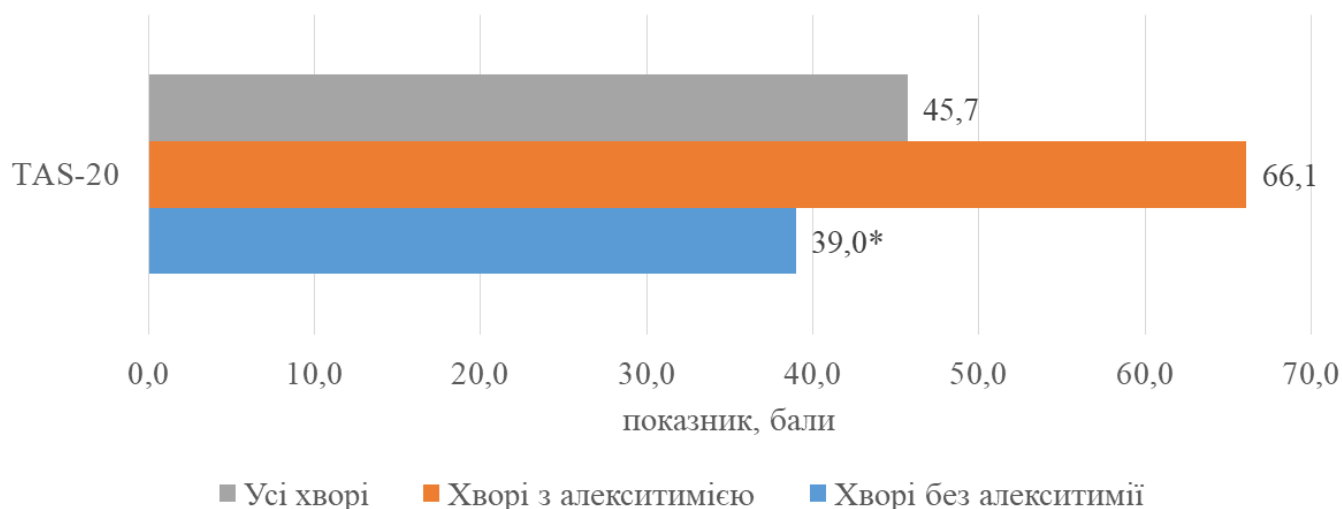


Рис. 4.1. Загальний показник за TAS-20 у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Як видно з таблиці 4.1 та рис. 4.1, середнє значення показника за Торонтською шкалою алекситимії у всіх обстежених пацієнтів з РА було помірним: 45,71 ± 13,04 балів, що може свідчити про наявність окремих проявів алекситимії у певної кількості хворих на РА. При цьому слід зазначити, що у нашій виборці поширеність

алекситимії (показник за Торонтською шкалою алекситимії 61 бал і вище) у пацієнтів з РА склала 24,6 %; у жінок питома вага хворих з алекситимією була незначуще більшою: 25,0 % проти 23,3 % у чоловіків ($p>0,05$).

При аналізі факторних шкал Торонтської шкали алекситимії було встановлено, що показники, що відображають труднощі ідентифікації почуттів, труднощі опису почуттів та екстернального мислення у всіх обстежених хворих на РА також є помірними (рис. 4.2).

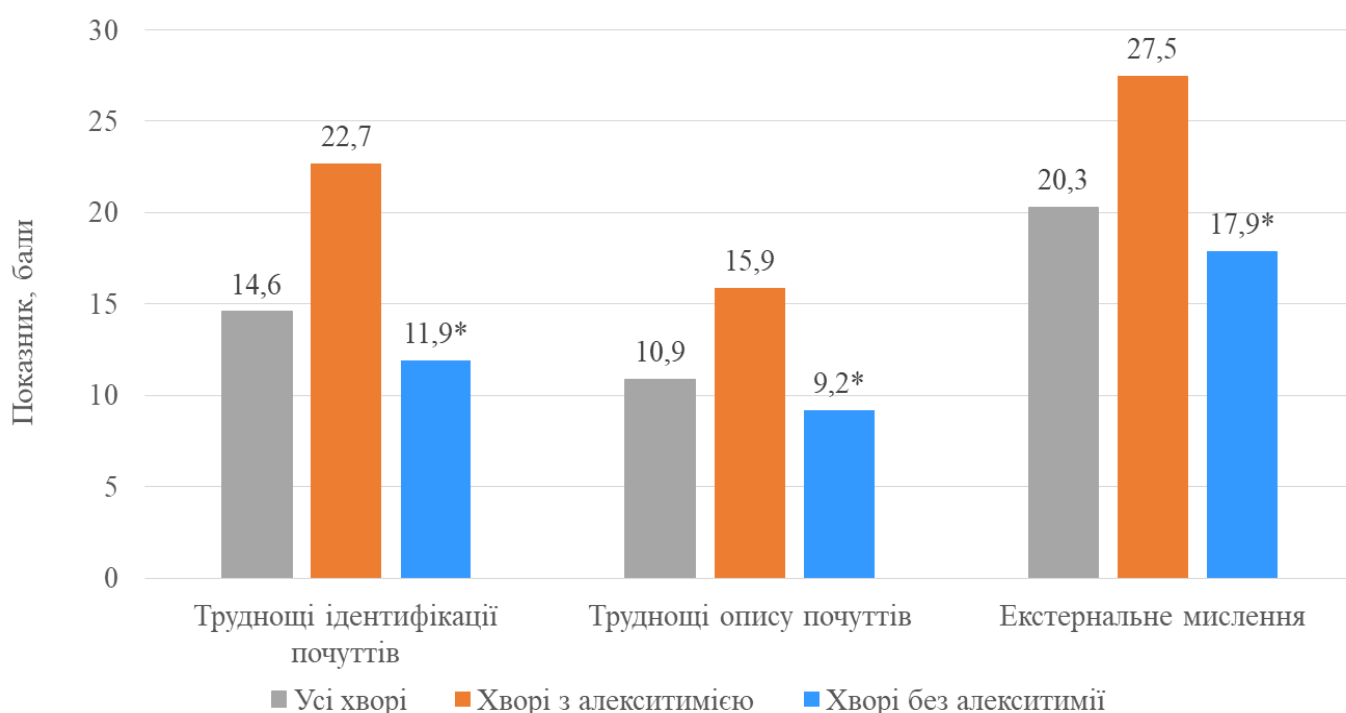


Рис. 4.2. Показники за факторними шкалами Торонтської шкали алекситимії у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

4.2. Клінічні особливості РА в залежності від алекситимії

Антропометричні показники та дані щодо вікових характеристик і тривалості захворювання на РА у хворих з наявністю на відсутністю алекситимії наведено у табл. 4.2.

Антропометричні характеристики обстежених пацієнтів

Показники	Показник, М ± СВ, бали			р
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Вік, років	49,6 ± 11,9	53,4 ± 9,2	48,4 ± 12,5	0,060
Тривалість захворювання, років	7,4 ± 4,7	9,9 ± 4,8	6,6 ± 4,4	0,000
Зріст, см	167,5 ± 9,3	166,6 ± 8,2	167,7 ± 9,7	0,708
Вага, кг	72,9 ± 12,4	74,9 ± 14,1	72,2 ± 11,7	0,446

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Середній вік хворих з алекситимією виявився дещо вищим порівняно з хворими без алекситимії: $53,4 \pm 9,2$ років проти $48,4 \pm 12,5$ років ($p < 0,1$). При цьому у хворих з алекситимією тривалість захворювання на РА виявилася значуще більшою: $9,9 \pm 4,8$ років проти $6,6 \pm 4,4$ років у хворих без алекситимії ($p < 0,01$). Пов'язаність алекситимії з більшою тривалістю РА може свідчити про те, що у частини хворих алекситимічні риси формуються або посилюються в процесі розвитку захворювання, його прогресування, що дає підстави вважати алекситимію важливою складовою патохарактерологічних змін, які супроводжують РА.

При аналізі антропометричних показників не було виявлено значущих розбіжностей між групами хворих з наявністю та відсутністю алекситимії ($p > 0,05$).

Дослідження серологічних особливостей дозволило встановити, що серед пацієнтів з алекситимією було значуще ($p < 0,01$) більше тих, у кого процес був серопозитивним: 80,6 % проти 55,5 % (табл. 4.3, рис. 4.3). Серед усіх обстежених хворих загалом домінували пацієнти з серопозитивним варіантом РА (61,6 % проти 38,4 %).

Аналіз розподілу хворих за рентгенологічними стадіями дозволив виявити, що хворим з алекситимією загалом були притаманні більш важкі стадії РА. Так, якщо серед пацієнтів без алекситимії переважали хворі з початковими рентгенологічними стадіями (особливо I стадією), то серед пацієнтів з алекситимією домінували хворі з III і IV стадіями РА (табл. 4.4, рис. 4.4). При цьому серед усіх обстежених переважали хворі з II (44,5 %) і I (33,6 %) стадіями захворювання.

Наявність серологічного підтвердження діагнозу РА

Серологічний статус	Усі хворі, n=146		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=110		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Серонегативний	56	38,4	7	19,4	49	44,5	0,005
Серопозитивний	90	61,6	29	80,6	61	55,5	
Разом	146	100,0	36	100,0	110	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

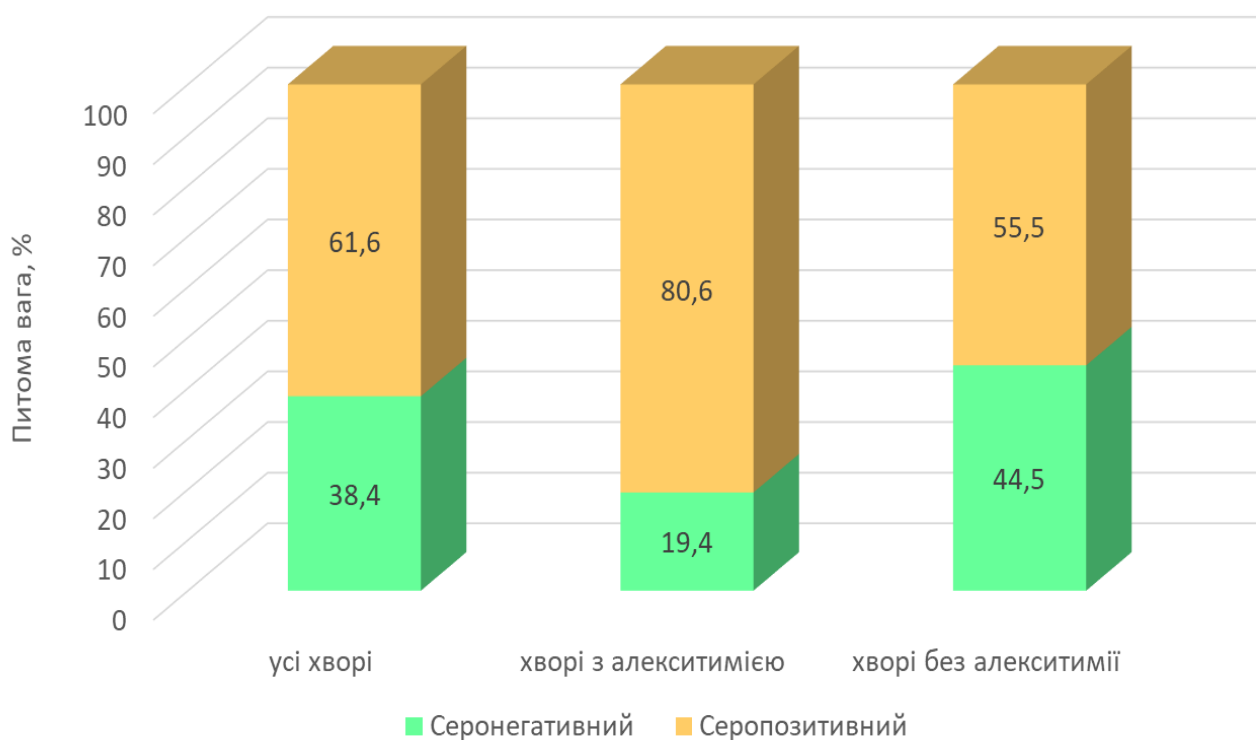


Рис. 4.3. Питома вага хворих з негативним і позитивним серологічним тестом (питома вага у % пацієнтів з даним серологічним варіантом до загальної кількості пацієнтів у даній групі)

Розподіл пацієнтів за рентгенологічними стадіями

Рентгенологічна стадія ревматоїдного процесу	Усі хворі, n=146		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=110		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I (початкова)	49	33,6	5	13,9	44	40,0	0,0026
II (помірно виражених змін)	65	44,5	14	38,9	51	46,4	0,2786
III (тяжких змін)	28	19,2	15	41,7	13	11,8	0,0002
IV (кінцева)	4	2,7	2	5,5	2	1,8	0,2544
Разом	146	100,0	36	100,0	110	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

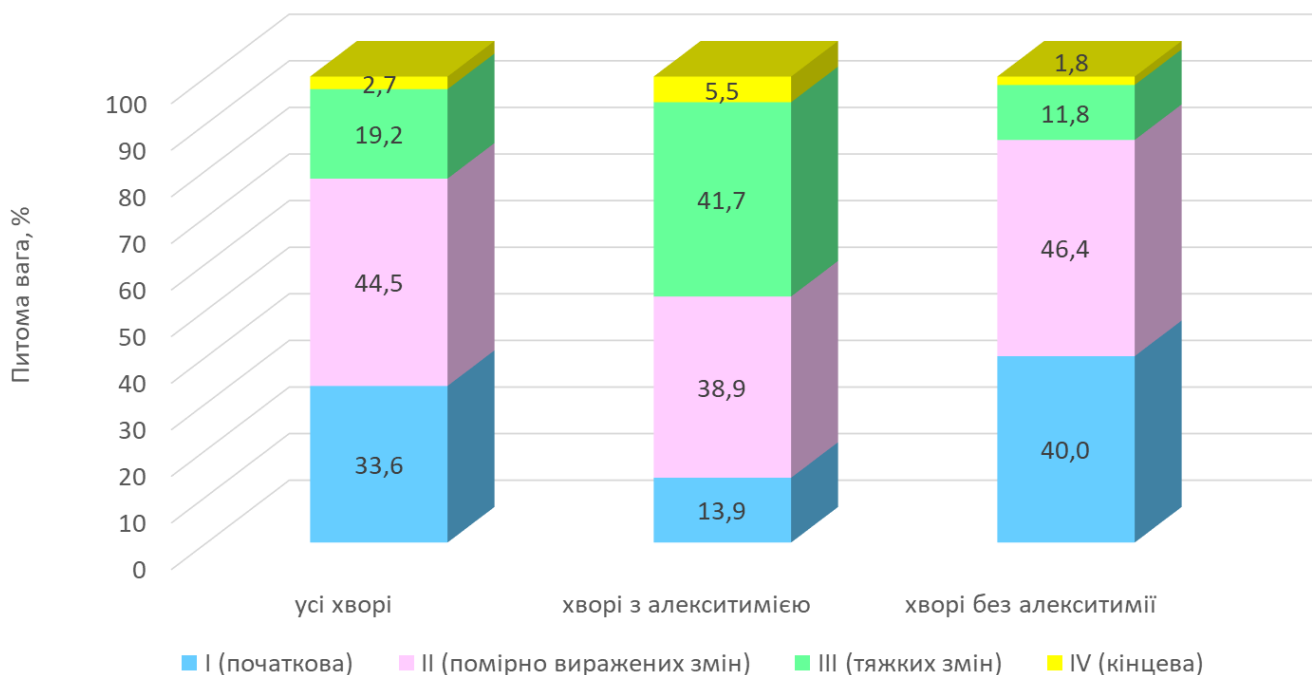


Рис. 4.4. Структура рентгенологічних стадій РА (питома вага хворих з даною стадією у % до загальної кількості хворих у кожній з груп)

За розрахунками відношення шансів хворі на РА з алекситимією мають більш ніж у 5 разів вищі шанси мати III рентгенологічну стадію, ніж хворі без алекситимії: відношення шансів (ВШ) – 5.67 [95 % довірчий інтервал: 2.42 – 13.28] ($p=0,0001$) і більш ніж утричі вищі шанси мати IV рентгенологічну стадію: ВШ – 3.18 [95 % ДІ: 0.43 – 23.41] ($p<0,0001$).

Більша поширеність серед хворих з алекситимією пацієнтів з важкими стадіями процесу узгоджується з даними щодо більшої тривалості захворювання у пацієнтів з алекситимією, і підтверджує припущення, що алекситимія може бути результатом патохарактерологічних трансформацій у хворих на РА, пов'язаних з тривалим і важким перебігом захворювання.

Вивчення особливостей клінічних проявів та активності РА у хворих з наявністю та відсутністю алекситимії дозволило виявити ряд важливих закономірностей (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники активності РА та функціональної здатності хворих залежно від наявності та відсутності алекситимії

Показники	Показник, М ± СВ, бали			р
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
ШОЕ (мм/год)	22,66 ± 14,54	29,47 ± 14,38	20,43 ± 13,95	<0,01
DAS-28, бали	5,48 ± 1,16	6,35 ± 0,65	5,19 ± 1,14	<0,05
SDAI, бали	31,55 ± 11,73	39,14 ± 8,5	29,06 ± 11,59	<0,01
CDAI, бали	30,5 ± 11,56	37,53 ± 8,75	28,2 ± 11,47	<0,01
ВАШ (пацієнт), бали	6,18 ± 1,54	7,64 ± 0,89	5,70 ± 1,4	<0,01
ВАШ (лікар), бали	5,65 ± 1,42	6,92 ± 0,87	5,23 ± 1,32	<0,01
HAQ, бали	1,1 ± 0,66	1,67 ± 0,57	0,92 ± 0,59	<0,01

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Загальною тенденцією, виявленою при аналізі клінічної картини РА у контексті алекситимії, були гірші показники і важчий клінічний перебіг захворювання у хворих з алекситимією.

Так, ШОЕ виявилася суттєво ($p < 0,001$) вищою у хворих з алекситимією: $29,47 \pm 14,38$ мм/год проти $20,43 \pm 13,95$ мм/год у хворих без алекситимії (рис. 3.7).

Активність РА за спрощеним індексом активності (SDAI) у хворих з алекситимією також виявилась суттєво ($p < 0,01$) вищою у порівнянні з хворими без алекситимії: $39,14 \pm 8,50$ балів проти $29,06 \pm 11,59$ балів. В обох групах, як і у всіх обстежених хворих на РА в цілому, показник SDAI відповідав високій активності захворювання (понад 26 балів) (рис. 4.5).

Аналогічно, клінічний індекс активності захворювання CDAI у всіх обстежених хворих свідчив про високу активність: $30,5 \pm 11,56$ балів; при цьому у хворих з алекситимією активність захворювання на CDAI була значуще ($p < 0,01$) вищою, ніж у хворих без алекситимії: $37,53 \pm 8,75$ балів проти $28,20 \pm 11,47$ балів (рис. 4.5).

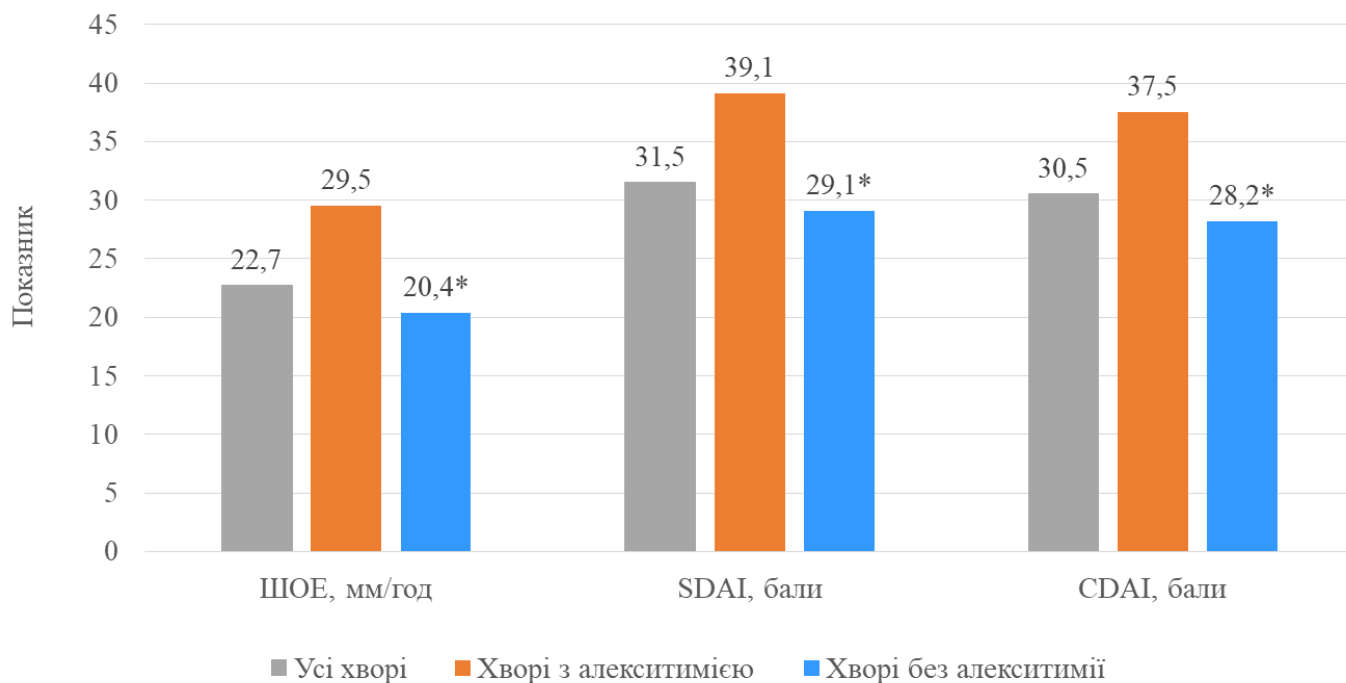


Рис. 4.5. Показники активності РА (ШОЕ, SDAI, CDAI) залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Показники за шкалою активності захворювання на РА DAS-28 у всіх обстежених пацієнтів відповідали високій активності (понад 5,1 балів): $5,48 \pm 1,16$ балів, однак, у хворих без алекситимії значення показника було близьким до середньої активності: $5,19 \pm 1,14$ балів, тоді як у хворих з алекситимією показник був високим: $6,35 \pm 0,65$ балів (рис. 4.6). Розрахунки показали, що у хворих на РА за наявності алекситимії ризик високої активності захворювання ($DAS-28 > 5,1$) значно вищий, ніж у хворих на РА без алекситимії. Алекситимія є предиктором високої активності за DAS28: ВШ – 26.1 [95 % ДІ: 3.45 – 197.5] ($p = 0,0016$).

Показник оцінки здоров'я Health Assessment Index (HAQ), що є індикатором функціональної здатності пацієнта у повсякденному житті, у хворих з алекситимією також виявився значуще ($p < 0,0001$) вищим, ніж у хворих без алекситимії: $1,67 \pm 0,57$ балів проти $0,92 \pm 0,59$ балів, що свідчить про гірший стан здоров'я і функціонування.

Слід зазначити, що показник HAQ у обстежених хворих загалом був невисоким: $1,10 \pm 0,66$ балів (рис. 4.6).

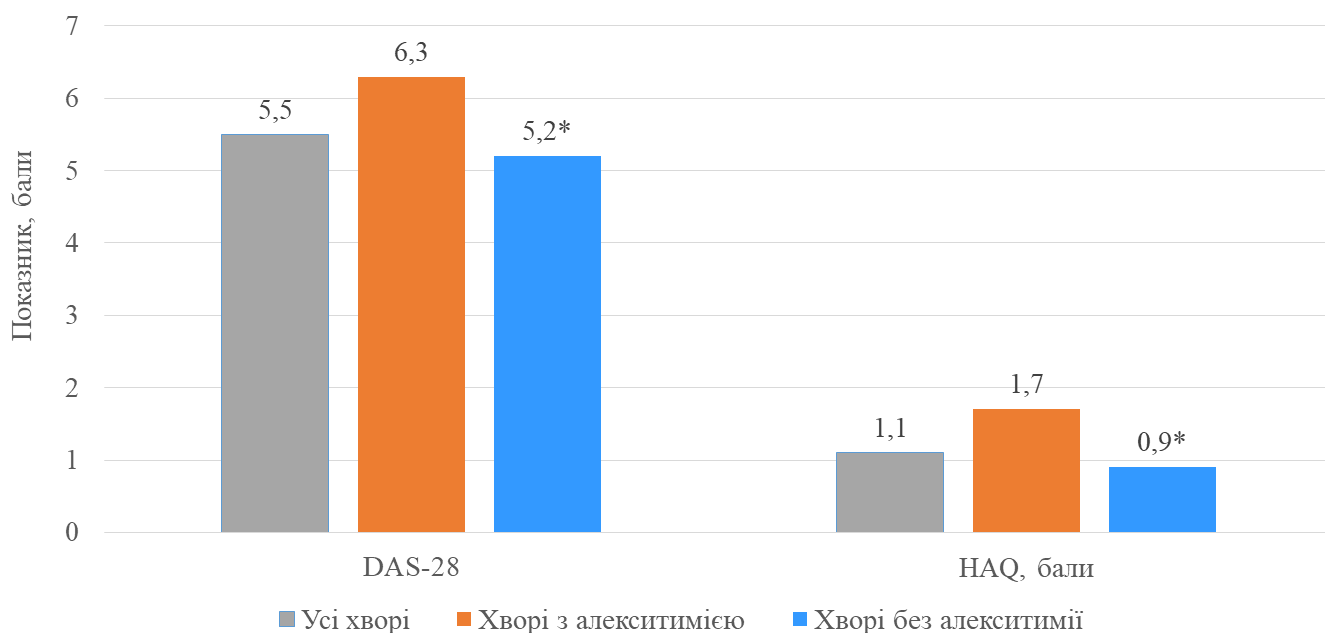


Рис. 4.6. Показники за шкалами DAS-28 та HAQ (у балах) у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Було виявлено, що у хворих з алекситимією загальна оцінка здоров'я з використанням ВАШ як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря була більшою: $7,64 \pm 0,89$ балів проти $5,70 \pm 1,40$ балів ($p < 0,01$), та $6,92 \pm 0,87$ балів проти $5,23 \pm 1,32$ балів ($p < 0,01$) (рис. 4.7).

Аналіз показників за індексом непрацездатності хворих на РА The Disability Rating Index (DRI) засвідчив суттєво гірший стан функціональної активності у хворих з наявністю алекситимії у порівнянні з хворими без алекситимії, як за загальним показником, так і за усіма окремими його складовими (табл. 4.6).

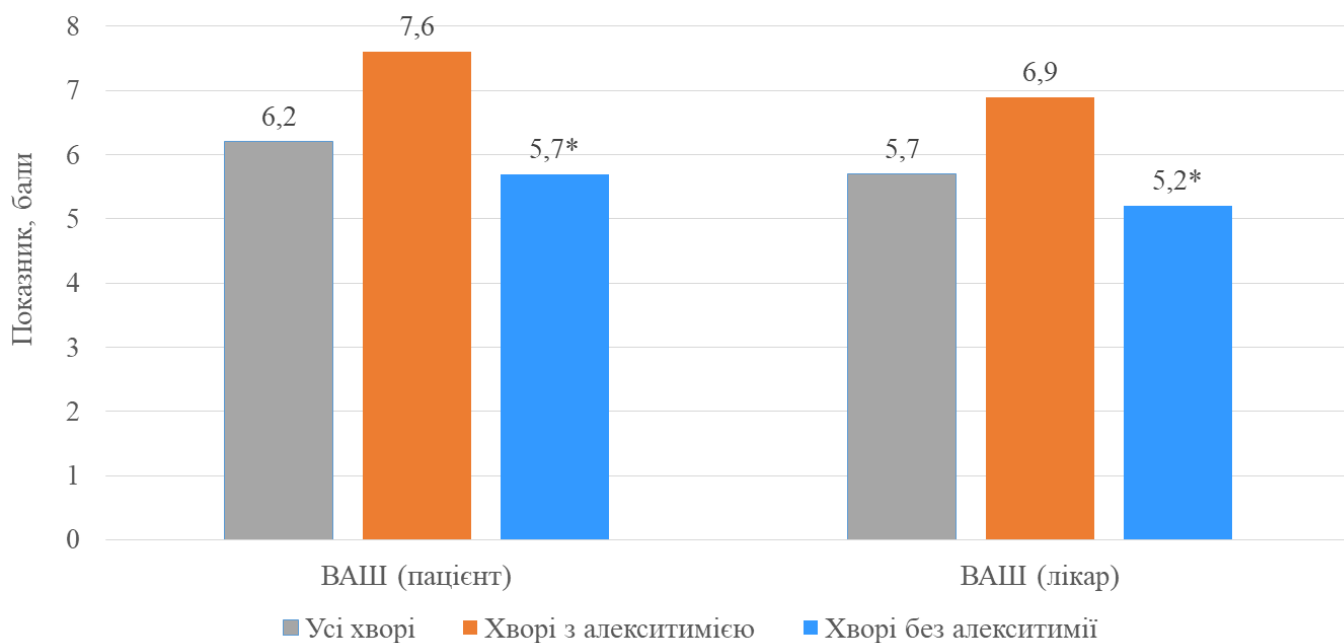


Рис. 4.7. Показники загальної оцінки здоров'я (ВАШ) за оцінкою пацієнта та лікаря (у балах) у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Таблиця 4.6

Показники за шкалою DRI (бали) у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії

Показники	Показник, М ± СВ, бали			p
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Одягання	21,23±19,33	35,47±17,81	16,57±17,50	<0,001
Прогулянки	19,34±20,67	35,47±23,93	14,06±16,44	<0,001
Піднімання сходами	28,17±23,08	47,64±23,83	21,80±18,98	<0,001
Сидіння	8,34±15,38	18,31±23,18	5,07±9,94	<0,001
Схиляння над умивальником	3,66±11,44	8,39±17,10	2,12±8,40	<0,001
Носіння торбини	30,93±24,54	49,06±24,62	25,00±21,51	<0,001
Застилання ліжка	12,84±18,18	18,78±17,31	10,89±18,10	<0,001
Біг	57,86±27,99	72,19±26,71	53,17±26,89	<0,001
Легка праця	29,66±18,63	41,33±20,88	25,84±16,19	<0,001
Тяжка праця	45,99±23,64	59,42±22,62	41,59±22,37	<0,001
Піднімання важких предметів	53,01±24,40	69,53±22,24	47,60±22,66	<0,001
Фізичні вправи	62,60±27,05	78,25±23,18	57,48±26,34	<0,001
Показник DRI	31,14±17,06	44,50±16,85	26,77±14,76	<0,001

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Так, загалом у всіх обстежених хворих на РА середній показник одягання склав $21,23 \pm 19,33$ балів, при цьому у хворих з алекситимією значення показника було значуще вищим у порівнянні з хворими без алекситимії: $35,47 \pm 17,81$ балів проти $16,57 \pm 17,5$ балів ($p < 0,001$); прогулянок – відповідно $19,34 \pm 20,67$ балів, $35,47 \pm 23,93$ балів і $14,06 \pm 16,44$ балів ($p < 0,001$); піднімання сходами – відповідно $28,17 \pm 23,08$ балів, $47,64 \pm 23,83$ балів і $21,8 \pm 18,98$ балів ($p < 0,001$); сидіння – відповідно $8,34 \pm 15,38$ балів, $18,31 \pm 23,18$ балів і $5,07 \pm 9,94$ балів ($p < 0,001$) (рис. 4.8).

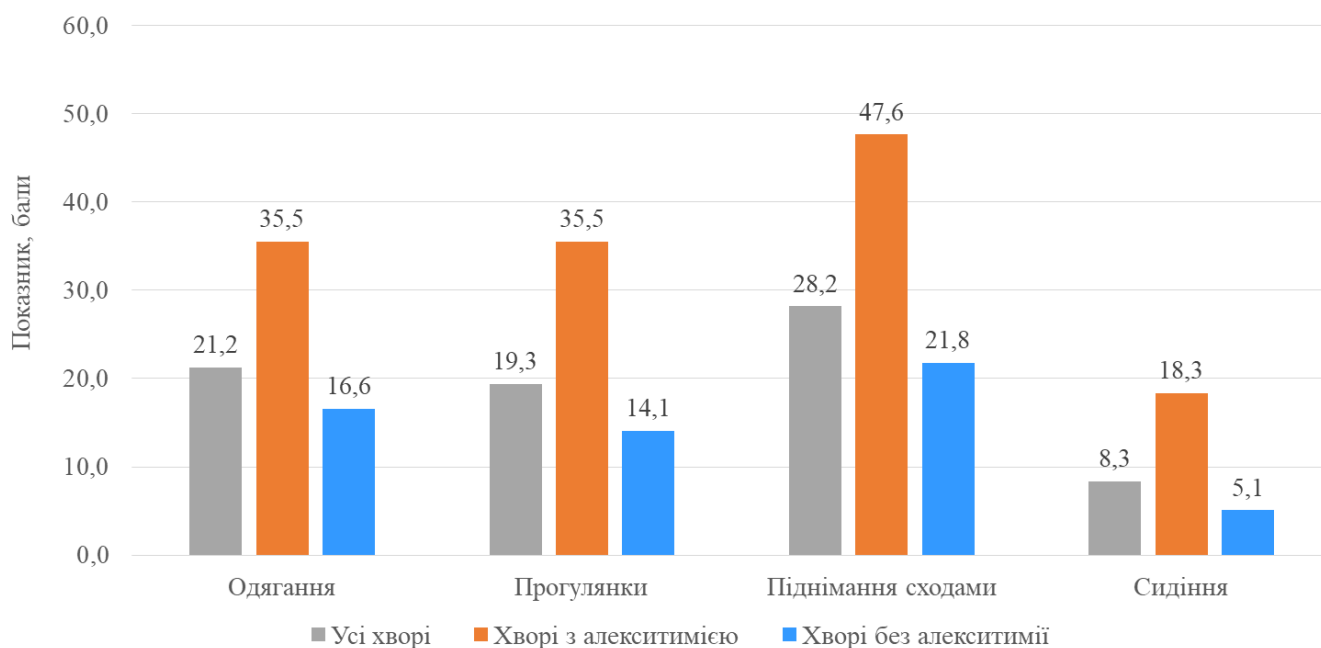


Рис. 4.8. Показники шкали DRI (у балах) у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Аналогічно, показник схилення над умивальником у всіх обстежених хворих склав $3,66 \pm 11,44$ балів; у хворих з алекситимією $8,39 \pm 17,10$ балів, у хворих без алекситимії – $2,12 \pm 8,40$ балів ($p < 0,001$); носіння торбини – відповідно $30,93 \pm 24,54$ балів, $49,06 \pm 24,62$ балів і $25 \pm 21,51$ балів ($p < 0,001$), застилання ліжка – відповідно $12,84 \pm 18,18$ балів, $18,78 \pm 17,31$ балів і $10,89 \pm 18,10$ балів ($p < 0,001$); бігу – відповідно $57,86 \pm 27,99$ балів, $72,19 \pm 26,71$ балів та $53,17 \pm 26,89$ балів ($p < 0,001$) (рис. 4.9).

Також у хворих з алекситимією були виявлені значно гірші показники виконання легкої і важкої праці, піднімання важких предметів та фізичних вправ. Так, показник легкої праці у всіх обстежених пацієнтів склав $29,66 \pm 18,63$ балів, у хворих

з алекситимією – $41,33 \pm 20,88$ балів, у хворих без алекситимії – $25,84 \pm 16,19$ балів ($p < 0,0001$); тяжкої праці – відповідно $45,99 \pm 23,64$ балів, $59,42 \pm 22,62$ балів і $41,59 \pm 22,37$ балів ($p < 0,0001$); піднімання важких предметів – відповідно $53,01 \pm 24,40$ балів, $69,53 \pm 22,24$ балів і $47,6 \pm 22,66$ балів ($p < 0,001$); фізичних вправ – відповідно $62,60 \pm 27,05$ балів, $78,25 \pm 23,18$ балів і $57,48 \pm 26,34$ балів ($p < 0,001$) (рис. 4.10).

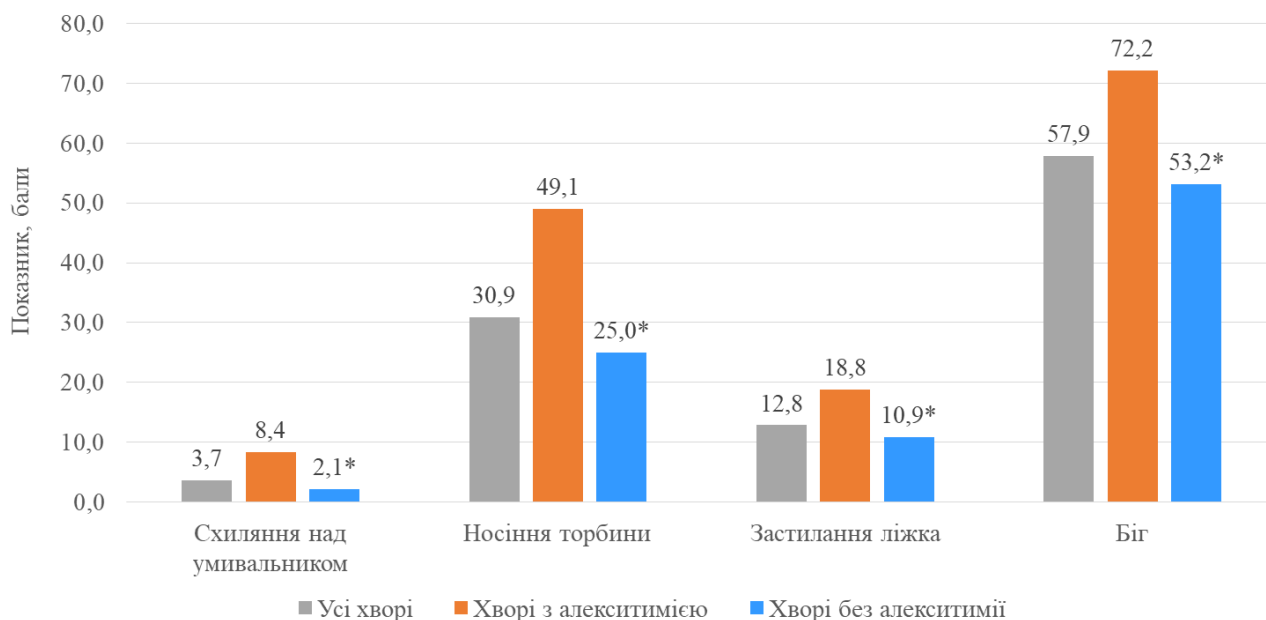


Рис. 4.9. Показники шкали DRI (у балах) у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

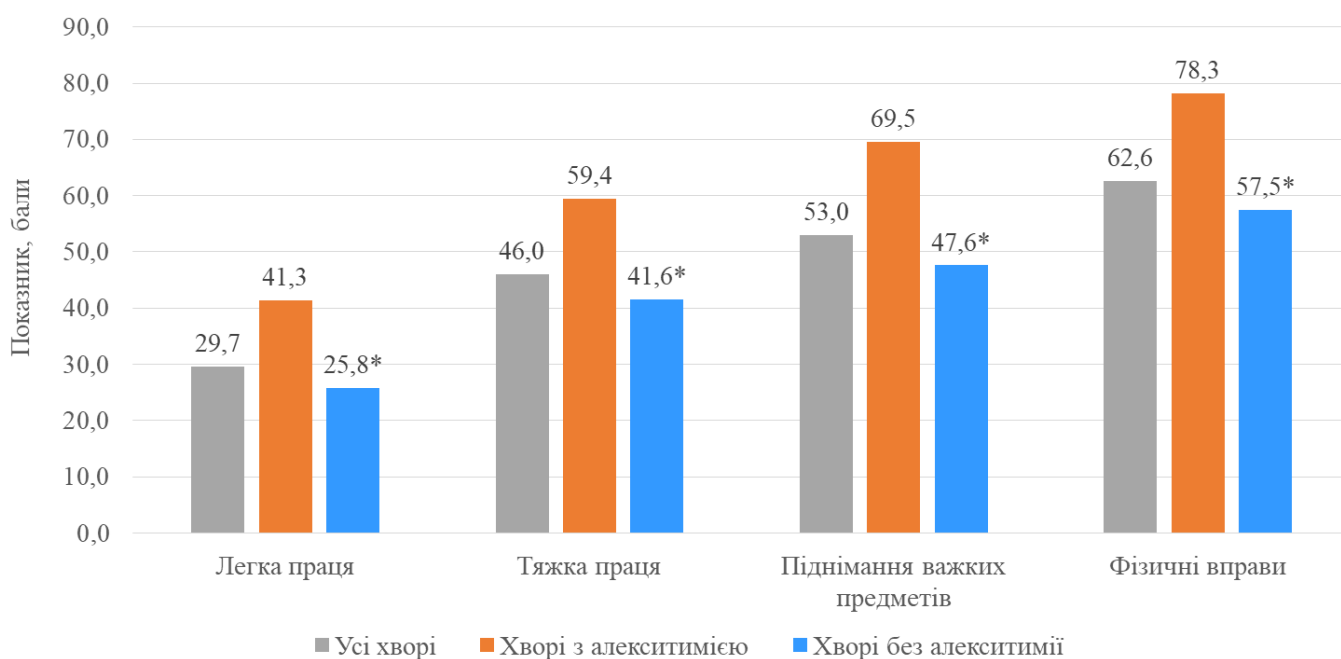


Рис. 4.10. Показники шкали DRI (у балах) у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Загальний показник за DRI у всіх пацієнтів склав $31,14 \pm 17,06$ балів, при цьому у хворих з алекситимією він був значуще ($p < 0,001$) вищим: $44,5 \pm 16,85$ балів проти $26,77 \pm 14,76$ балів (рис. 4.11).

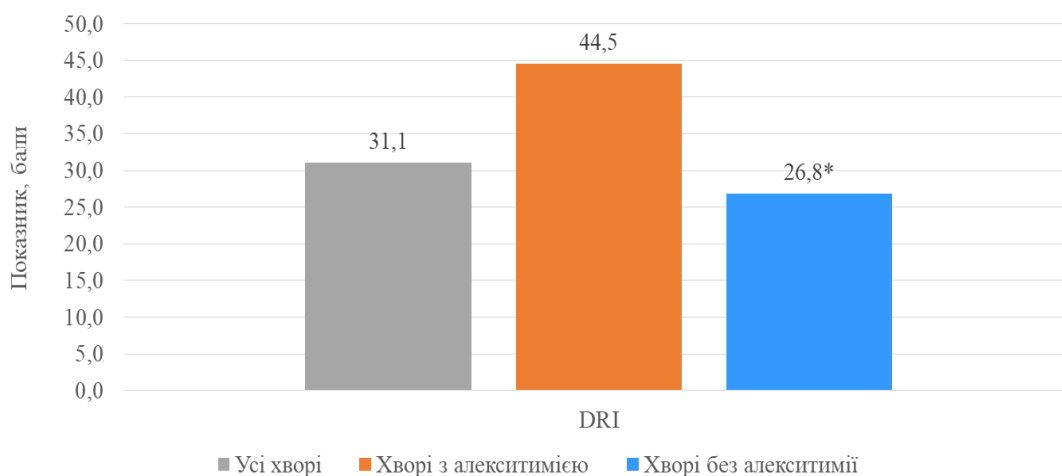


Рис. 4.11. Загальний показник DRI (у балах) у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Алекситимія виступає також предиктором втрати працездатності, розрахованим стосовно загального показника DRI. Розрахунки відношення шансів засвідчили, що наявність алекситимії у хворих на РА достовірно підвищує шанси втрати працездатності до рівня 50 за DRI. Алекситимія – предиктор втрати працездатності за DRI: ВШ – 14.98 [95 % ДІ: 4.5 – 50.1] ($p < 0,0001$).

4.3. Кореляційні зв'язки між показниками за Торонтською шкалою алекситимії та клінічними показниками при РА

Нами проведено однофакторний непараметричний кореляційний аналіз зв'язків між показниками Торонтської шкали алекситимії, віком хворих, тривалістю захворювання, антропометричними характеристиками, а також показниками активності процесу, стану здоров'я у хворих на РА. Результати аналізу наведено у табл. 4.7.

Як видно з табл. 4.7, вік не виявив значущих кореляцій з показниками за TAS-20; натомість, тривалість захворювання на РА значуще ($p < 0,01$) прямо корелювала з

показником за Торонтською шкалою алекситимії. Це підтверджує виявлені нами закономірності щодо посилення проявів алекситимії у динаміці захворювання на РА (табл. 4.1). Водночас, слід зауважити, що кількісне значення коефіцієнта рангової кореляції є невисоким, і кореляційний зв'язок між цими факторами може бути оцінений як слабкий, що свідчить про значущий, але другорядний характер впливу тривалості захворювання на алекситимію. Значущі прямі кореляційні зв'язки слабкої сили були виявлені також між тривалістю захворювання і показниками за факторними шкалами TAS-20: труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення.

Таблиця 4.7

Кореляційні зв'язки між показниками алекситимії та іншими чинниками РА

Показник	Труднощі ідентифікації почуттів		Труднощі опису почуттів		Екстернальне мислення		Загальний показник алекситимії	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p	r _s	p
Вік	0,115	0,167	0,118	0,155	0,045	0,586	0,084	0,314
Тривалість захворювання	0,215	0,009	0,182	0,028	0,207	0,012	0,221	0,007
Зріст	0,015	0,857	0,084	0,313	0,028	0,735	0,034	0,687
Вага	0,037	0,661	0,073	0,383	0,075	0,371	0,046	0,585
Показник DAS-28	0,265	0,001	0,284	0,001	0,504	0,000	0,389	0,000
Показник SDAI	0,169	0,041	0,275	0,001	0,482	0,000	0,339	0,000
Показник CDAI	0,141	0,089	0,256	0,002	0,458	0,000	0,311	0,000
Показник ВАШ (оцінка пацієнта)	0,357	0,000	0,352	0,000	0,436	0,000	0,382	0,000
Показник ВАШ (оцінка лікаря)	0,369	0,000	0,337	0,000	0,473	0,000	0,410	0,000
Показник HAQ	0,303	0,000	0,357	0,000	0,427	0,000	0,384	0,000
Показник DRI	0,387	0,000	0,437	0,000	0,565	0,000	0,540	0,000

Антропометричні характеристики пацієнтів не виявили значущих кореляцій з показниками Торонтської шкали алекситимії, що узгоджується з нашими даними щодо відсутності значущих розбіжностей у антропометричних показниках хворих з наявністю та відсутністю алекситимії.

Натомість, показники активності захворювання, стану здоров'я хворих та загальної оцінки здоров'я за ВАШ значуще корелювали з показниками Торонтської шкали алекситимії.

Так, показник активності захворювання за DAS-28 прямо корелював з показником за TAS-20, а також з факторними шкалами труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення. Кореляційний зв'язок помірної сили для загального показника за TAS-20 і показника екстернального мислення, слабкий – для показників труднощів ідентифікації почуттів і труднощів опису почуттів.

Аналогічно, значущі прямі кореляції помірної сили були виявлені для показника активності РА за SDAI і показника екстернального мислення, слабкі кореляції – для показників труднощів ідентифікації почуттів і труднощів опису почуттів.

Показник активності за CDAI значуще прямо корелював із загальним показником TAS-20 (зв'язок помірної сили), з показником екстернального мислення (зв'язок помірної сили) та показником труднощів опису почуттів (зв'язок слабкий).

Загальна оцінка здоров'я також виявила значущі прямі кореляції з показниками Торонтської шкали алекситимії; кореляційний зв'язок із загальним показником TAS-20 і факторними шкалами труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення помірної сили, як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря. Це узгоджується з нашими даними щодо гіршого перебігу захворювання у хворих з алекситимією.

Загальний показник стану здоров'я за HAQ також виявив значущі прямі кореляції із загальним показником TAS-20 і факторними шкалами труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення, що підтверджує гірший стан здоров'я у хворих з наявністю алекситимії.

Показник індексу непрацездатності хворих на РА DRI виявив найбільш тісні прямі кореляції з показниками шкали TAS-20, з усіх проаналізованих показників. Так, значення коефіцієнта рангової кореляції для загального показника TAS-20 склало $r_s=0,540$, для показника факторної шкали труднощів ідентифікації почуттів $r_s=0,387$, факторної шкали труднощів опису почуттів $r_s=0,437$, і факторної шкали екстернального мислення – $r_s=0,540$. Усі зазначені кореляції статистично значущі ($p<0,001$).

Таким чином, наявність алекситимії асоційована з гіршими показниками клінічного перебігу РА, зокрема, з вищою активністю захворювання, гіршою функціональною здатністю пацієнтів та гіршим станом. Алекситимія виступає предиктором високої активності захворювання, швидкого прогресування до важчих рентгенологічних стадій і втрати працездатності.

Висновки до розділу 4.

Поширеність алекситимії у хворих на РА склала 24,6 %; у жінок незначуще більше, ніж у чоловіків: 25,0 % проти 23,3 % ($p > 0,05$).

У хворих з алекситимією тривалість захворювання на РА виявилася значуще більшою: $9,9 \pm 4,8$ років проти $6,6 \pm 4,4$ років у хворих без алекситимії ($p < 0,001$), що може свідчити про формування алекситимічних рис в динаміці захворювання на РА.

Серед пацієнтів з алекситимією значуще переважали хворі з серопозитивним процесом: 80,6 % проти 55,5 % ($p < 0,01$).

Виявлено, що хворим з алекситимією притаманні більш важкі стадії РА: III стадія (41,7 %) і II стадія (38,9 %), тоді як серед хворих без алекситимії переважали хворі з II стадією (46,4 %) і I стадією (40,0 %).

Встановлено, що хворі з алекситимією характеризуються вищими маркерами активності РА: ШОЕ становило $29,47 \pm 14,38$ мм/год проти $20,43 \pm 13,95$ мм/год у хворих без алекситимії ($p < 0,001$), DAS-28 – $6,35 \pm 0,65$ балів проти $5,19 \pm 1,14$ балів ($p < 0,001$), SDAI – $39,14 \pm 8,50$ балів проти $29,06 \pm 11,59$ балів ($p < 0,001$), CDAI – $37,53 \pm 8,75$ балів проти $28,20 \pm 11,47$ балів ($p < 0,001$), загальної оцінки здоров'я за ВАШ за оцінкою пацієнта – $7,64 \pm 0,89$ балів проти $5,70 \pm 1,40$ балів ($p < 0,001$), та лікаря – $6,92 \pm 0,87$ балів проти $5,23 \pm 1,32$ балів ($p < 0,001$), оцінки здоров'я за HAQ: – $1,67 \pm 0,57$ балів проти $0,92 \pm 0,59$ балів ($p < 0,0001$), а також за всіма шкалами індексу непрацездатності DRI, та загального показника DRI: $44,5 \pm 16,85$ балів проти $26,77 \pm 14,76$ балів ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз виявив наявність значущих прямих кореляційних зв'язків помірного і слабого ступеню між показниками Торонтської шкали алекситимії та

тривалістю захворювання на РА, показниками активності захворювання за DAS-28, SDAI і CDAI, загальної оцінки здоров'я за ВАШ з оцінкою пацієнтом і лікарем, загальним показником стану здоров'я за HAQ, а також з індексом непрацездатності хворих на РА DRI.

Розрахунком відношення шансів встановлено, що хворі на РА за наявності алекситимії мають ризик високої активності у 5 разів вищий, а швидкого прогресування до тяжких рентгенологічних стадій та втрати працездатності у 4 та 6 разів, відповідно, вищий ніж хворі на РА без алекситимії.

Одержані дані дозволяють зробити висновок, що наявність алекситимії асоційована з гіршими показниками клінічного перебігу захворювання на РА: з довшою тривалістю і вищою активністю захворювання, гіршою функціональною здатністю пацієнтів та гіршим станом здоров'я. Алекситимія виступає предиктором високої, активності, швидкого прогресування та втрати функціональної здатності у хворих на РА.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (the disability rating index) – індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 2(88). С. 1-4.

2. Шалковський Є.І., Кузьміна Н.В., Остапчук О.І., Станіславчук М.А. Клінічні особливості ревматоїдного артриту за умови коморбідності з алекситимією // Український ревматологічний журнал. 2024. № 2(96). С. 1-6.

3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Визначення рівня втрати працездатності у хворих на РА за опитувальником The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності // Український ревматологічний журнал. 2021. № 3(85). С. 90.

4. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk M.A. Alexithymia in a patient with rheumatoid arthritis: connection with diseases and functional ability // Annals of the rheumatic diseases. The EULAR journal. 2022. 22 (Sup 1). P. 1262.

5. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Поширеність алекситимії у хворих на ревматоїдний артрит // Український Ревматологічний журнал. 2022. № 3(89). С. 12.
6. Shalkovskyi Y.I., Bombela V.O., Stanislavchuk M.A. The Relationship Between The Central Sensitization And Alexithymia In Patients With Rheumatoid Arthritis // PANLAR 2023 – Abstract submission. 2023. P. 88-89.
7. Shalkovskyi Y.I., Shkarivskyi Y.L., Stanislavchuk M.A. Disability in patients with rheumatoid arthritis: relationship with alexithymia. Annals of the rheumatic diseases // The EULAR journal. 2023. 82 (Sup 1). P. 1313.
8. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Стан працездатності хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією, демографічними та хворобоспецифічними показниками // Український ревматологічний журнал. 2023. № 3(93). С. 59-60.
9. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk, M.A. The Relationship Between The Central Sensitization And Alexithymia In Patients With Rheumatoid Arthritis // ABSTRACTS PANLAR. 2024 (vol 5). P. 335.
10. Шалковський Є.І., Василець В.В., Шаповал І.І., Клебанська А.О., Станіславчук М. А. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2023. № 1(91). С. 1-7.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ ГЛІАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРА У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З АЛЕКСИТИМІЄЮ

Вивчення вмісту гліального нейротрофічного фактора (GDNF) у крові пацієнтів з різними ревматичними захворюваннями засвідчили складний і поліморфний характер зв'язків між GDNF та клініко-феноменологічними особливостями і особливостями психоемоційного реагування. Більшість досліджень довели важливу роль GDNF у регуляції різних видів болю, а також визначили можливість використання GDNF для зменшення інтенсивності больового синдрому. Проте дані щодо зв'язку GDNF з патогенетичними, біохімічними та клінічними чинниками при різних захворюваннях істотно різняться. Суперечливість цих даних пов'язана з надзвичайно складними закономірностями метаболізму та зв'язків GDNF в організмі, а також ймовірними порушеннями цих зв'язків під впливом захворювання. У цих умовах пріоритетного значення набуває пошук і аналіз максимальної кількості актуальних чинників, що можуть справляти вплив на продукцію і метаболізм GDNF, а також комплексна оцінка зв'язків рівня GDNF та різних патогенетичних і клінічних факторів. Окрім впливу на клінічні прояви і виразність больового синдрому, GDNF відіграє важливу роль у регуляції психоемоційного стану та особливостях психоемоційного реагування при різних захворюваннях, однак, дослідження у цій сфері наразі є вельми нечисленними, а при РА подібні дослідження взагалі не проводилися. Встановлення закономірностей зв'язків GDNF з клінічними проявами та активністю РА має важливе теоретичне і практичне значення для розуміння патогенетичних механізмів РА та розробки патогенетично обґрунтованих лікувально-реабілітаційних заходів. Вивчення зв'язку рівнів GDNF з алекситимією дає важливу інформацію щодо біохімічного підґрунтя психологічних реакцій і станів, що є необхідною передумовою для розробки сучасних підходів до ефективною корекції несприятливих змін у психоемоційній сфері хворих, і може бути підґрунтям для

розробки нових підходів до лікування, і сприятиме покращенню якості життя і соціального функціонування пацієнтів.

З урахуванням цього, нами було досліджено вміст GDNF у плазмі крові пацієнтів з РА залежно від наявності алекситимії, а також вивчено зв'язки між рівнем GDNF та клініко-феноменологічними особливостями захворювання.

5.1. Вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА: зв'язок з алекситимією

При дослідженні рівнів GDNF у плазмі крові у хворих на РА було виявлено, що вміст GDNF в середньому по групі становив $3,73 \pm 2,59$ пг/мл (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА за наявності та відсутності алекситимії

Показник	Значення показника, $M \pm CB$, пг/мл			p
	Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52	
Вміст GDNF	$3,73 \pm 2,59$	$4,08 \pm 2,87$	$3,48 \pm 2,37$	0,295

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

При цьому вміст GDNF у хворих на РА з алекситимією виявився вищим, ніж у хворих без алекситимії: $4,08 \pm 2,87$ пг/мл проти $3,48 \pm 2,37$ пг/мл, однак, розбіжності у показниках були статистично не значущими ($p > 0,05$).

Оцінка зв'язків алекситимії та вмісту GDNF засвідчила їх складний характер.

Так, при аналізі кореляційних зв'язків у всій групі хворих незалежно від наявності алекситимії, між рівнем GDNF та індивідуально-типологічними характеристиками, показниками активності захворювання, функціональної здатності, стану здоров'я та психоемоційної сфери пацієнтів не було виявлено значущих зв'язків, за виключенням слабкої прямої кореляції з показником за когнітивно-афективною субшкалою депресії методики А. Бека (табл. 5.2).

Зовсім іншим виявився характер цих зв'язків у хворих з наявністю алекситимії: з цілою низкою показників виявлено значущі зв'язки (табл. 5.3, рис. 5.1).

Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF та показниками активності захворювання, функціональної здатності, стану здоров'я та психоемоційної сфери у всіх пацієнтів (n=88)

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
1	2	3
Соціально-демографічні показники		
Вік	0,109	0,310
Тривалість захворювання	0,123	0,254
Клінічні показники		
ШОЕ	0,201	0,061
DAS-28	0,206	0,054
SDAI	0,105	0,332
CDAI	0,114	0,291
ВАШ (пацієнт)	0,149	0,166
ВАШ (лікар)	0,175	0,103
HAQ	0,105	0,329
DRI	0,095	0,378
Результати оцінки алекситимії за Торонтською шкалою алекситимії		
Труднощі ідентифікації почуттів	0,123	0,253
Труднощі опису почуттів	0,161	0,134
Екстернальне мислення	0,137	0,204
Показник за TAS-20	0,184	0,086
Виразність депресії за HDRS		
Показник за HDRS	0,199	0,063
Адинамічна депресія	0,152	0,158
Ажитована депресія	0,164	0,126
Депресія зі страхом	0,034	0,756
Недиференційована депресія	0,133	0,218
Виразність тривоги за HARS		
Показник за HARS	0,165	0,124
Психічна тривога	0,139	0,196
Соматична тривога	0,148	0,170
Показники депресії за шкалою А. Бека		
Загальна оцінка за шкалою депресії А. Бека	0,197	0,066
Когнітивно-афективна субшкала	0,211	0,048
Субшкала соматичних проявів депресії	0,148	0,169
Показники якості життя за методикою SF-36		
Фізичне функціонування	-0,151	0,162
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	-0,183	0,089
Інтенсивність болю	-0,086	0,428
Загальний стан здоров'я	-0,191	0,075
Фізичний компонент здоров'я	-0,182	0,090

Продовж. табл. 5.2

1	2	3
Психічне здоров'я	-0,165	0,125
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	-0,100	0,354
Соціальне функціонування	-0,126	0,241
Життєва активність	-0,160	0,137
Психічний компонент здоров'я	-0,163	0,129

Таблиця 5.3

Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF та показниками активності захворювання, функціональної здатності, стану здоров'я та психоемоційної сфери у пацієнтів з алекситимією (n=36)

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	p
1	2	3
Соціально-демографічні показники		
Вік	-0,048	0,782
Тривалість захворювання	-0,071	0,682
Клінічні показники		
ШОЕ	0,324	0,054
DAS-28	0,314	0,062
SDAI	0,192	0,263
CDAI	0,227	0,183
ВАШ (пацієнт)	0,338	0,044
ВАШ (лікар)	0,446	0,006
HAQ	0,247	0,147
DRI	0,235	0,168
Результати оцінки алекситимії за Торонтською шкалою алекситимії		
Труднощі ідентифікації почуттів	0,101	0,558
Труднощі опису почуттів	0,114	0,509
Екстернальне мислення	0,030	0,863
Показник за TAS-20	0,133	0,438
Виразність депресії за HDRS		
Показник за HDRS	0,391	0,018
Адинамічна депресія	0,299	0,076
Ажитована депресія	0,345	0,039
Депресія зі страхом	0,203	0,236
Недиференційована депресія	0,343	0,041
Виразність тривоги за HARS		
Показник за HARS	0,335	0,046
Психічна тривога	0,268	0,115

1	2	3
Соматична тривога	0,369	0,027
Показники депресії за шкалою А. Бека		
Загальна оцінка за шкалою депресії А. Бека	0,331	0,048
Когнітивно-афективна субшкала	0,379	0,023
Субшкала соматичних проявів депресії	0,148	0,389
Показники якості життя за методикою SF-36		
Фізичне функціонування	-0,258	0,128
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	-0,275	0,104
Інтенсивність болю	-0,087	0,614
Загальний стан здоров'я	-0,114	0,506
Фізичний компонент здоров'я	-0,260	0,126
Психічне здоров'я	-0,042	0,809
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	0,090	0,603
Соціальне функціонування	-0,257	0,130
Життєва активність	-0,183	0,287
Психічний компонент здоров'я	-0,208	0,223

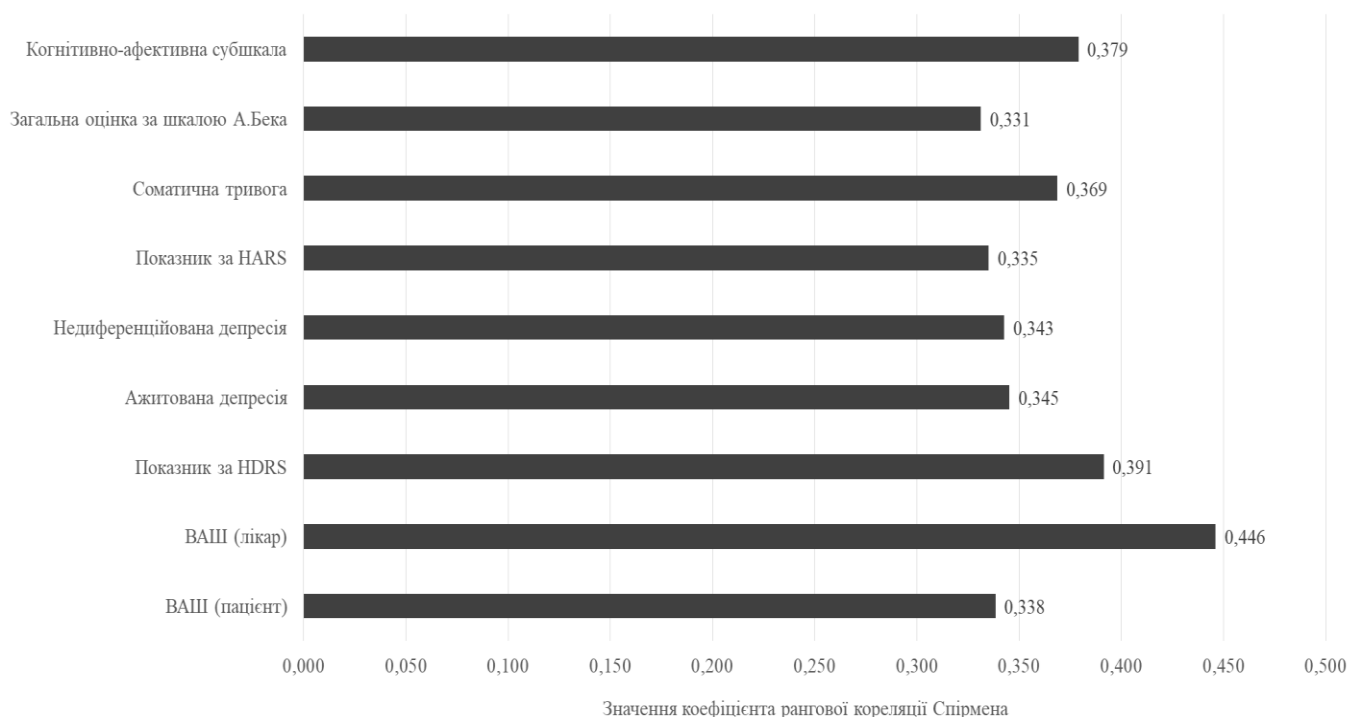


Рис. 5.1. Кореляційні зв'язки між рівнем GDNF і клінічними та психологічними характеристиками (наведено значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти рангової кореляції Спірмена)

Так, значущі ($p < 0,05$) кореляції помірної сили (значення коефіцієнта рангової кореляції від 0,3 до 0,7) були виявлені між рівнем GDNF та стану здоров'я за ВАШ, як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря ($r_s = 0,338$ та $r_s = 0,446$ відповідно), а також для більшості показників стану психічної сфери: показником депресії за HDRS ($r_s = 0,391$), ажитованої депресії ($r_s = 0,345$), недиференційованої депресії ($r_s = 0,343$), показником тривоги за HARS ($r_s = 0,335$), соматичної тривоги ($r_s = 0,369$), загальною оцінкою за шкалою депресії А. Бека ($r_s = 0,331$), показником за когнітивно-афективною субшкалою ($r_s = 0,379$). Високий рівень значущості кореляцій ($p < 0,1$) був виявлений також для показників ШОЕ ($r_s = 0,324$) і DAS-28 ($r_s = 0,314$).

Усі виявлені кореляції прямі: при зростанні вмісту GDNF у плазмі крові хворих на РА з алекситимією показники виразності активності захворювання, стану здоров'я за ВАШ, депресії і тривоги збільшуються. Такі дані не співпадають з результатами більшості досліджень, які виявили асоційованість вищих рівнів GDNF з анальгезивним ефектом, зменшенням активності процесу та нижчими рівнями депресії. Це дає нам підстави припустити, що за наявності алекситимії спотворюються нормальні ефекти GDNF в організмі, і деформуються патопсихологічні механізми психічного реагування. Хворим на РА з алекситимією були притаманні особливі характеристики зв'язків між рівнем GDNF та клінічними і психологічними характеристиками, що зумовлює необхідність врахування фактору алекситимії при вивченні патогенетичних механізмів при РА.

Підтвердженням зазначених висновків є відсутність значущих кореляцій між рівнями GDNF та клінічними, лабораторними та психологічними характеристиками у пацієнтів без ознак алекситимії; причому з окремими показниками активності РА та психоемоційної сфери намічалася тенденція до зворотного характеру зв'язку (табл. 5.4).

Таким чином, наявність алекситимії є важливим фактором, що впливає на реалізацію фізіологічних ефектів GDNF у хворих на РА. За наявності алекситимії зростання рівня GDNF асоціювалось з вищою активністю захворювання та поглибленням депресії і тривоги.

Кореляційні зв'язки між вмістом GDNF та показниками активності захворювання, функціональної здатності, стану здоров'я та психоемоційної сфери у пацієнтів без алекситимії (n=52)

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена	р
1	2	3
Соціально-демографічні показники		
Вік	0,208	0,139
Тривалість захворювання	0,209	0,136
Клінічні показники		
ШОЕ	0,146	0,303
DAS-28	0,067	0,639
SDAI	-0,057	0,690
CDAI	-0,060	0,673
ВАШ (пацієнт)	0,012	0,935
ВАШ (лікар)	-0,031	0,826
HAQ	0,016	0,912
DRI	-0,044	0,758
Результати оцінки алекситимії за Торонтською шкалою алекситимії		
Труднощі ідентифікації почуттів	0,027	0,851
Труднощі опису почуттів	0,124	0,382
Екстернальне мислення	0,069	0,628
Показник за TAS-20	0,177	0,210
Виразність депресії за HDRS		
Показник за HDRS	0,081	0,568
Адинамічна депресія	0,032	0,820
Ажитована депресія	0,049	0,732
Депресія зі страхом	-0,168	0,234
Недиференційована депресія	-0,079	0,577
Виразність тривоги за HARS		
Показник за HARS	0,028	0,844
Психічна тривога	0,040	0,778
Соматична тривога	-0,005	0,972
Показники депресії за шкалою А. Бека		
Загальна оцінка за шкалою депресії А. Бека	0,094	0,509
Когнітивно-афективна субшкала	0,088	0,537
Субшкала соматичних проявів депресії	0,087	0,540
Показники якості життя за методикою SF-36		
Фізичне функціонування	-0,086	0,544
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	-0,105	0,460
Інтенсивність болю	-0,014	0,923
Загальний стан здоров'я	-0,214	0,127
Фізичний компонент здоров'я	-0,112	0,430

1	2	3
Психічне здоров'я	-0,154	0,277
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	-0,135	0,342
Соціальне функціонування	0,001	0,992
Життєва активність	-0,121	0,395
Психічний компонент здоров'я	-0,120	0,396

5.2. Особливості клініко-феноменологічних характеристик РА у хворих з різними рівнями GDNF

Важливим для розуміння особливостей зв'язку рівнів GDNF та клінічних проявів РА є дані аналізу клініко-феноменологічних характеристик захворювання у пацієнтів з різними рівнями GDNF. Результати такого аналізу мають не лише теоретичне значення для розуміння етіопатогенетичних механізмів і причинно-наслідкових зв'язків у клінічних проявах захворювання, а й виступають підґрунтям для розробки персоналізованих лікувальних та реабілітаційних заходів. З урахуванням цього нами було проаналізовано особливості проявів РА у пацієнтів з різними рівнями GDNF.

За результатами вимірювання рівня GDNF у плазмі крові нами було виділено серед обстежених пацієнтів дві групи. Межовим рівнем при цьому було визначено значення медіани вмісту GDNF у плазмі крові, яка у загальній групі хворих склала 2,96 пг/мл. Відповідно, до першої групи були віднесені пацієнти з рівнем GDNF у плазмі крові до 2,96 пг/мл включно (рівень GDNF нижче медіани), до другої – пацієнти з рівнем GDNF у плазмі крові понад 2,96 пг/мл (рівень GDNF вище медіани). Чисельність пацієнтів в обох групах склала по 44 особи.

При аналізі соціально-демографічних показників, індикаторів активності процесу і стану здоров'я в усіх досліджених пацієнтів значущих відмінностей між групами з вмістом GDNF вище та нижче медіани не було виявлено (табл. 5.5, рис. 5.2 – 5.5).

Соціально-демографічні та клінічні характеристики хворих на РА з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, М ± СВ		p
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=44	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=44	
Соціально-демографічні показники			
Вік	50,41 ± 10,84	51,30 ± 11,01	0,688
Тривалість захворювання	7,75 ± 4,69	8,64 ± 4,39	0,269
Клінічні показники			
ШОЕ	21,11 ± 13,71	25,61 ± 15,02	0,134
DAS-28	5,56 ± 0,94	5,76 ± 1,33	0,096
SDAI	33,11 ± 10,10	34,85 ± 13,34	0,502
CDAI	31,93 ± 9,78	33,93 ± 13,57	0,433
ВАШ (пацієнт)	6,34 ± 1,33	6,70 ± 1,66	0,205
ВАШ (лікар)	5,80 ± 1,17	6,09 ± 1,48	0,207
HAQ	1,15 ± 0,64	1,32 ± 0,73	0,170
DRI	32,70 ± 17,47	35,59 ± 19,43	0,545

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з рівнем GDNF вище медіани та нижче медіани

Найбільш суттєві відмінності були виявлені щодо показника DAS-28, який був вищим у пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани ($p < 0,1$), тоді як для решти показників рівень статистичної значущості розбіжностей не досягав 90 % ($p > 0,1$).

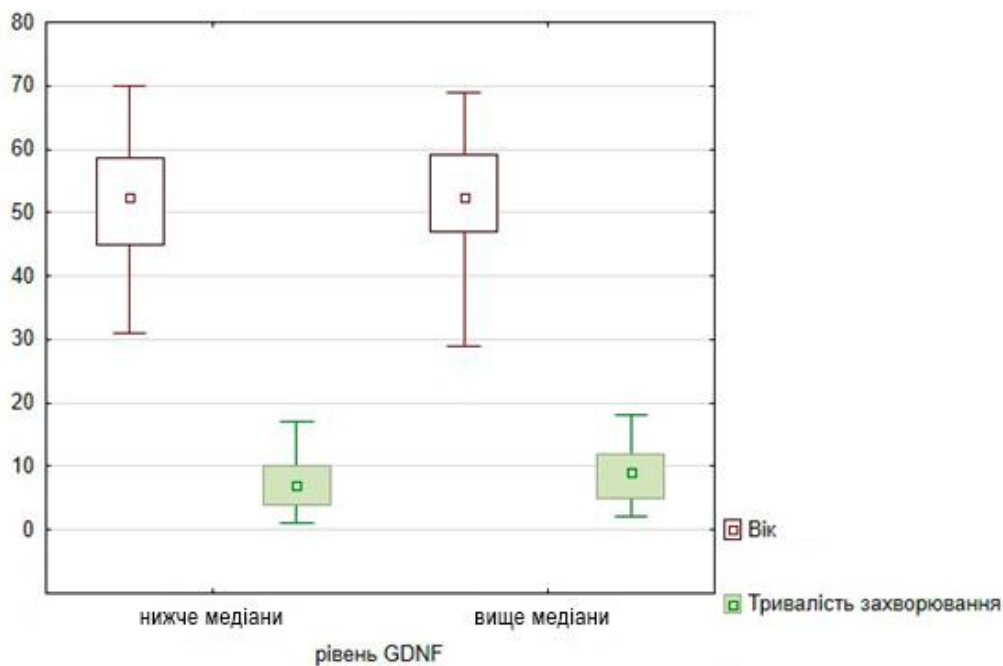


Рис. 5.2. Вік та тривалість захворювання у роках у пацієнтів з різними рівнями GDNF (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

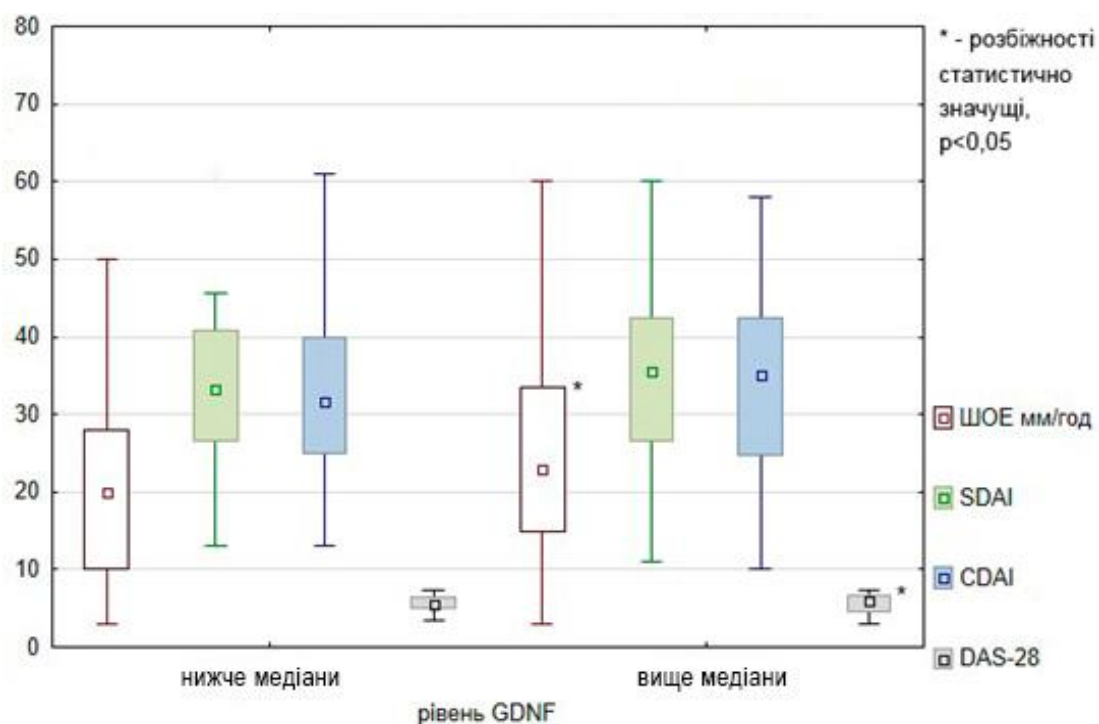


Рис. 5.3. Клінічні показники у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

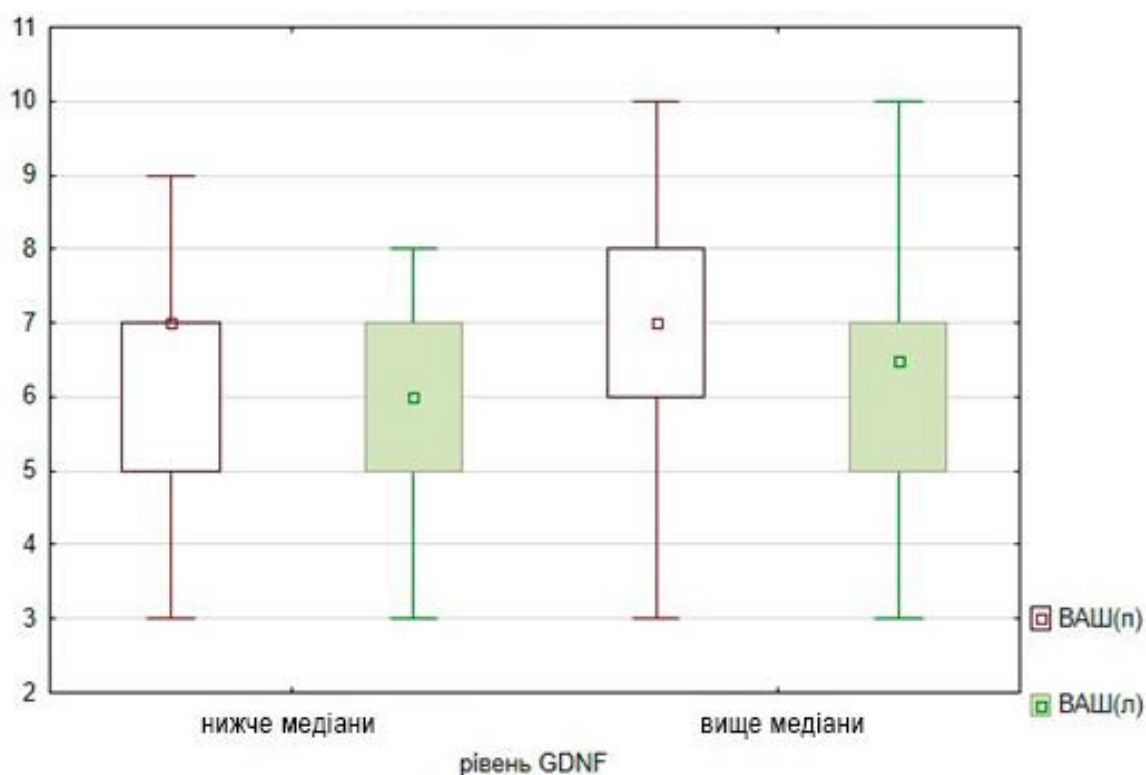


Рис. 5.4. Показники за ВАШ за оцінкою пацієнта і лікаря у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

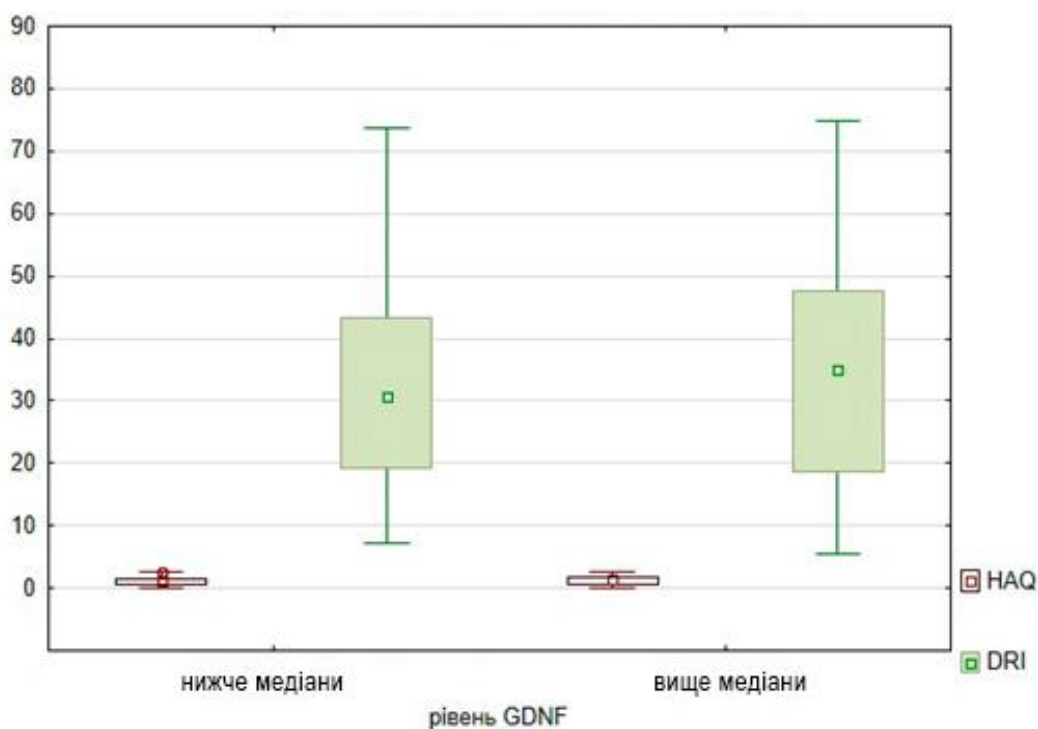


Рис. 5.5. Показники стану здоров'я і працездатності у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Психологічні характеристики пацієнтів виявили більш суттєві відмінності (табл. 5.6, рис. 5.6 – 5.9).

Таблиця 5.6

Показники психоемоційного стану хворих на РА з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, $M \pm CB$		p
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=44	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=44	
1	2	3	4
Результати оцінки алекситимії за Торонтською шкалою алекситимії			
Труднощі ідентифікації почуттів	14,98 ± 5,83	17,09 ± 6,12	0,121
Труднощі опису почуттів	11,34 ± 3,81	12,43 ± 3,64	0,142
Екстернальне мислення	20,57 ± 5,86	22,20 ± 6,20	0,224
Показник за TAS-20	46,89 ± 14,41	51,73 ± 14,79	0,068
Виразність депресії за HDRS			
Показник за HDRS	9,61 ± 7,28	12,80 ± 7,67	0,036
Адинамічна депресія	6,77 ± 5,40	8,68 ± 5,37	0,068
Ажитована депресія	4,43 ± 3,36	5,89 ± 3,85	0,083
Депресія зі страхом	4,07 ± 3,79	4,73 ± 4,21	0,671

1	2	3	4
Недиференційована депресія	2,18 ± 1,94	2,89 ± 2,44	0,206
Виразність тривоги за HARS			
Показник за HARS	16,52 ± 7,26	18,50 ± 6,68	0,106
Психічна тривога	8,23 ± 3,80	9,18 ± 3,59	0,180
Соматична тривога	8,30 ± 3,84	9,32 ± 3,44	0,119
Показники депресії за шкалою А. Бека			
Загальна оцінка за шкалою депресії А. Бека	9,11 ± 14,05	14,32 ± 16,72	0,034
Когнітивно-афективна субшкала	6,02 ± 9,20	9,57 ± 11,04	0,059
Субшкала соматичних проявів депресії	3,09 ± 5,10	4,75 ± 6,09	0,050

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани виявлено в цілому вищі показники алекситимії: $51,73 \pm 14,79$ балів проти $46,89 \pm 14,41$ балів ($p < 0,1$). У хворих на РА з рівнем GDNF вище медіани виявлені також дещо вищі показники за окремими субшкалами тесту TAS-20: труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення, хоча розбіжності між групами статистично не значущі ($p > 0,1$).

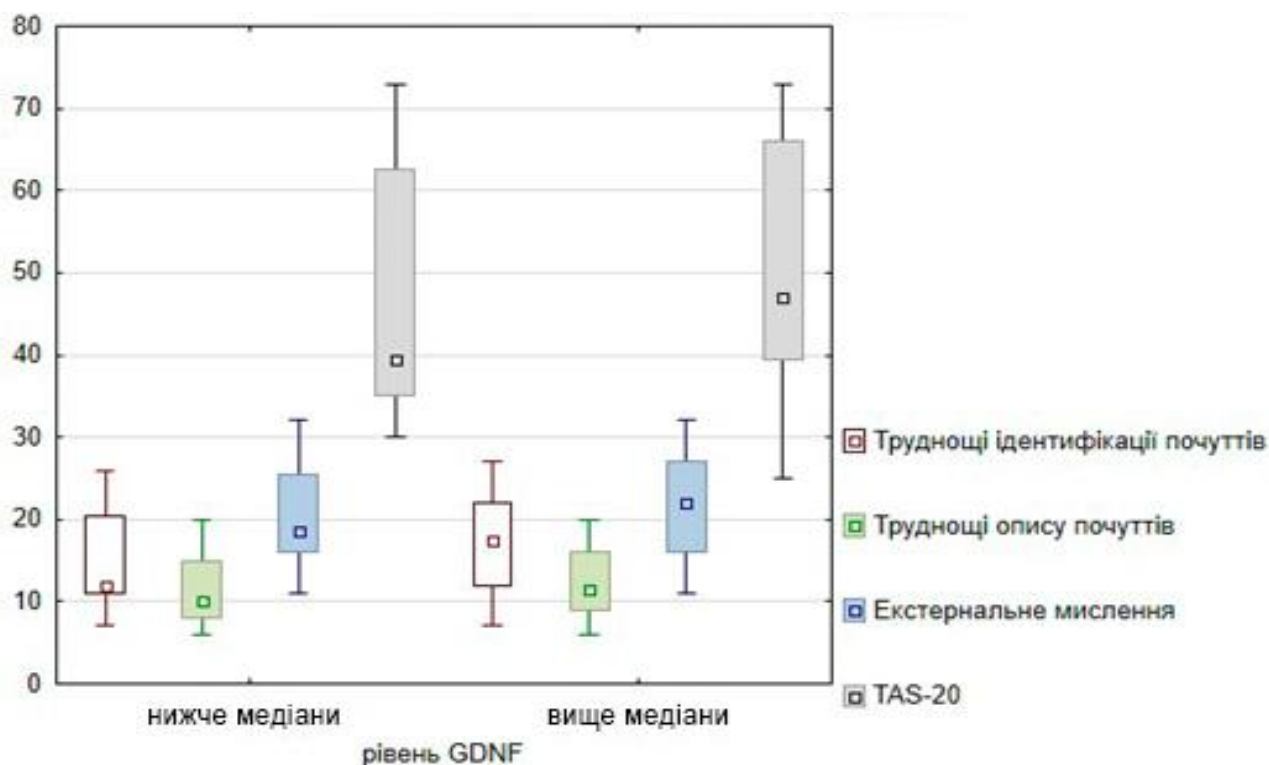


Рис. 5.6. Показники за Торонтською шкалою алекситимії у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

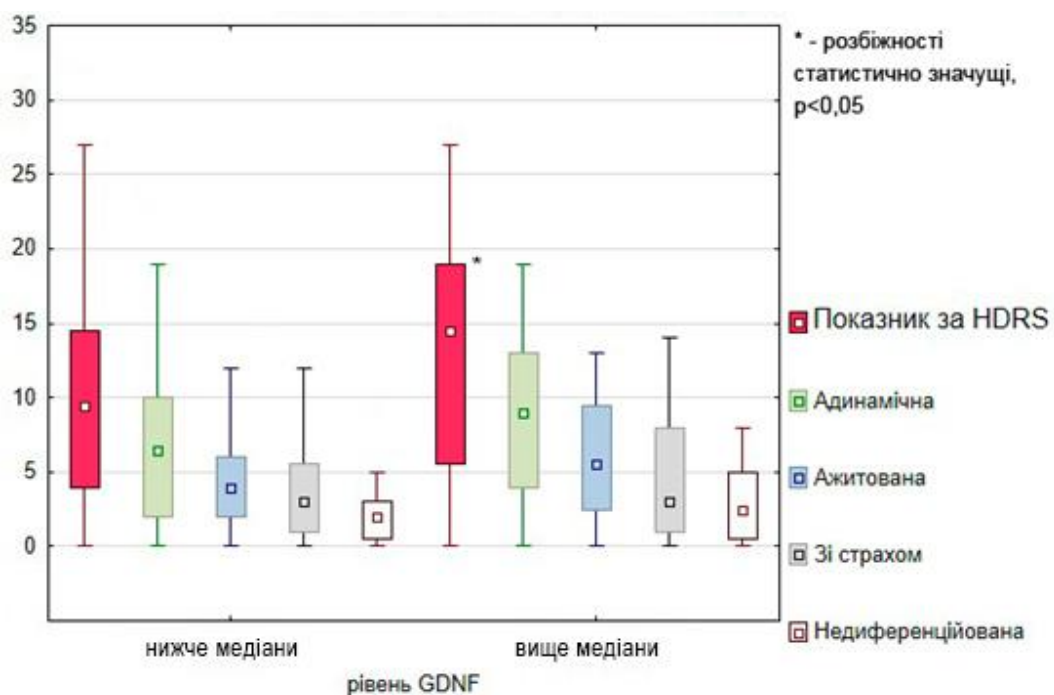


Рис. 5.7. Показники за шкалою депресії М. Hamilton (HDRS) у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

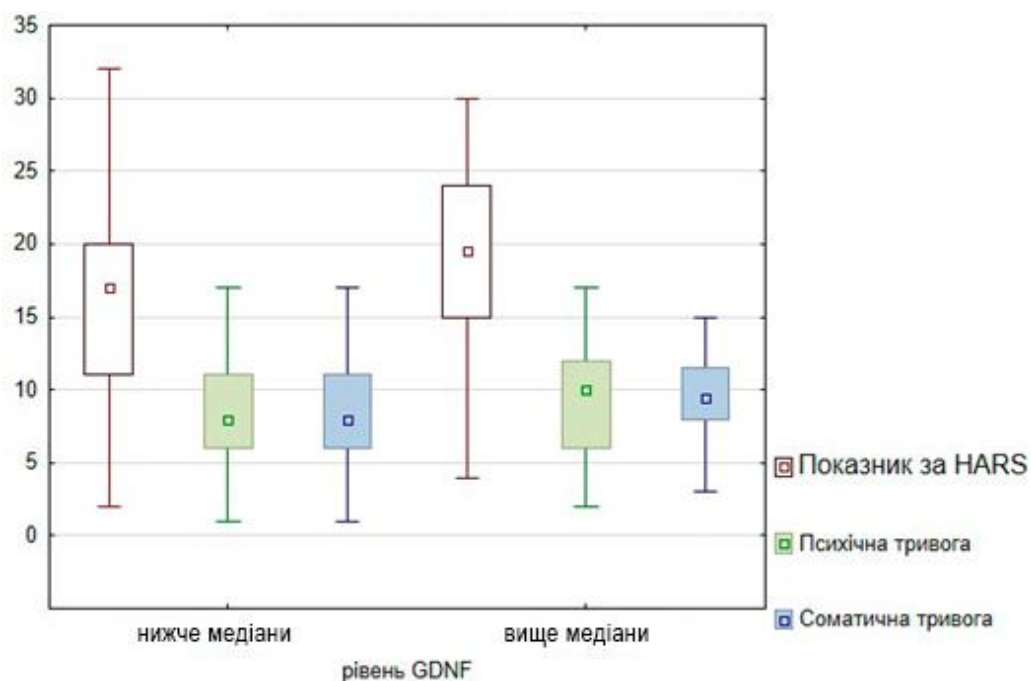


Рис. 5.8. Показники за шкалою тривоги М. Hamilton (HARS) у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани також виявлені значуще вищі рівні депресії: $12,80 \pm 7,67$ балів проти $9,61 \pm 7,28$ балів ($p < 0,05$), і дещо вищі показники адинамічної депресії: $8,68 \pm 5,37$ балів проти $6,77 \pm 5,40$ балів ($p < 0,1$), ажитованої депресії: $5,89 \pm 3,85$ балів проти $4,43 \pm 3,36$ балів ($p < 0,1$), і депресії зі страхом: $4,73 \pm 4,21$ балів проти $4,07 \pm 3,79$ балів ($p < 0,1$).

Аналогічно, у пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани виявлено значуще вищий показник депресії за опитувальником А. Бека: $14,32 \pm 16,72$ балів проти $9,11 \pm 14,05$ балів ($p < 0,05$), а також вищі показники за когнітивно-афективною субшкалою: $9,57 \pm 11,04$ балів проти $6,02 \pm 9,20$ балів ($p < 0,1$) та субшкалою соматичних проявів депресії: $4,75 \pm 6,09$ балів проти $3,09 \pm 5,10$ балів ($p < 0,1$).

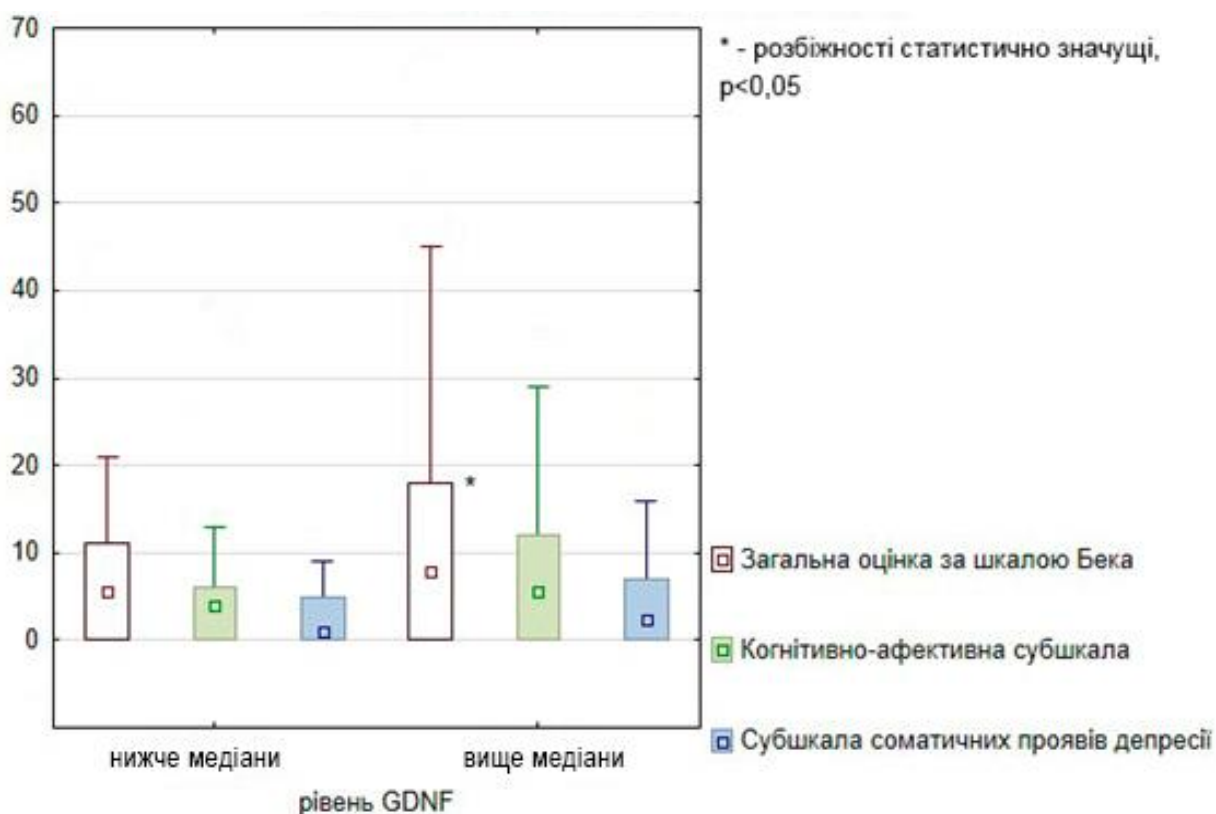


Рис. 5.9. Показники за шкалою депресії А. Бека у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани були виявлені також дещо нижчі показники ЯЖ (табл. 5.7, рис. 5.10, 5.11).

Показники якості життя хворих на РА з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, М ± СВ		р
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=44	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=44	
Фізичне функціонування	58,75 ± 17,39	50,80 ± 19,94	0,076
Рольове функціонування, обумовлене фізич. станом	55,68 ± 26,34	46,02 ± 29,01	0,087
Інтенсивність болю	50,61 ± 21,72	46,14 ± 24,22	0,354
Загальний стан здоров'я	48,64 ± 20,72	40,68 ± 19,58	0,062
Фізичний компонент здоров'я	53,43 ± 19,45	45,93 ± 21,22	0,063
Психічне здоров'я	58,05 ± 19,84	53,09 ± 19,39	0,212
Рольове функціонування, обумовлене емоц. станом	56,82 ± 25,52	48,48 ± 22,13	0,080
Соціальне функціонування	58,24 ± 24,40	51,14 ± 27,73	0,194
Життєва активність	56,82 ± 17,49	50,11 ± 18,19	0,081
Психічний компонент здоров'я	57,50 ± 18,75	50,51 ± 19,62	0,076

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

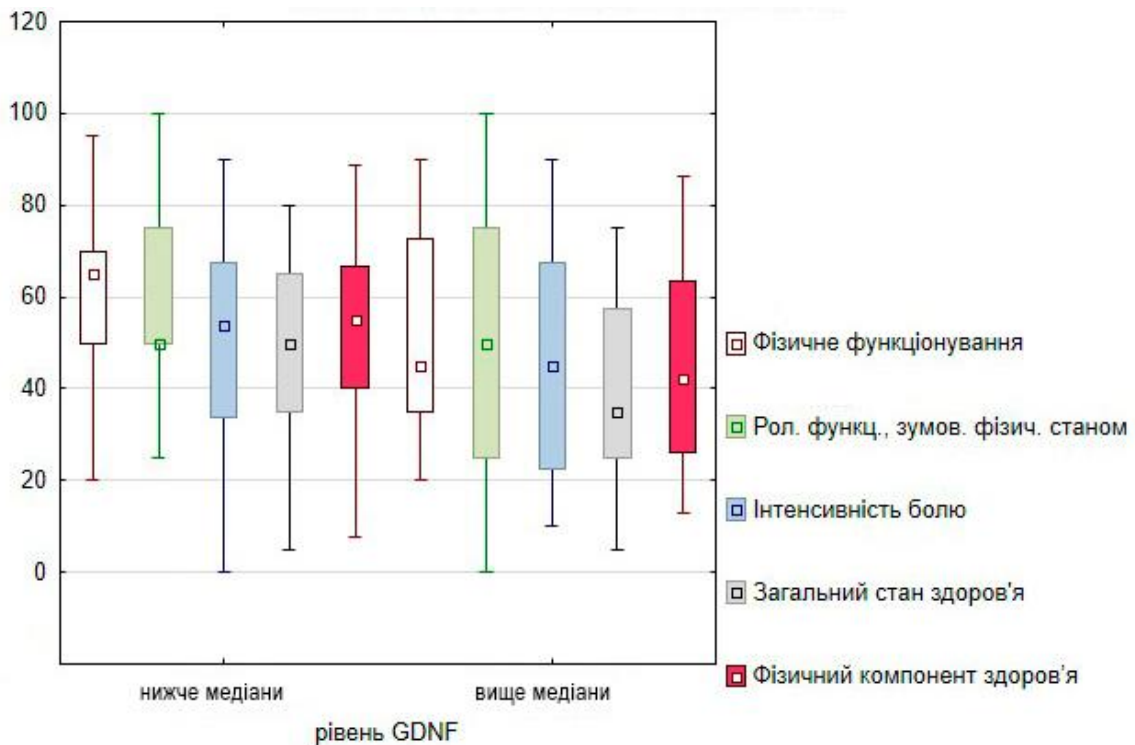


Рис. 5.10. Показники фізичного компоненту якості життя за шкалою SF-36 у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Зокрема, нижчими у них були показники фізичного функціонування: $50,80 \pm 19,94$ балів проти $58,75 \pm 17,39$ балів ($p < 0,1$), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом: $46,02 \pm 29,01$ балів проти $55,68 \pm 26,34$ балів ($p < 0,1$), загального стану здоров'я: $40,68 \pm 19,58$ балів проти $48,64 \pm 20,72$ балів ($p < 0,1$), фізичного компоненту здоров'я: $45,93 \pm 21,22$ балів проти $53,43 \pm 19,45$ балів ($p < 0,1$), рольового функціонування, обумовленого емоційним станом: $48,48 \pm 22,13$ балів проти $56,82 \pm 25,52$ балів ($p < 0,1$), життєвої активності: $50,11 \pm 18,19$ балів проти $56,82 \pm 17,49$ балів ($p < 0,1$), а також психічного компоненту здоров'я: $50,51 \pm 19,62$ балів проти $57,50 \pm 18,75$ балів ($p < 0,1$).

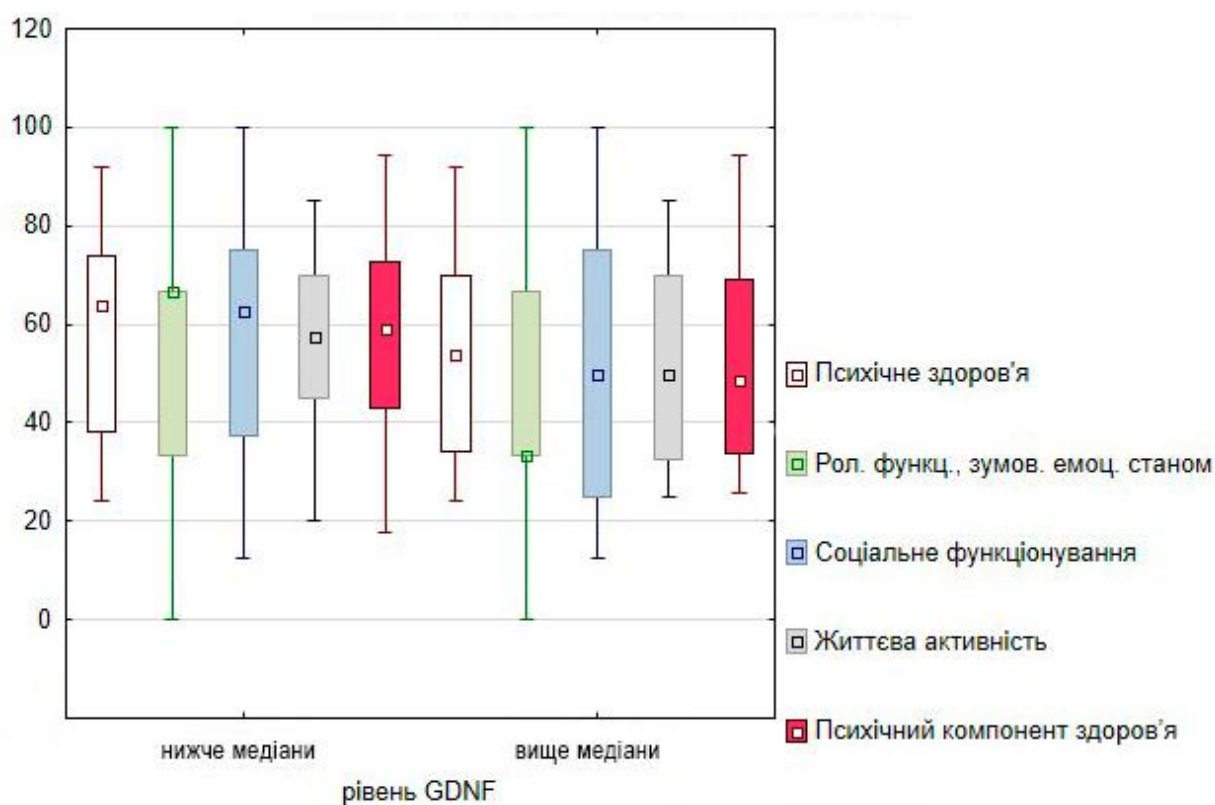


Рис. 5.11. Показники психічного компоненту якості життя за шкалою SF-36 у пацієнтів з різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Вивчення клінічних особливостей, активності процесу, функціональної здатності, стану здоров'я, психоемоційного стану та ЯЖ з урахуванням фактору

алекситимії дозволило встановити, що описані вище закономірності визначаються переважно пацієнтами з наявністю ознак алекситимії.

Так, аналіз клінічних показників та індикаторів активності процесу виявив значущі розбіжності між пацієнтами з алекситимією і різними рівнями GDNF у плазмі крові (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Характеристики хворих на РА з наявністю алекситимії та з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, М ± СВ		р
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=15	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=21	
Соціально-демографічні показники			
Вік	53,00 ± 10,10	53,67 ± 8,74	0,998
Тривалість захворювання	9,73 ± 5,50	10,05 ± 4,41	0,723
Клінічні показники			
ШОЕ	22,73 ± 12,03	34,29 ± 14,22	0,017
DAS-28	6,09 ± 0,55	6,53 ± 0,66	0,017
SDAI	37,98 ± 9,68	39,98 ± 7,70	0,386
CDAI	36,04 ± 10,35	38,60 ± 7,50	0,268
ВАШ (пацієнт)	7,27 ± 0,59	7,90 ± 0,98	0,051
ВАШ (лікар)	6,53 ± 0,83	7,19 ± 0,81	0,020
HAQ	1,51 ± 0,54	1,78 ± 0,58	0,040
DRI	40,31 ± 16,34	47,49 ± 16,95	0,275

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

У хворих на РА з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани виявлено вищі показники ШОЕ: 34,29 ± 14,22 балів проти 22,73 ± 12,03 балів (р<0,05), активності захворювання за DAS-28: 6,53 ± 0,66 балів проти 6,09 ± 0,55 балів (р<0,05), загальної оцінки здоров'я за оцінкою пацієнта: 7,90 ± 0,98 балів проти 7,27 ± 0,59 балів (р<0,1) та за оцінкою лікаря: 7,19 ± 0,81 балів проти 6,53 ± 0,83 балів (р<0,05), а також гірші показники стану здоров'я за шкалою HAQ: 1,78 ± 0,58 балів проти 1,51 ± 0,54 балів (р<0,05) (рис. 5.12 – 5.15).

У хворих на РА з наявністю алекситимії виявлено чіткі розбіжності у виразності депресії і тривоги між пацієнтами з різним рівнем GDNF (табл. 5.9, рис. 5.16 – 5.18).

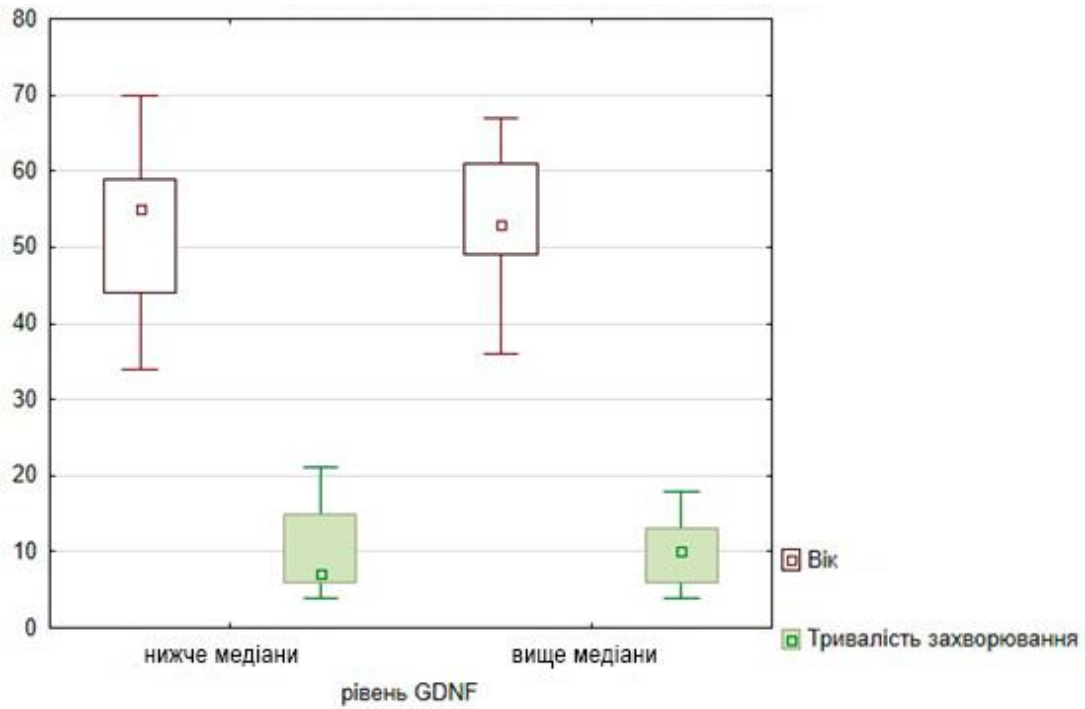


Рис. 5.12. Вік та тривалість захворювання у роках у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

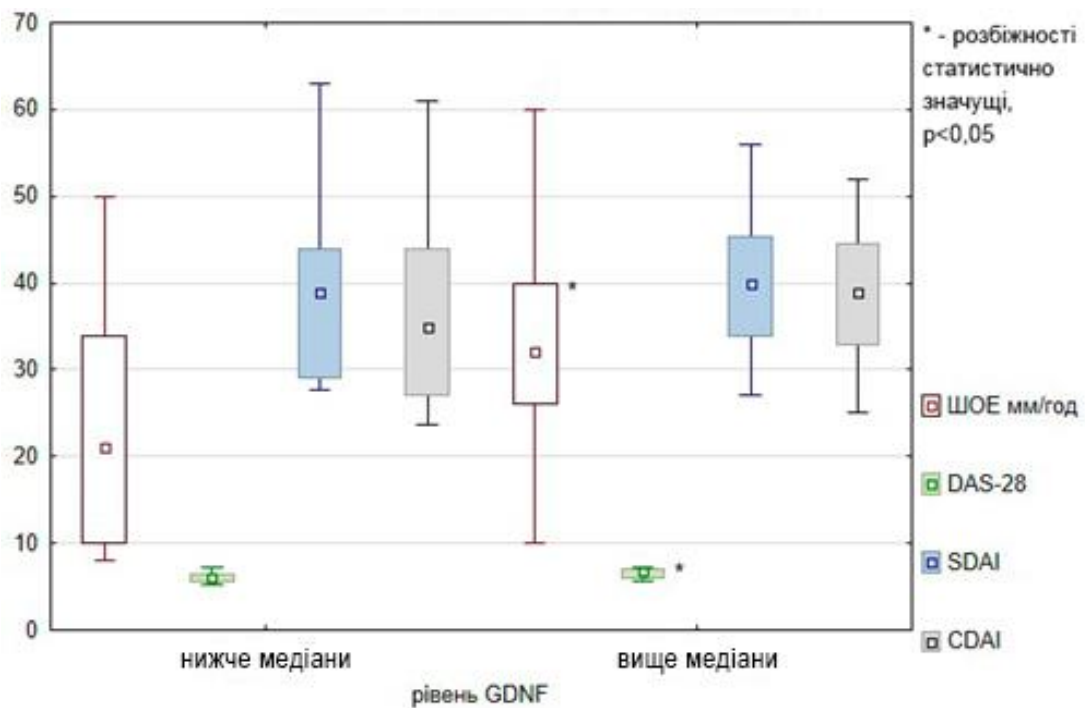


Рис. 5.13. Клінічні показники у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

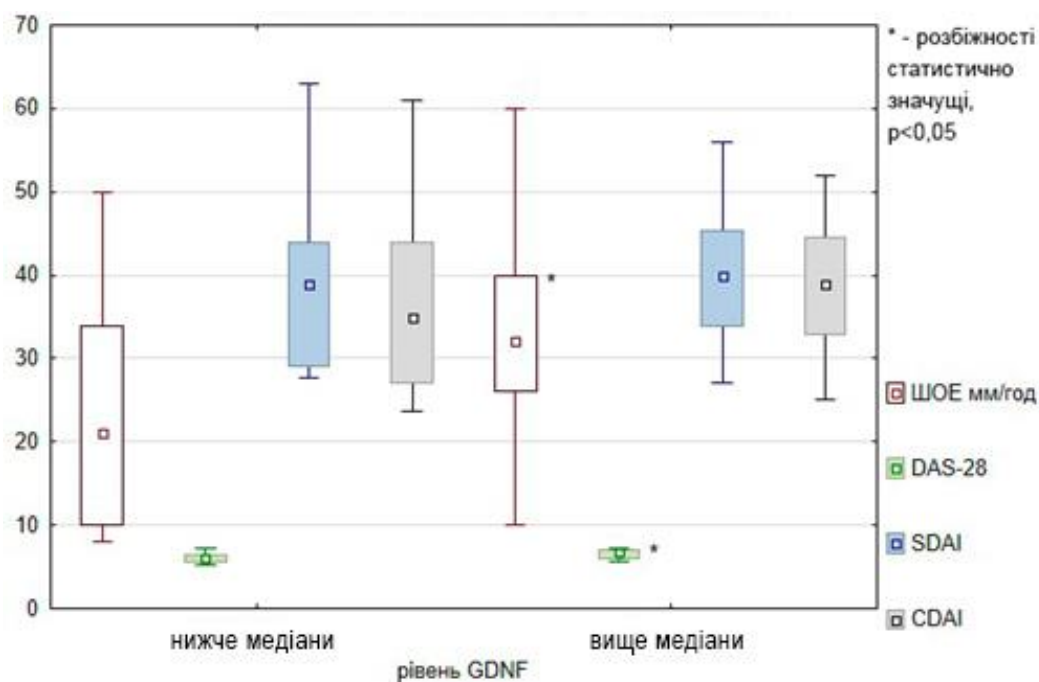


Рис. 5.14. Показники загальної оцінки здоров'я за ВАШ за оцінкою пацієнта і лікаря у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

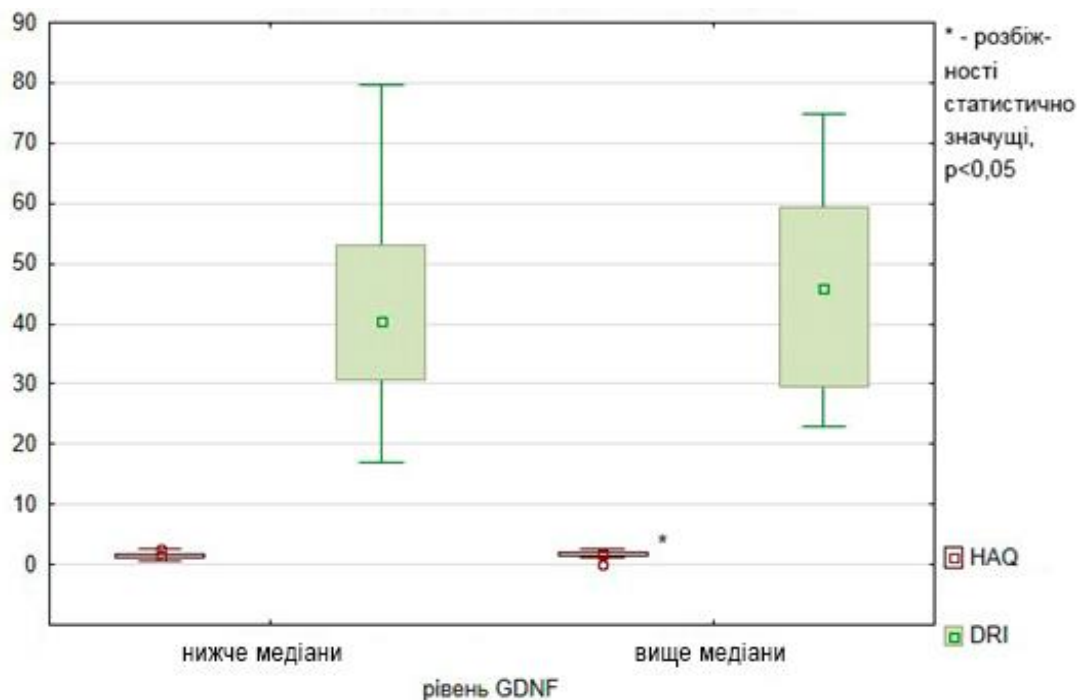


Рис. 5.15. Показники стану здоров'я і працездатності у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Показники психоемоційного стану хворих на РА з алекситимією та з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, М ± СВ		р
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=15	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=21	
Виразність депресії за HDRS			
Показник за HDRS	13,73 ± 6,25	18,86 ± 4,45	0,009
Адинамічна депресія	9,80 ± 4,33	12,81 ± 3,28	0,032
Ажитована депресія	6,33 ± 2,89	8,71 ± 2,76	0,019
Депресія зі страхом	6,20 ± 3,82	7,57 ± 3,99	0,302
Недиференційована депресія	3,33 ± 1,99	4,67 ± 1,91	0,056
Виразність тривоги за HARS			
Показник за HARS	17,80 ± 6,94	21,71 ± 4,44	0,053
Психічна тривога	9,20 ± 3,47	10,76 ± 2,93	0,133
Соматична тривога	8,60 ± 3,74	10,95 ± 1,96	0,031
Показники депресії за шкалою А. Бека			
Загальна оцінка за шкалою депресії А. Бека	12,20 ± 12,17	20,95 ± 15,36	0,017
Когнітивно-афективна субшкала	8,07 ± 8,66	14,24 ± 10,78	0,039
Субшкала соматичних проявів депресії	4,13 ± 4,14	6,71 ± 5,27	0,082

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

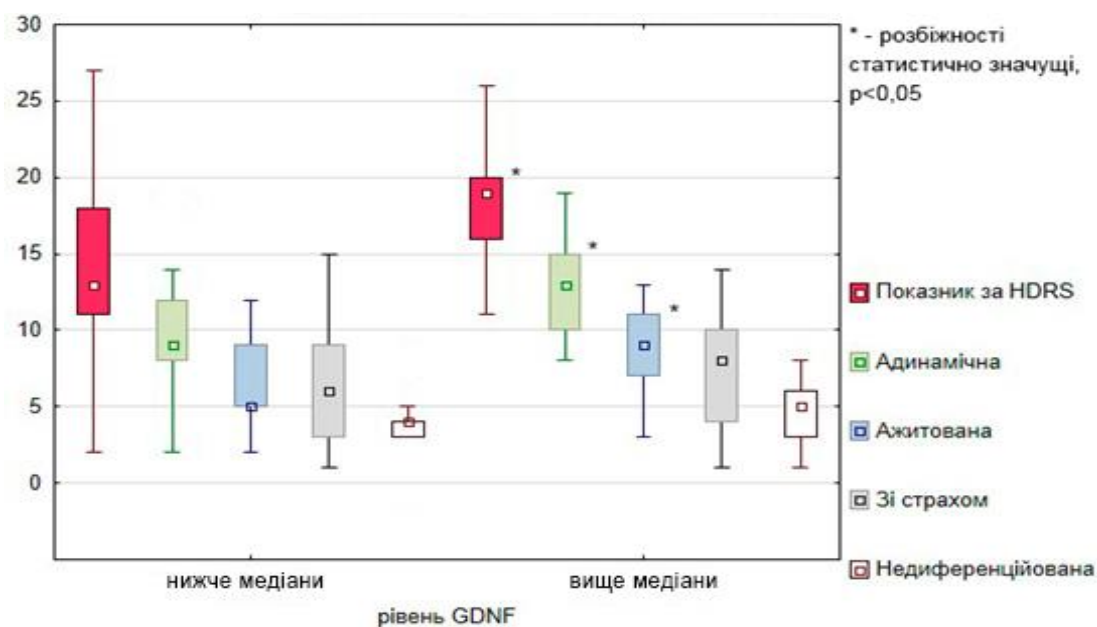


Рис. 5.16. Показники за шкалою депресії М. Hamilton (HDRS) у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

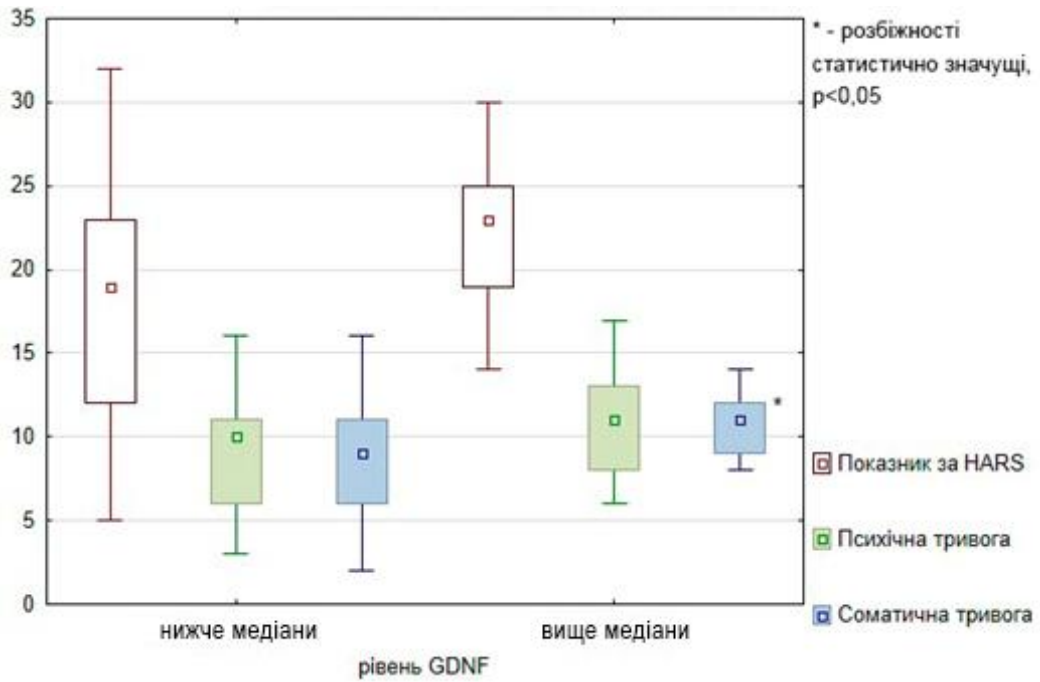


Рис. 5.17. Показники за шкалою тривоги М. Hamilton (HARS) у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

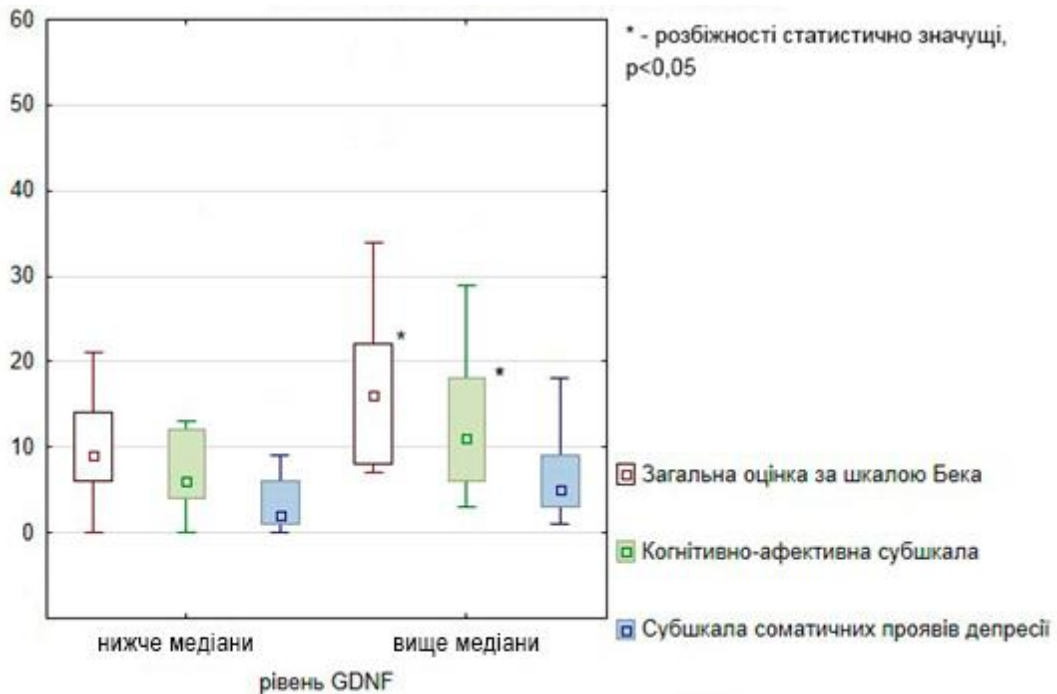


Рис. 5.18. Показники за шкалою депресії А. Бека у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Зокрема, у хворих на РА з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани були виявлені значно вищі показники депресії за шкалою HDRS: $18,86 \pm 4,45$ балів проти $13,73 \pm 6,25$ балів ($p < 0,01$), а також окремих її видів: адинамічної депресії: $12,81 \pm 3,28$ балів проти $9,80 \pm 4,33$ балів ($p < 0,05$), ажитованої депресії: $8,71 \pm 2,76$ балів проти $6,33 \pm 2,89$ балів ($p < 0,1$) та недиференційованої депресії: $4,67 \pm 1,91$ балів проти $3,33 \pm 1,99$ балів ($p < 0,1$). У пацієнтів з алекситимією та рівнем GDNF вище медіани були виявлені також вищі показники тривоги за HARS: $21,71 \pm 4,44$ балів проти $17,80 \pm 6,94$ балів ($p < 0,1$), а також соматичної тривоги – $10,95 \pm 1,96$ балів проти $8,60 \pm 3,74$ балів ($p < 0,05$).

Закономірності щодо вищих рівнів депресії, виявлені за даними оціночних шкал, підтверджуються результатами опитувальника депресії А. Бека. У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани було виявлено значуще вищий показник депресії: $20,95 \pm 15,36$ балів проти $12,20 \pm 12,17$ балів ($p < 0,05$), а також за когнітивно-афективною субшкалою: $14,24 \pm 10,78$ балів проти $8,07 \pm 8,66$ балів ($p < 0,1$) і субшкалою соматичних проявів депресії: $6,71 \pm 5,27$ балів проти $4,13 \pm 4,14$ балів ($p < 0,1$).

Виявлені закономірності підтверджують припущення про викривлення нормальних фізіологічних і психорегуляторних механізмів GDNF у хворих з алекситимією, і наявністю у пацієнтів з алекситимією специфічних зв'язків показників стану психоемоційної сфери та GDNF.

У хворих на РА з ознаками алекситимії виявлено також істотні відмінності у ЯЖ в залежності від рівня GDNF (табл. 5.10, рис. 5.19, 5.20).

Так, у пацієнтів з вмістом GDNF вище медіани були виявлені значуще гірші показники фізичного функціонування: $39,52 \pm 13,78$ балів проти $51,00 \pm 14,90$ балів ($p < 0,05$), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом: $30,95 \pm 20,77$ балів проти $46,67 \pm 24,76$ балів ($p < 0,05$), фізичного компоненту здоров'я: $31,47 \pm 11,44$ балів проти $41,61 \pm 15,88$ балів ($p < 0,05$), соціального функціонування: $26,79 \pm 12,05$ балів проти $35,00 \pm 15,09$ балів ($p < 0,1$), життєвої активності: $34,76 \pm 8,58$ балів проти $41,67 \pm 13,18$ балів ($p < 0,1$), а також психічного компоненту здоров'я: $32,52 \pm 5,46$ балів проти $37,95 \pm 11,50$ балів ($p < 0,1$).

Показники якості життя хворих на РА з алекситимією та з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, М ± СВ		р
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=15	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=21	
Фізичне функціонування	51,00 ± 14,90	39,52 ± 13,78	0,019
Рольове функціонування, обумовлене фізич. станом	46,67 ± 24,76	30,95 ± 20,77	0,041
Інтенсивність болю	35,80 ± 18,65	28,21 ± 14,98	0,160
Загальний стан здоров'я	33,00 ± 17,71	27,14 ± 11,02	0,286
Фізичний компонент здоров'я	41,61 ± 15,88	31,47 ± 11,44	0,028
Психічне здоров'я	37,33 ± 15,32	36,95 ± 10,27	0,672
Рольове функціонування, обумовлене емоц. станом	37,75 ± 24,79	33,30 ± 14,91	0,620
Соціальне функціонування	35,00 ± 15,09	26,79 ± 12,05	0,090
Життєва активність	41,67 ± 13,18	34,76 ± 8,58	0,081
Психічний компонент здоров'я	37,95 ± 11,50	32,52 ± 5,46	0,052

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

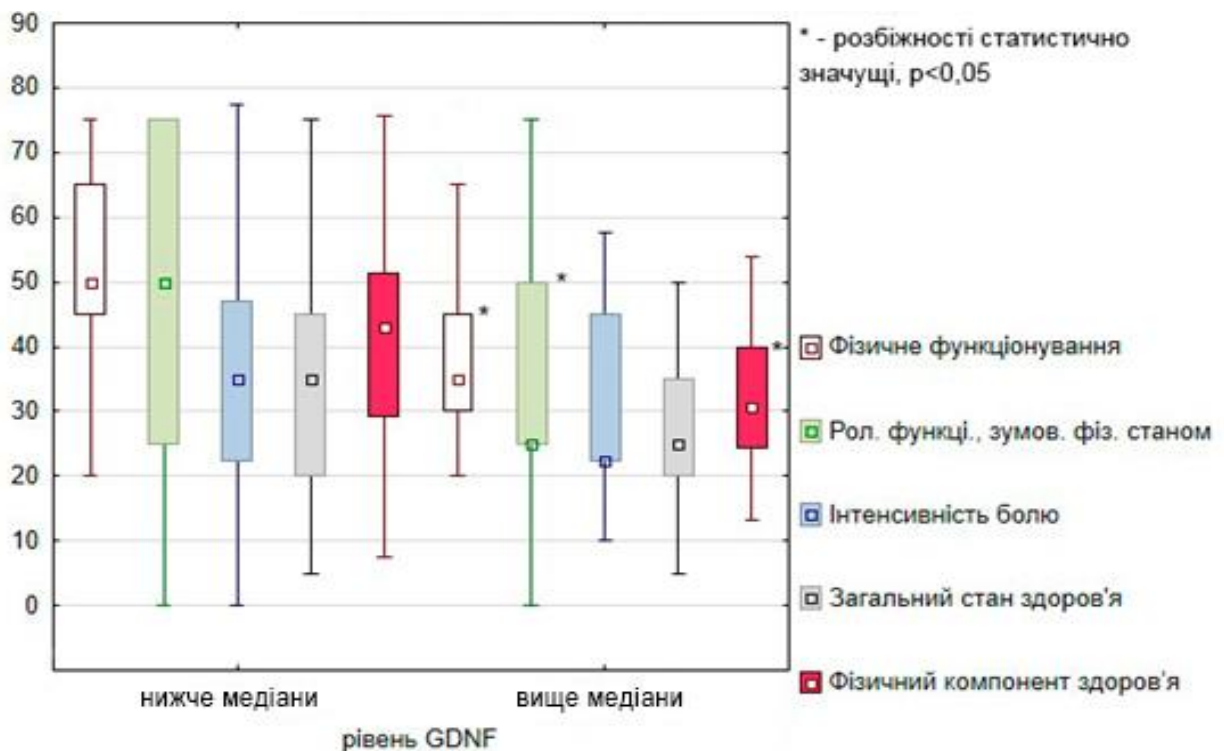


Рис. 5.19. Показники фізичного компоненту якості життя за шкалою SF-36 у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

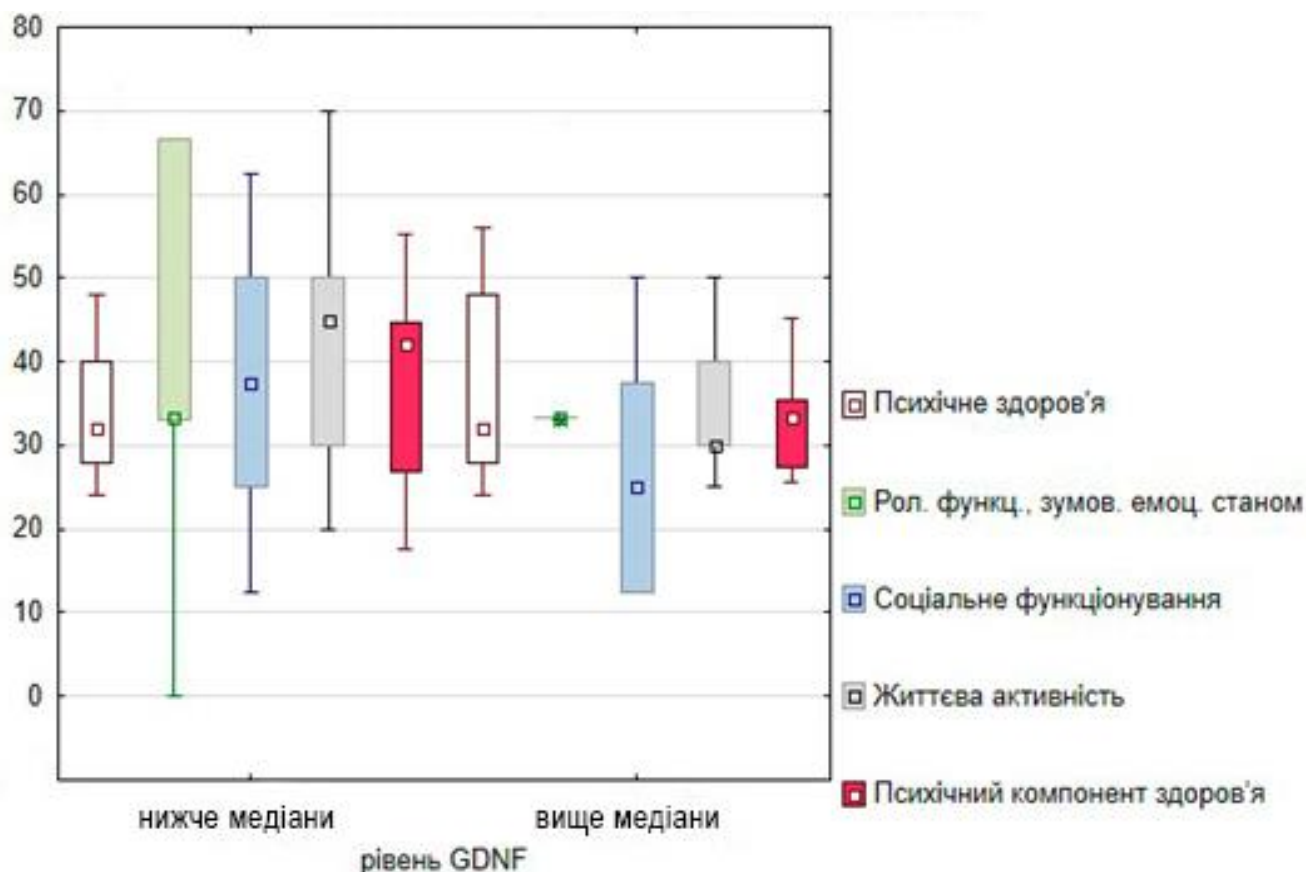


Рис. 5.20. Показники психічного компоненту якості життя за шкалою SF-36 у пацієнтів з алекситимією і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Підтвердженням важливої ролі алекситимії у визначенні специфіки клінічного та психопатологічного реагування у хворих з різними рівнями GDNF є результати аналізу показників клінічної виразності, активності, стану здоров'я, психоемоційної сфери та ЯЖ.

Так, значущих розбіжностей у соціально-демографічних, клінічних характеристиках, показниках активності процесу, функціональної здатності та стану здоров'я між пацієнтами без ознак алекситимії з показниками GDNF нижче і вище медіани не виявлено (табл. 5.11, рис. 5.21 – 5.24).

**Характеристики хворих на РА без алекситимії та з різними рівнями вмісту
GDNF**

Показник	Значення показника, М ± СВ		р
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=29	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=23	
Соціально-демографічні показники			
Вік	49,07 ± 11,14	49,13 ± 12,53	0,818
Тривалість захворювання	6,72 ± 3,93	7,35 ± 4,04	0,566
Клінічні показники			
ШОЕ	20,28 ± 14,63	17,70 ± 10,93	0,747
DAS-28	5,29 ± 0,99	5,06 ± 1,40	0,672
SDAI	30,59 ± 9,51	30,17 ± 15,69	0,489
CDAI	29,81 ± 8,93	29,67 ± 16,40	0,423
ВАШ (пацієнт)	5,86 ± 1,36	5,61 ± 1,37	0,734
ВАШ (лікар)	5,41 ± 1,15	5,09 ± 1,20	0,372
HAQ	0,97 ± 0,62	0,90 ± 0,60	0,746
DRI	28,76 ± 16,98	24,73 ± 14,78	0,444

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

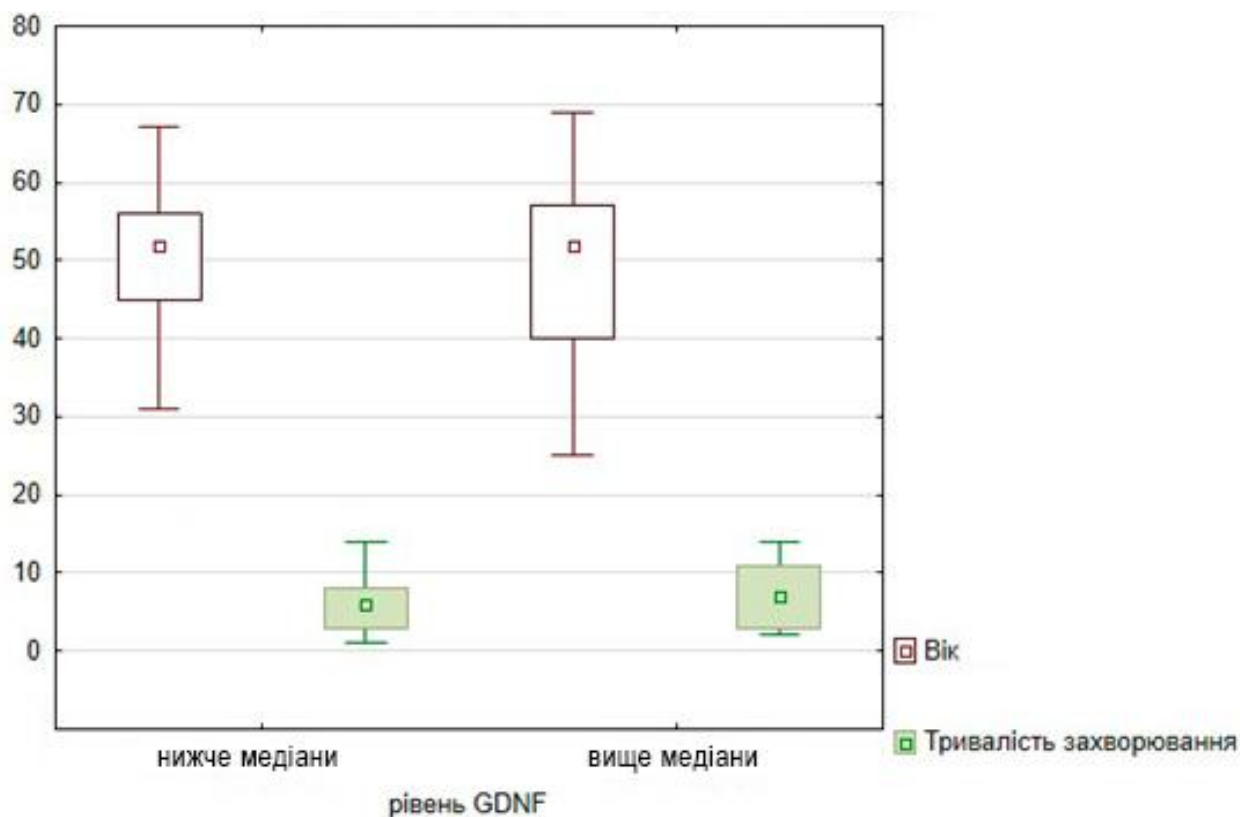


Рис. 5.21. Вік та тривалість захворювання у роках у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

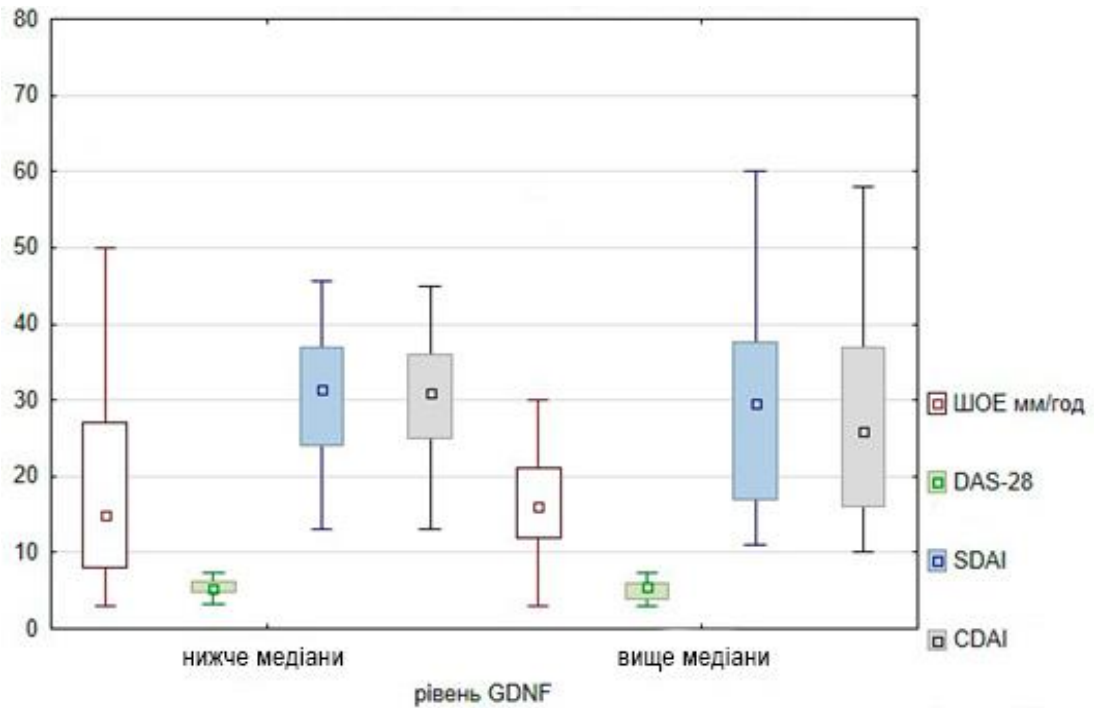


Рис. 5.22. Клінічні показники у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

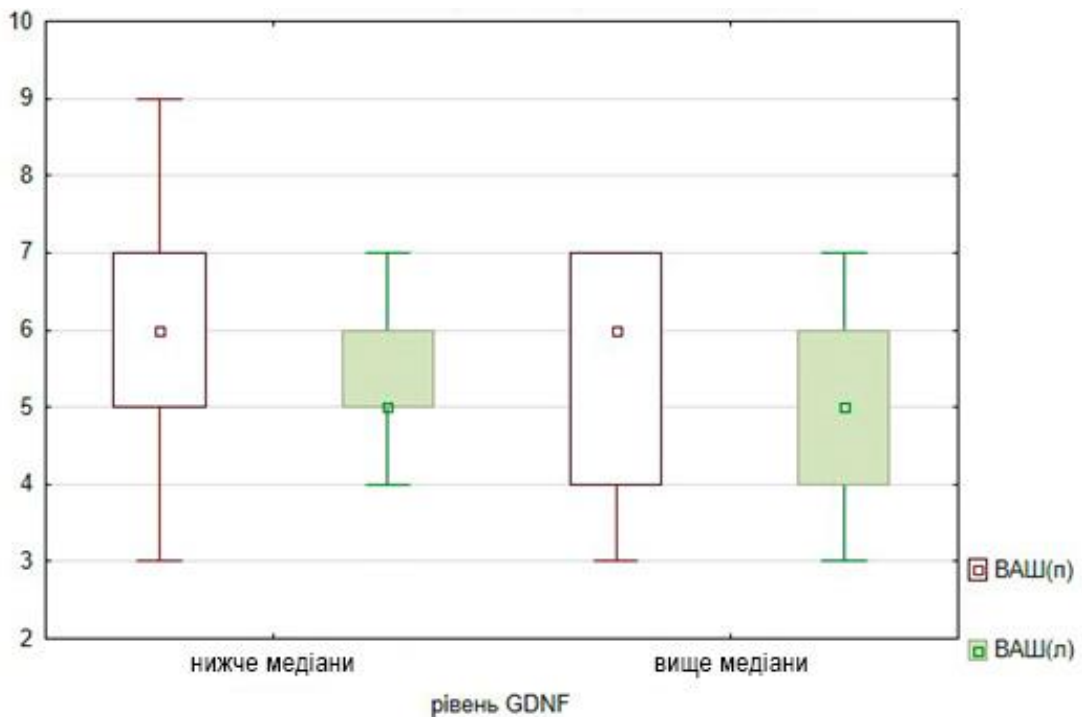


Рис. 5.23. Показники за ВАШ за оцінкою пацієнта і лікаря у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

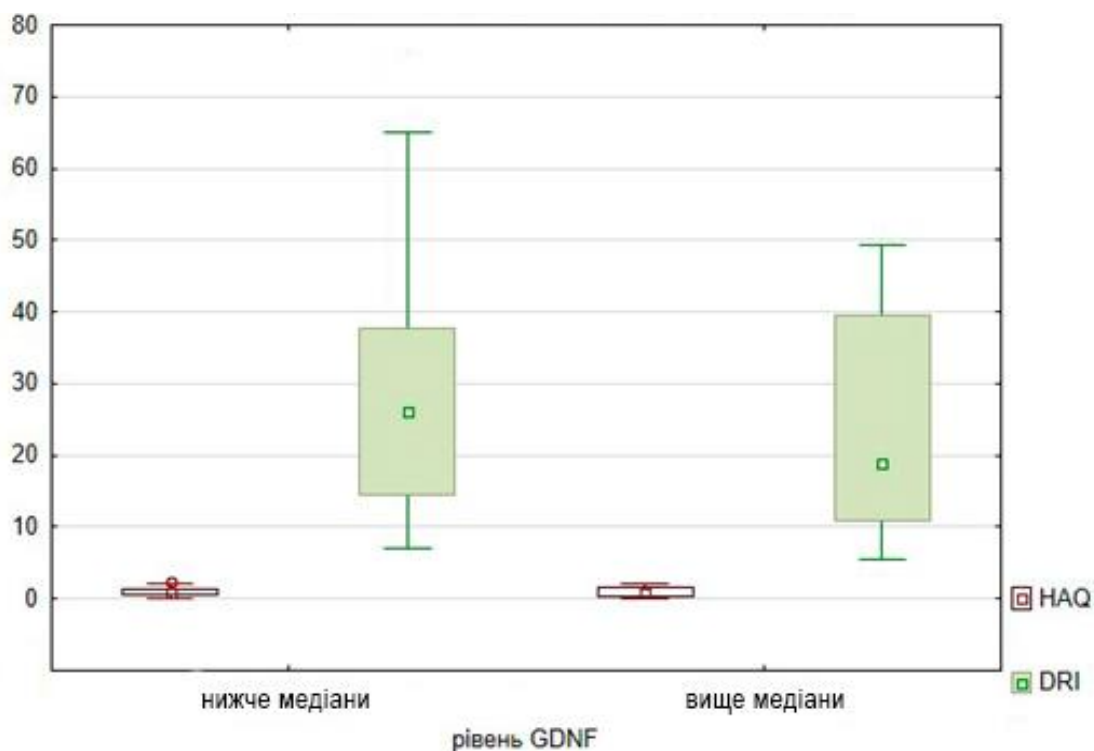


Рис. 5.24. Показники стану здоров'я і працездатності у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Також, на відміну від хворих на РА з ознаками алекситимії, у пацієнтів без алекситимії не було виявлено жодних розбіжностей у показниках виразності депресії і тривоги (табл. 5.12, рис. 5.25 – 5.27).

Таблиця 5.12

Показники психоемоційного стану хворих на РА без алекситимії та з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, М ± СВ		р
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=29	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=23	
Виразність депресії за HDRS			
Показник за HDRS	7,48 ± 6,93	7,26 ± 5,47	0,890
Адинамічна депресія	5,21 ± 5,29	4,91 ± 3,93	0,875
Ажитована депресія	3,45 ± 3,20	3,30 ± 2,72	0,867
Депресія зі страхом	2,97 ± 3,32	2,13 ± 2,32	0,289
Недиференційована депресія	1,59 ± 1,66	1,26 ± 1,60	0,348

1	2	3	4
Виразність тривоги за HARS			
Показник за HARS	15,86 ± 7,46	15,57 ± 7,10	0,941
Психічна тривога	7,72 ± 3,93	7,74 ± 3,58	0,788
Соматична тривога	8,14 ± 3,95	7,83 ± 3,83	0,875
Показники депресії за шкалою А. Бека			
Загальна оцінка за шкалою депресії А. Бека	7,52 ± 14,87	8,26 ± 15,85	0,710
Когнітивно-афективна субшкала	4,97 ± 9,44	5,30 ± 9,62	0,756
Субшкала соматичних проявів депресії	2,55 ± 5,53	2,96 ± 6,34	0,687

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

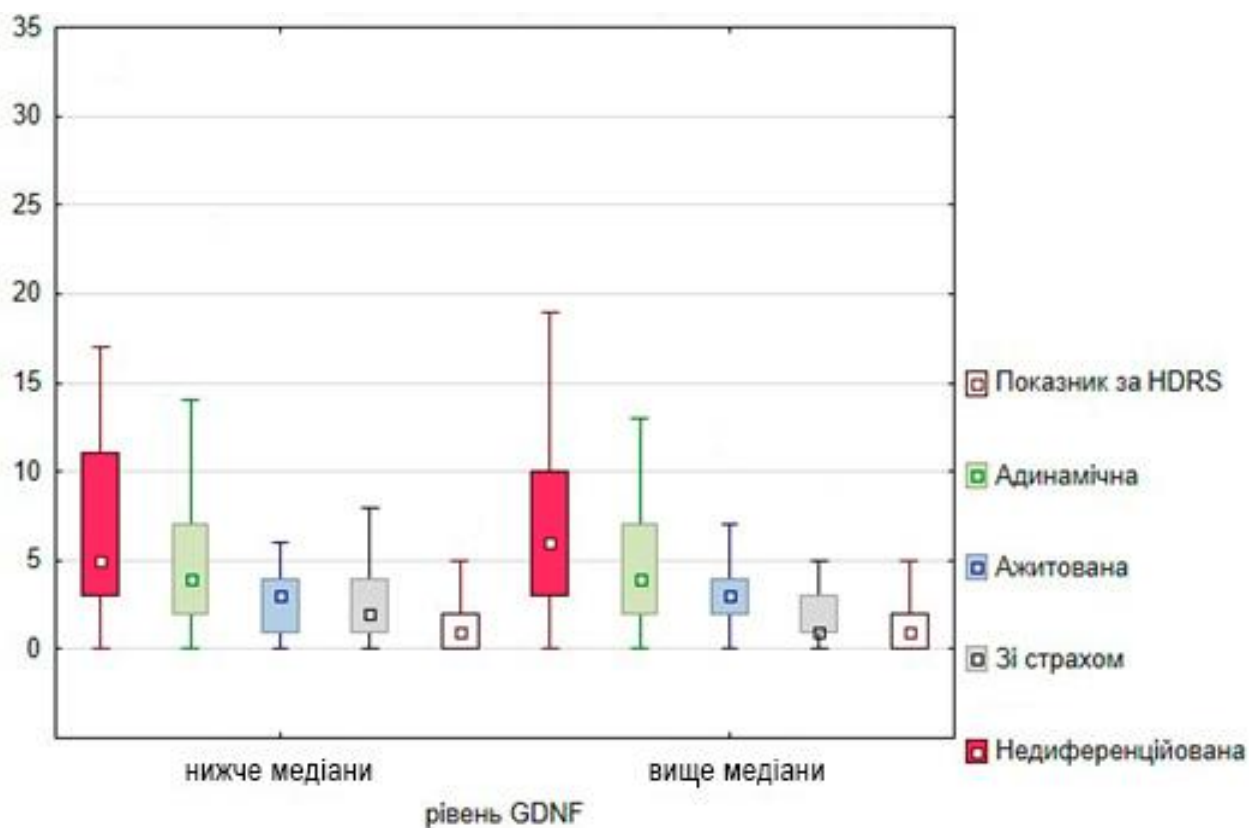


Рис. 5.25. Показники за шкалою депресії М. Hamilton (HDRS) у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

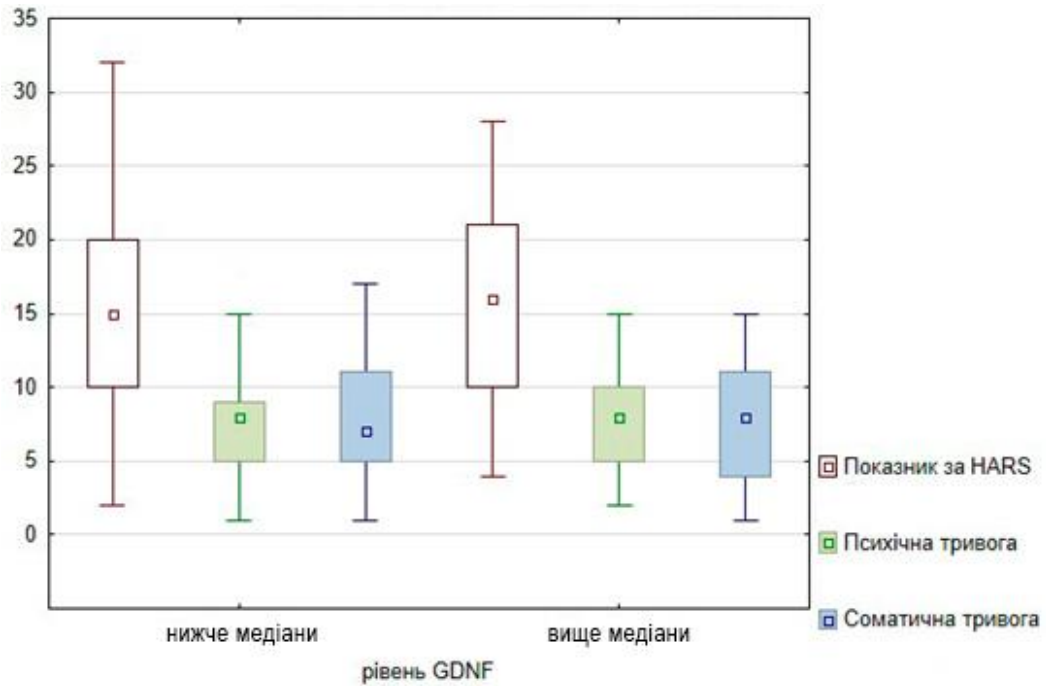


Рис. 5.26. Показники за шкалою тривоги М. Hamilton (HARS) у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

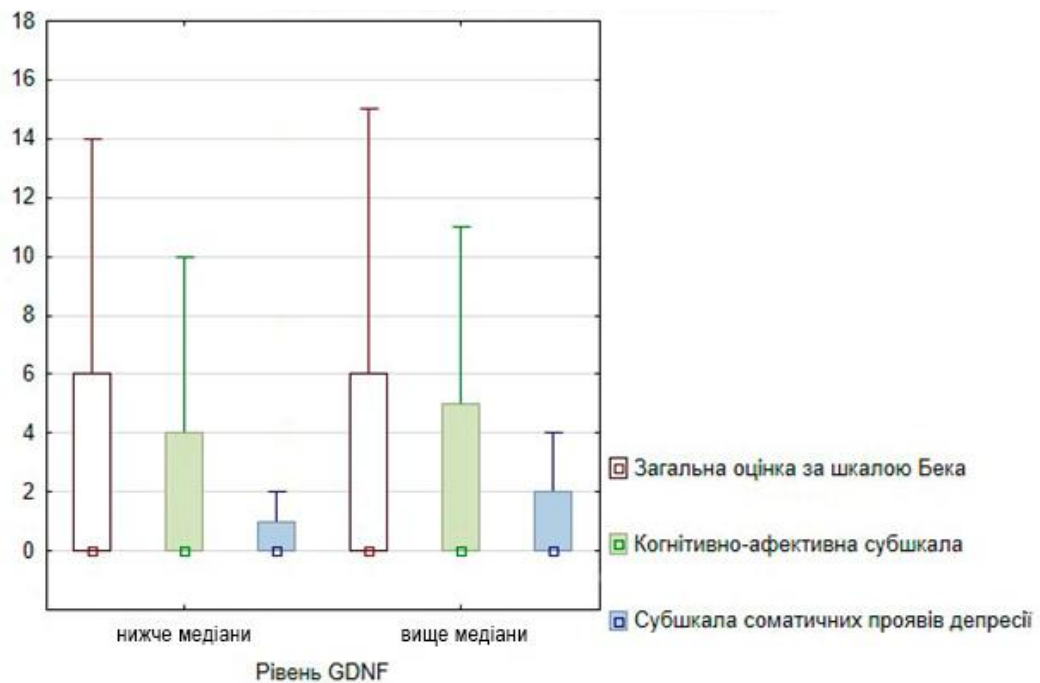


Рис. 5.27. Показники за шкалою депресії А. Бека у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Аналогічно, показники ЯЖ у хворих на РА без ознак алекситимії у групах з різним вмістом GDNF були близькими, і жодних розбіжностей у них не було виявлено (табл. 5.13, рис. 5.28 – 5.29).

Таблиця 5.13

Показники якості життя хворих на РА без алекситимії та з різними рівнями вмісту GDNF

Показник	Значення показника, М ± СВ		p
	Пацієнти з рівнем GDNF нижче медіани, n=29	Пацієнти з рівнем GDNF вище медіани, n=23	
Фізичне функціонування	62,76 ± 17,45	61,09 ± 19,30	0,940
Рольове функціонування, обумовлене фізич. станом	60,34 ± 26,32	59,78 ± 28,94	0,985
Інтенсивність болю	58,28 ± 19,29	62,50 ± 18,86	0,378
Загальний стан здоров'я	56,72 ± 17,44	53,04 ± 17,43	0,385
Фізичний компонент здоров'я	59,54 ± 18,47	59,13 ± 19,47	0,993
Психічне здоров'я	68,76 ± 11,76	67,83 ± 12,79	0,766
Рольове функціонування, обумовлене емоц. станом	66,68 ± 19,93	62,33 ± 18,29	0,430
Соціальне функціонування	70,26 ± 19,02	73,37 ± 16,98	0,705
Життєва активність	64,66 ± 14,01	64,13 ± 12,22	0,852
Психічний компонент здоров'я	67,61 ± 12,79	66,93 ± 11,59	0,775

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

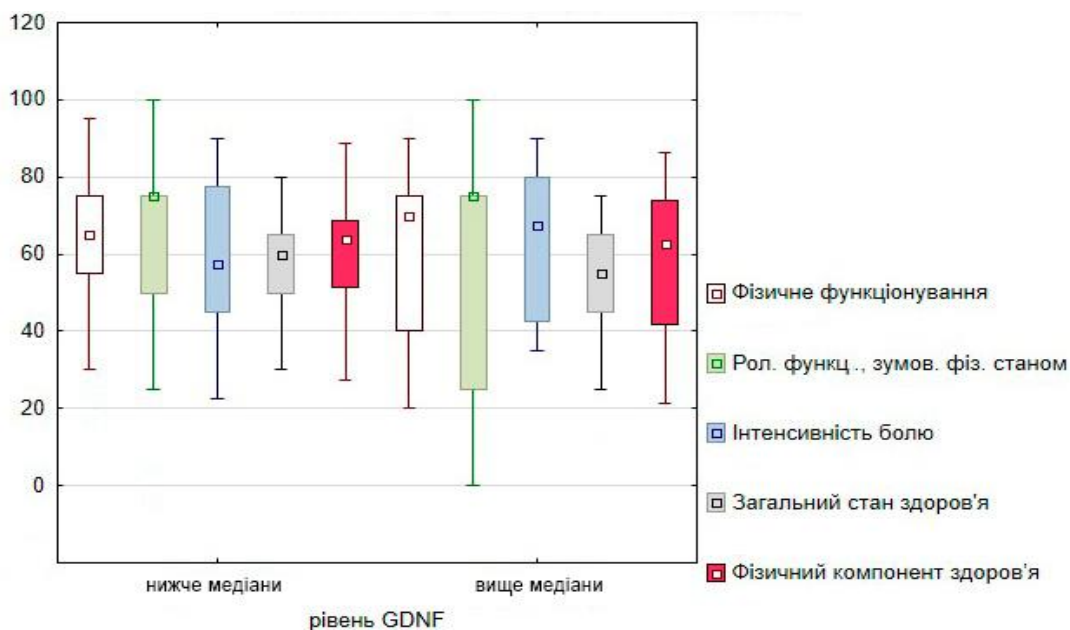


Рис. 5.28. Показники фізичного компоненту якості життя за шкалою SF-36 у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені

медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

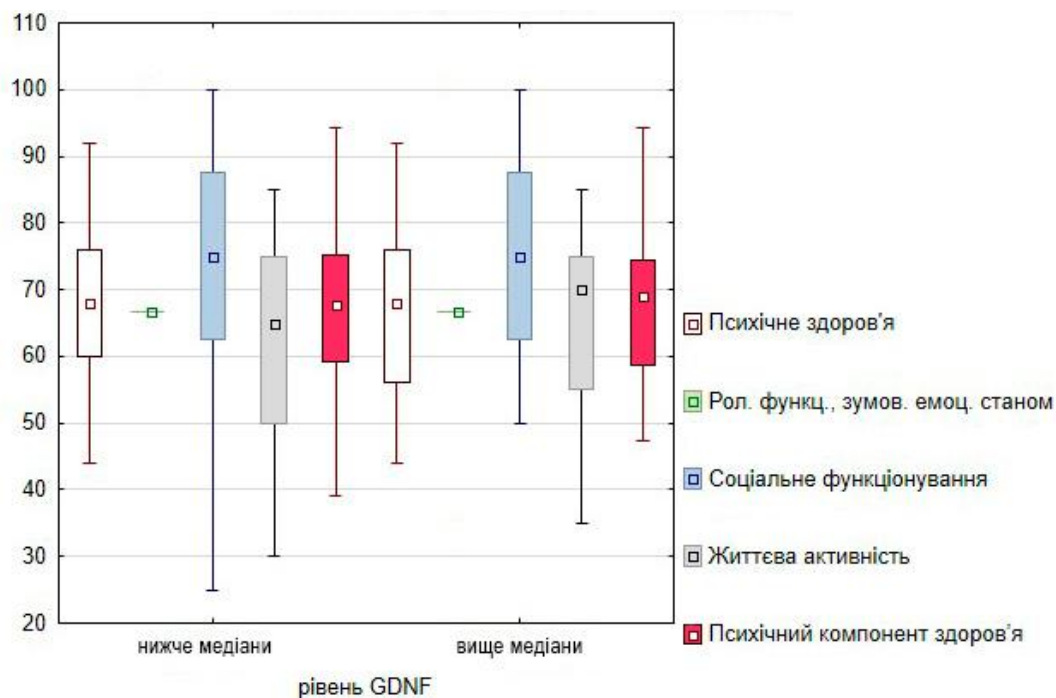


Рис. 5.29. Показники психічного компоненту якості життя за шкалою SF-36 у пацієнтів без алекситимії і різними рівнями GDNF, у балах (квадратами позначені медіани значень, прямокутниками – інтерквартильний діапазон, рисками – діапазон значень показників)

Таким чином, одержані дані дозволяють стверджувати, що за наявності алекситимії суттєво змінюються біологічні ефекти GDNF у хворих на РА – модифікується маніфестація захворювання, активність процесу, сприйняття стану здоров'я, виразність больового синдрому, а також психологічне реагування і ЯЖ пацієнтів.

Висновки до розділу 5

У хворих на РА вміст GDNF у плазмі крові реєструється на рівні $3,73 \pm 2,59$ пг/мл при незначущо вищому вмісті GDNF у хворих з алекситимією: $4,08 \pm 2,87$ пг/мл проти $3,48 \pm 2,37$ пг/мл ($p > 0,05$).

При аналізі кореляційних зв'язків між рівнем GDNF та індивідуально-типологічними характеристиками, показниками активності захворювання,

функціональної здатності, стану здоров'я та психоемоційної сфери пацієнтів в цілому по групі хворих на РА незалежно від наявності алекситимії не було виявлено значущих зв'язків. При цьому у хворих з алекситимією було виявлено значущі ($p < 0,05$) кореляції між рівнем GDNF та показниками загальної оцінки здоров'я за ВАШ за оцінкою пацієнта і за оцінкою лікаря ($r_s = 0,338$ та $r_s = 0,446$ відповідно), показником депресії за HDRS ($r_s = 0,391$), ажитованої депресії ($r_s = 0,345$), недиференційованої депресії ($r_s = 0,343$), показником тривоги за HARS ($r_s = 0,335$), соматичної тривоги ($r_s = 0,369$), загальною оцінкою за шкалою депресії А. Бека ($r_s = 0,331$), показником за когнітивно-афективною субшкалою ($r_s = 0,379$). Натомість, у хворих без ознак алекситимії аналогічних значущих кореляцій виявлено не було.

У хворих на РА з вмістом GDNF у плазмі крові вище медіани незалежно від наявності алекситимії показники клінічної активності, стану здоров'я, психоемоційної сфери та ЯЖ були незначно гіршими, ніж у пацієнтів з нормальним вмістом GDNF. При цьому було виявлено, що ці відмінності визначаються переважно хворими з наявністю алекситимії. У цих пацієнтів у групі з рівнем GDNF вище медіани виявлено значуще вищі показники ШОЕ, активності захворювання за DAS-28, загальної оцінки здоров'я за ВАШ, а також гірші показники функціональної здатності за шкалою HAQ.

У хворих на РА з наявністю алекситимії і рівнем GDNF вище медіани виявлено також значуще вищі показники депресії за шкалою HDRS, адинамічної депресії, соматичної тривоги та показника депресії за шкалою А. Бека. У цих же пацієнтів були виявлені гірші показники ЯЖ за сферами фізичного функціонування, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом і фізичного компоненту здоров'я.

Одержані дані дозволяють стверджувати, що наявність алекситимії у хворих на РА є важливим фактором реалізації фізіологічних ефектів GDNF, клінічних маніфестацій РА та модифікації психологічних реакцій. Наявність алекситимії асоційована з вищою активністю процесу та посиленням депресії і тривоги.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk M.A. Level of glial cell derived neurotrophic factor in the blood plasma of rheumatoid arthritis patients and its relationship with alexithymia // *Reumatologia*. 2024. 62(2). P. 94-100.

2. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (the disability rating index) – індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // *Український ревматологічний журнал*. 2022. № 2(88). С. 1-4.

3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Визначення рівня втрати працездатності у хворих на РА за опитувальником The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності // *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 3(85). С. 90.

4. Шалковський Є.І., Василюк В.В., Шаповал І.І., Клебанська А.О., Станіславчук М.А. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // *Український ревматологічний журнал*. 2023. № 1(91). С. 1-7.

РОЗДІЛ 6

ПСИХОЕМОЦІЙНЕ РЕАГУВАННЯ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З АЛЕКСИТИМІЄЮ

РА спричиняє суттєвий вплив на психоемоційну сферу хворих. Хронічне захворювання з вираженим больовим синдромом, обмеженням функціональних можливостей, високим рівнем інвалідизації та погіршенням самообслуговування закономірно призводить до психологічних реакцій депресивного і тривожного спектру, з подальшою невротизацією і формуванням стійких патохарактерологічних змін. Відомо, що хворим на РА притаманна значна поширеність депресивних і тривожних симптомів, а також проявів невротизації. Сучасними дослідженнями також встановлено високу поширеність алекситимії у хворих на РА. При цьому патопсихологічні механізми взаємозв'язку алекситимії та несприятливих змін у афективній сфері при РА залишаються недостатньо вивченими. Потребує вивчення також зв'язок психопатологічних проявів, насамперед, тривоги і депресії, з клінічними проявами РА у контексті алекситимії. Результати таких досліджень мають важливе теоретичне значення для розуміння патофізіологічних і патопсихологічних взаємозв'язків несприятливих змін у соматичній і психічній сферах у хворих на РА, а також вагоме практичне значення для розробки персоналізованих заходів з комплексної корекції патологічних проявів при РА, що дозволить покращити ефективність лікування цього захворювання.

Особливе теоретичне і практичне значення має вивчення особливостей ЯЖ хворих на РА з урахуванням комплексу патологічних проявів у соматичній і психічній сфері. ЯЖ є ключовим фактором, що визначає стан соціального функціонування хворого, і одним з найважливіших індикаторів ефективності лікування захворювання. Дослідження ЯЖ хворих на РА в контексті алекситимії надають важливі дані щодо впливу алекситимії на біопсихосоціальне функціонування хворого, і дозволяють більш точно визначити шляхи корекції патологічних проявів для забезпечення оптимального рівня фізичної, психологічної та соціальної діяльності пацієнта. Визначення зв'язків ЯЖ з клінічними проявами РА, показниками активності захворювання, функціональної

здатності пацієнтів та стану їх психоемоційної сфери, з урахуванням фактору алекситимії, має важливе значення для удосконалення існуючих лікувально-реабілітаційних підходів і покращення адаптації і функціонування пацієнтів.

6.1. Стан афективної сфери у хворих на РА та його зв'язок з алекситимією

Захворювання на РА спричиняє суттєвий негативний вплив на психоемоційну сферу хворих через афективні реакції різного ступеня і тривалості.

У хворих на РА показника депресії за HRDS був підвищеним ($9,59 \pm 7,09$ балів), і відповідав легкій депресії (табл. 6.1, рис. 6.1).

Таблиця 6.1

Показники депресії за HRDS у хворих на РА

Показники	Показник, $M \pm CB$, бали			p
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Адинамічна депресія	$6,67 \pm 5,06$	$11,56 \pm 3,99$	$5,07 \pm 4,30$	<0,001
Ажитована депресія	$4,32 \pm 3,34$	$7,72 \pm 3,02$	$3,21 \pm 2,61$	<0,001
Депресія зі страхом	$3,65 \pm 3,54$	$7,00 \pm 3,93$	$2,55 \pm 2,61$	<0,001
Недиференційована депресія	$2,06 \pm 2,07$	$4,11 \pm 2,03$	$1,39 \pm 1,59$	<0,001
Загальний показник	$9,59 \pm 7,09$	$16,72 \pm 5,79$	$7,25 \pm 5,82$	<0,001

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

При цьому хворі з алекситимією характеризувалися суттєво більшою виразністю депресивних проявів: у цій групі середнє значення показника депресії за HRDS склало $16,72 \pm 5,79$ балів, що відповідало депресії середнього ступеня важкості, тоді як у хворих без ознак алекситимії – верхній межі норми, ближче до нижньої межі легкої депресії ($7,25 \pm 5,82$ балів).

Аналогічні закономірності були виявлені при аналізі окремих видів депресії.

Так, середнє значення показника адинамічної депресії, що виявляє форми з переважанням симптомів туги, швидкої втомлюваності, зниження енергетичного потенціалу, виснаження, зниження фізичної та розумової працездатності, у всіх хворих на РА склало $6,67 \pm 5,06$ балів, що відповідає підвищеному рівню. У хворих з

алекситимією показник адинамічної депресії був більш ніж вдвічі вищим порівняно з хворими без алекситимії: $11,56 \pm 3,99$ балів проти $5,07 \pm 4,30$ балів ($p < 0,001$).

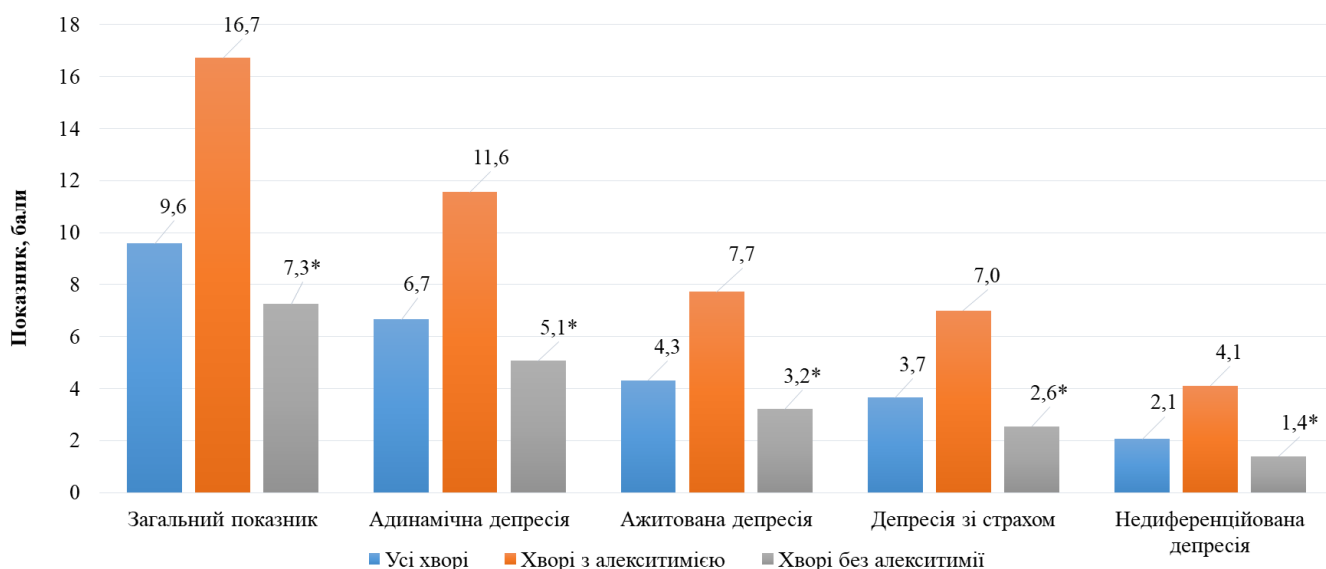


Рис. 6.1. Показники депресії за HRDS у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Прояви ажитованої депресії, що характеризується неспокоєм, метушливістю, непосидючістю, збудженням, також виявилися більш виразними у хворих з алекситимією: середнє значення показника у всіх пацієнтів склало $4,32 \pm 3,34$ балів, у пацієнтів з алекситимією: $7,72 \pm 3,02$ балів, у пацієнтів без алекситимії – $3,21 \pm 2,61$ балів ($p < 0,001$).

Депресія зі страхом також була більш притаманною хворим з алекситимією: якщо у всіх обстежених значення показника склало $3,65 \pm 3,54$ балів, у пацієнтів з алекситимією – $7,00 \pm 3,93$ балів, без алекситимії – $2,55 \pm 2,61$ балів ($p < 0,001$).

Суттєві відмінності між хворими з наявністю та відсутністю алекситимії були виявлені також щодо недиференційованої (соматизованої) депресії, яка виявляє соматичні симптоми афективних порушень: болі, неприємні соматичні відчуття, соматичну дисфункцію психопатологічного генезу. Середній показник у всіх хворих на РА був дещо підвищеним: $2,06 \pm 2,07$ балів, при цьому у хворих з алекситимією

він був майже втричі вищим: $4,11 \pm 2,03$ балів проти $1,39 \pm 1,59$ балів ($p < 0,001$) у хворих без алекситимії.

При аналізі розподілу на групи хворих залежно від показника за HRDS дозволило підтвердити виявлені закономірності (табл. 6.2, рис. 6.2).

Таблиця 6.2

Структура рівнів депресії за HRDS у хворих на РА

Важкість депресії	Усі хворі, n=146		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=110		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Відсутня	64	43,8	2	5,6	62	56,4	<0,001
Легка	38	26,0	8	22,2	30	27,3	0,358
Середня	28	19,2	12	33,3	16	14,5	0,015
Важка	16	11,0	14	38,9	2	1,8	<0,001
Разом	146	100,0	36	100,0	110	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Загалом, серед хворих на РА переважали пацієнти з відсутністю проявів депресії (43,8 %), істотно меншою була питома вага хворих з легкою депресією (26,0 %) та депресією середньої важкості (19,2 %), і найменшою – з важкою депресією (11,0 %).

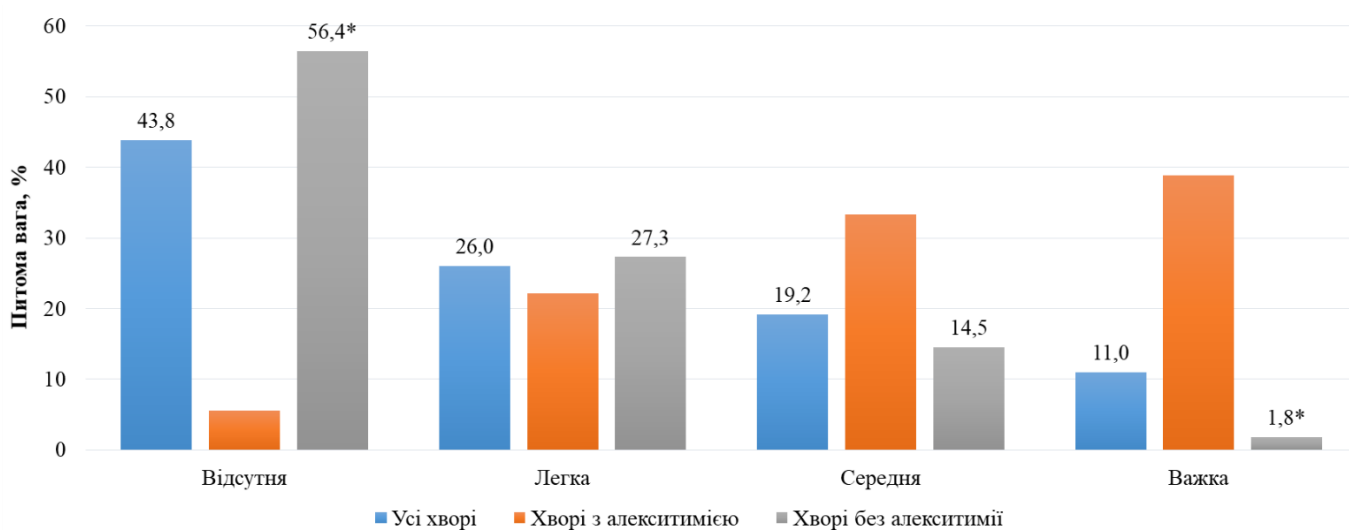


Рис. 6.2. Структура рівнів депресії за HRDS у хворих на РА. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Аналогічний розподіл був притаманний хворим без алекситимії, при цьому питома вага хворих без ознак депресії і з легкою депресією у цій групі була ще більшою – 56,4 % і 27,3 % відповідно, а хворих з депресією середньої важкості та важкої – меншою: 14,5 % і 1,8 %. Натомість, у хворих з алекситимією питома вага хворих з відсутністю ознак депресії була найменшою – 5,6 %, хворих з легкою депресією – меншою, ніж у пацієнтів без алекситимії – 22,2 %, а хворих з депресією середньої важкості і важкою – суттєво більшою: 33,3 % і 38,9 % відповідно.

Закономірності, виявлені при вивченні депресії у хворих на РА із застосуванням оціночної шкали HRDS, були підтвердженні при обстеженні з використанням опитувальника BDI (табл. 6.3, рис. 6.3).

Таблиця 6.3

Показники депресії за BDI у хворих на РА

Показники	Показник, М ± СВ, бали			р
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Когнітивно-афективна субшкала	6,71 ± 9,80	11,67 ± 10,29	5,08 ± 9,11	<0,001
Субшкала соматичних проявів депресії	3,34 ± 5,43	5,64 ± 4,94	2,58 ± 5,39	<0,001
Загальна оцінка за шкалою А. Бека	10,04 ± 15,00	17,31 ± 14,60	7,66 ± 14,41	<0,001

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

У хворих на РА показник BDI склав $10,04 \pm 15,00$ балів, що відповідає легкій депресії; при цьому у хворих з алекситимією показник відповідав верхній межі легкої депресії, ближче до помірної: $17,31 \pm 14,60$ балів, а у хворих без алекситимії – мінімальним ознакам депресії: $7,66 \pm 14,41$ балів ($p < 0,001$).

Показник за когнітивно-афективною субшкалою, що призначена для оцінки виразності депресії у пацієнтів, у яких наявні вегетативні та соматичні симптоми можуть призвести до завищених показників депресії; ця шкала дозволяє більш точно диференціювати симптоми соматичного захворювання від проявів депресії. У хворих на РА середнє значення за когнітивно-афективною субшкалою склало $6,71 \pm 9,80$ балів, тоді як у хворих з алекситимією показник більш ніж вдвічі вищий: $11,67 \pm 10,29$ балів проти $5,08 \pm 9,11$ балів ($p < 0,001$).

Показники за субшкалою соматичних проявів депресії, що виявляє соматичні кореляти депресивних проявів, також були суттєво вищими у хворих з алекситимією: якщо у всіх обстежених середнє значення показника склало $3,34 \pm 5,43$ балів, то у хворих з алекситимією – $5,64 \pm 4,94$ балів, без алекситимії – $2,58 \pm 5,39$ балів ($p < 0,001$).

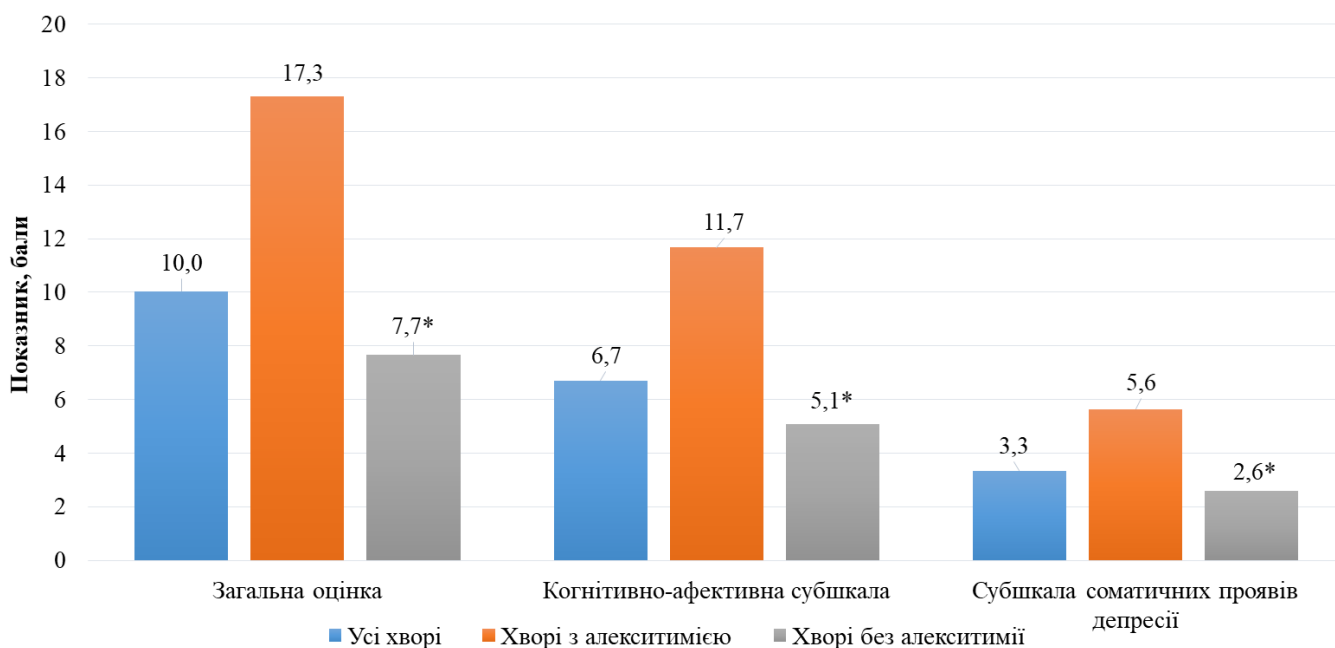


Рис. 6.3. Показники депресії за шкалою А. Векс у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

При аналізі розподілу хворих за рівнями депресії було виявлено, що переважна більшість пацієнтів належала до групи з мінімальними ознаками депресії (71,9 %), питома вага пацієнтів з легкою та важкою депресією виявилася приблизно однаковою (11,6 % та 10,3 % відповідно), а питома вага хворих з помірною депресією – найменшою (6,2 %) (табл. 6.4, рис. 6.4). Серед хворих з алекситимією питома вага пацієнтів з мінімальними ознаками депресії була суттєво меншою, ніж у хворих без алекситимії – 38,9 % проти 82,7 %, а пацієнтів з легкою, помірною та важкою депресією – істотно більшою: 27,8 % проти 6,4 %; 19,4 % проти 1,8 % та 13,9 % проти 9,1 % відповідно.

Структура рівнів депресії за шкалою А. Векс у хворих на РА

Важкість депресії	Усі хворі, n=146		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=110		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Мінімальні ознаки депресії	105	71,9	14	38,9	91	82,7	<0,001
Легка	17	11,6	10	27,8	7	6,4	0,001
Помірна	9	6,2	7	19,4	2	1,8	0,001
Важка	15	10,3	5	13,9	10	9,1	0,296
Разом	146	100,0	36	100,0	110	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Дещо вищі показники депресії за даними оціночної шкали HRDS, яка застосовується для об'єктивної оцінки виразності наявних у пацієнта депресивних проявів лікарем, у порівнянні з даними опитувальника депресії А. Векс, що виявляє суб'єктивну оцінку депресивних симптомів пацієнтом, на нашу думку, можуть бути пояснені тим, що обстежений нами контингент представлений пацієнтами з тривалим, багаторічним перебігом хвороби, і, відповідно, тривалим терміном психопатологічних, зокрема, депресивних, реакцій. В таких умовах у певної частини пацієнтів настає психологічна адаптація до хворобливої симптоматики, у тому числі, й до афективних проявів, що призводить до зниження суб'єктивної напруги і рівня переживання захворювання.

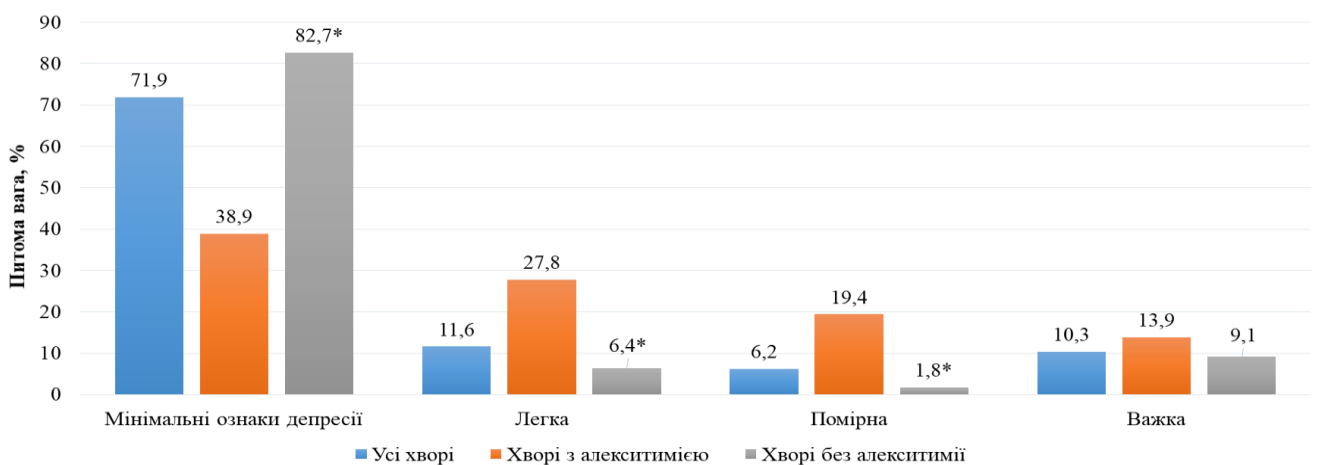


Рис. 6.4. Структура рівнів депресії за шкалою А. Векс у хворих на РА. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Дослідження іншого важливого психопатологічного феномену, тісно пов'язаного з наявністю важкого хронічного захворювання з вираженим больовим синдромом – тривоги – також дозволило виявити ряд важливих закономірностей.

Дані щодо кількісної оцінки показників тривоги за HARS у хворих на РА наведено у табл. 6.5 та на рис. 6.5.

Таблиця 6.5

Показники тривоги за HARS у хворих на РА

Показники	Показник, М ± СВ, бали			p
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Загальний показник	17,07 ± 7,08	20,08 ± 5,86	16,08 ± 7,19	0,003
Психічна тривога	8,45 ± 3,79	10,11 ± 3,21	7,91 ± 3,82	0,001
Соматична тривога	8,62 ± 3,70	9,97 ± 3,03	8,17 ± 3,81	0,016

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

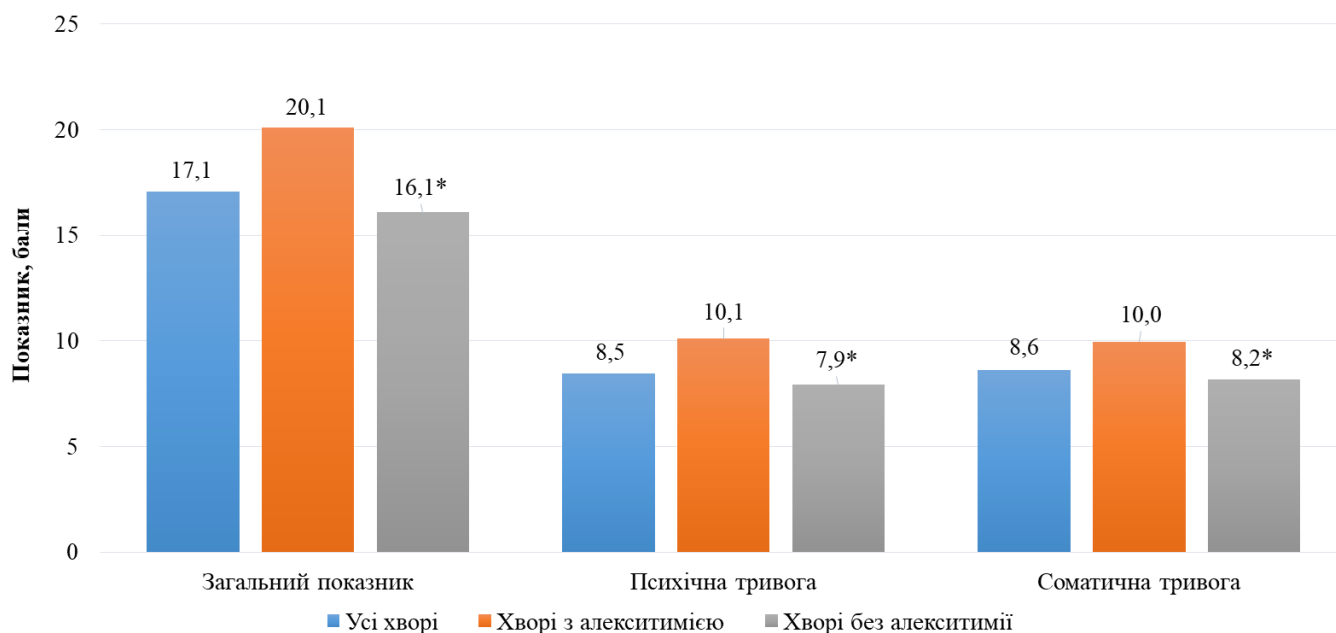


Рис. 6.5. Показники тривоги за HARS у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Як видно з табл. 6.5 та рис. 6.5, у хворих на РА виявлений підвищений рівень тривоги: 17,07 ± 7,08 балів, у хворих з алекситимією значуще більшим: 20,08 ± 5,86

балів (тривога середньої важкості) проти $16,08 \pm 7,19$ балів (легка тривога) у хворих без алекситимії.

Аналогічно, за наявності алекситимії виявлено вищі показники психічної тривоги, що виявляє психічні кореляти тривоги: тривожний настрій, напруження, страхи, інсомнію, когнітивні порушення і знижений настрій, а також соматичної тривоги, що включає соматичні прояви тривожних розладів: соматичні м'язові симптоми (болі, посмикування, напругу, судоми, скреготання зубами, голос, що зривається, підвищений м'язовий тонус), соматичні сенсорні симптоми (дзвін у вухах, нечіткість зору, припливи жару и холоду, відчуття слабкості, поколювання), серцево-судинні симптоми (тахікардія, серцебиття, біль у грудях, пульсація у судинах), респіраторні симптоми відчуття стискання в грудях, задишка, часте дихання), гастроінтестинальні симптоми (утруднене ковтання, метеоризм, біль у животі, печія, відчуття переповнення у шлунку, нудота, блювання, урчання у животі, діарея, закрепи, зниження ваги тіла), симптоми з боку сечостатевої системи (часте сечовиділення, позиви на сечовиділення, менорагія, аменорея, фригідність, порушення еякуляції, зниження лібідо), вегетативні симптоми (сухість у роті, почервоніння або блідість шкіри, пітливість, головні болі, напруга). Показник психічної тривоги у всіх хворих на РА склав $8,45 \pm 3,79$ балів, у хворих з алекситимією – $10,11 \pm 3,21$ балів, у хворих без алекситимії – $7,91 \pm 3,82$ балів ($p < 0,01$). Показник соматичної тривоги у всіх хворих склав $8,62 \pm 3,70$ балів, у хворих з алекситимією – $9,97 \pm 3,03$ балів, у хворих без алекситимії – $8,17 \pm 3,81$ балів ($p < 0,05$).

При аналізі рівнів тривоги за HARS у хворих на РА було виявлено, що більшість з них належали до групи з середньою виразністю тривоги (39,0 %), значною також була питома вага пацієнтів з відсутністю ознак тривоги (31,5 %), а питома вага пацієнтів з легкою та важкою тривогою була близькою (15,8 % і 13,7 % відповідно) (табл. 6.6, рис. 6.6).

Серед хворих без алекситимії більшість обстежених належали до групи з відсутністю ознак тривоги (38,2 %), приблизно такою ж була питома вага хворих з тривогою середнього рівня (37,3 %), меншою – з легкою тривогою (13,6 %), і найменшою – з важкою (10,9 %).

Найбільша кількість пацієнтів з алекситимією належали до групи з середньою виразністю тривоги (44,4 %), значною була також питома вага хворих з важкою (22,3 %) і легкою (22,2 %) тривогою, і найменшою – хворих з відсутністю тривоги (11,1 %).

Таблиця 6.6

Структура рівнів тривоги за HARS у хворих на РА

Важкість тривоги	Усі хворі, n=146		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=110		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Відсутня	46	31,5	4	11,1	42	38,2	0,001
Легка	23	15,8	8	22,2	15	13,6	0,167
Середня	57	39,0	16	44,4	41	37,3	0,283
Важка	20	13,7	8	22,3	12	10,9	0,079
Разом	146	100,0	36	100,0	110	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

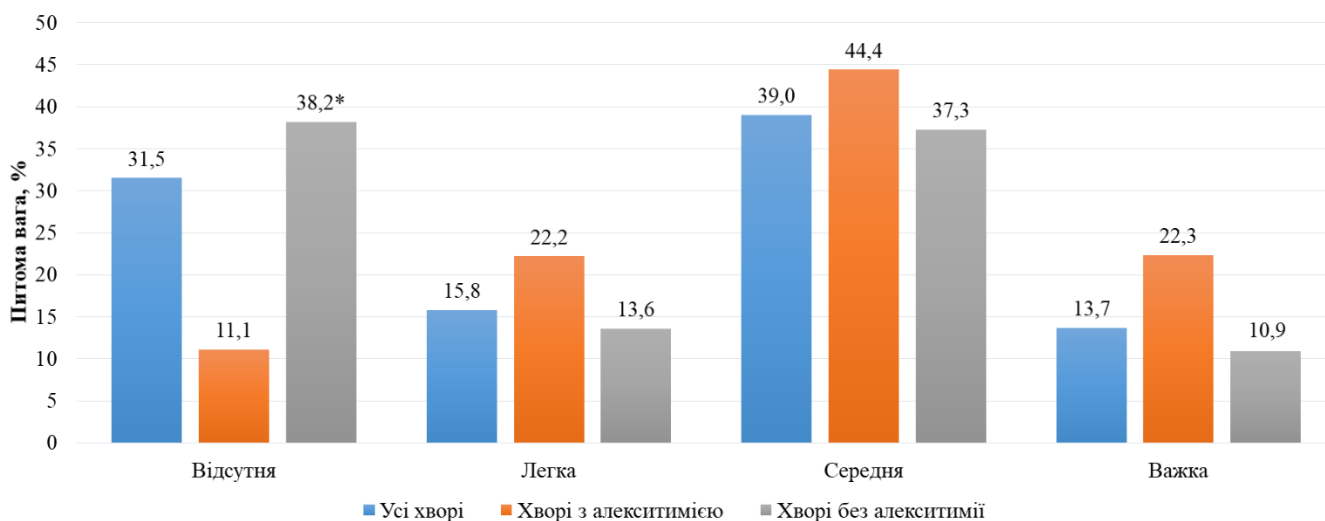


Рис. 6.6. Структура рівнів тривоги за HARS у хворих на РА. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Кореляційний аналіз засвідчив наявність зв'язку несприятливих проявів у афективній сфері хворих на РА з клінічною симптоматикою захворювання. У табл. 6.7 наведено результати кореляційного аналізу зв'язків показників депресії і тривоги з показниками активності РА, функціональної здатності та стану здоров'я хворих, а також з показником за Торонтською шкалою алекситимії.

Результати кореляційного аналізу зв'язків між виразністю депресії і тривоги та клінічними показниками

Показник	Усі хворі, n=146		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=110	
	rs	p	rs	p	rs	p
Показник депресії за HRDS						
DAS-28	0,515	<0,001	0,215	0,208	0,360	<0,001
SDAI	0,425	<0,001	0,141	0,411	0,296	0,002
CDAI	0,401	<0,001	0,092	0,595	0,288	0,002
ВАШ (пацієнт)	0,543	<0,001	0,378	0,023	0,311	0,001
ВАШ (лікар)	0,533	<0,001	0,100	0,561	0,327	<0,001
HAQ	0,663	<0,001	0,592	0,000	0,550	<0,001
DRI	0,644	<0,001	0,508	0,002	0,535	<0,001
TAS-20	0,554	<0,001	0,036	0,835	0,261	0,006
Показник тривоги за HARS						
DAS-28	0,332	<0,001	0,079	0,645	0,297	0,002
SDAI	0,287	<0,001	0,120	0,485	0,230	0,016
CDAI	0,259	<0,001	0,077	0,655	0,217	0,023
ВАШ (пацієнт)	0,336	<0,001	0,283	0,095	0,242	0,011
ВАШ (лікар)	0,357	<0,001	0,170	0,321	0,281	0,003
HAQ	0,532	<0,001	0,432	0,008	0,504	<0,001
DRI	0,533	<0,001	0,452	0,006	0,484	<0,001
TAS-20	0,354	<0,001	-0,086	0,617	0,318	0,001
Показник депресії за шкалою А. Beck						
DAS-28	0,459	<0,001	0,218	0,201	0,309	0,001
SDAI	0,404	<0,001	0,053	0,757	0,296	0,002
CDAI	0,387	<0,001	0,016	0,928	0,297	0,002
ВАШ (пацієнт)	0,499	<0,001	0,415	0,012	0,289	0,002
ВАШ (лікар)	0,484	<0,001	0,179	0,295	0,286	0,002
HAQ	0,616	<0,001	0,449	0,006	0,512	<0,001
DRI	0,637	<0,001	0,394	0,017	0,543	<0,001
TAS-20	0,494	<0,001	-0,078	0,653	0,263	0,006

Як видно з табл. 6.7, виразність депресії і тривоги значуще ($p < 0,001$) корелювала з активністю захворювання за DAS-28, SDAI та CDAI, ВАШ за оцінкою пацієнта і лікаря, стану здоров'я і функціональної здатності за HAQ і DRI, а також показником за TAS-20. Усі кореляції прямі (при погіршенні клінічних показників виразність депресії і тривоги збільшується), помірної сили (значення коефіцієнта рангової кореляції в межах 0,3 – 0,7).

Водночас, аналогічний аналіз кореляцій з урахуванням фактору алекситимії виявив важливі особливості (табл. 6.7). За наявності алекситимії не виявлялися

значущі кореляційні зв'язки між депресивними і тривожними проявами та активністю захворювання за DAS-28, SDAI та CDAI, ВАШ, а також показником за TAS-20. Натомість, у пацієнтів без алекситимії усі зазначені кореляційні зв'язки зберігалися. Це підтверджує, що алекситимія є фактором, що суттєво викривлює патофізіологічні та психопатологічні реакції, і спотворює зв'язки між соматичними і психологічними чинниками у патогенезі РА.

6.2. Показники якості життя у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії

Захворювання на РА справляє виражений вплив на ЯЖ хворих. Хронічний больовий синдром і скутість рухів суттєво обмежують можливості повсякденної і професійної діяльності пацієнтів. Результати дослідження ЯЖ переконливо свідчать про її значне зниження у хворих на РА, при цьому фактор алекситимії також справляє вагомий вплив на ЯЖ при РА.

Результати кількісного аналізу показників ЯЖ у хворих на РА наведено у табл. 6.8 та на рис. 6.7 і 6.8.

Показники за шкалою фізичного функціонування, що відображує ступінь обмеження доступних навантажень фізичним станом пацієнта, свідчать, що фізична активність хворих на РА значно обмежується їх станом здоров'я. Так, середнє значення показника у всіх хворих склало $58,87 \pm 19,16$ балів, що відповідає низькому рівню. При цьому низьке значення показника за цією шкалою було виявлено як у хворих з наявністю, так і з відсутністю алекситимії, однак, у пацієнтів з алекситимією показник був значно меншим: $44,31 \pm 15,17$ балів проти $63,64 \pm 17,93$ балів ($p < 0,001$).

Показник за шкалою рольового функціонування, зумовленого фізичним станом, що відображує вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (робота, виконання повсякденних обов'язків), у хворих на РА також виявився низьким: $53,94 \pm 26,86$ балів, причому у пацієнтів з алекситимією показник за цією шкалою також був значно нижчим у порівнянні з пацієнтами без алекситимії: $37,50 \pm 23,53$ балів проти $59,32 \pm 25,76$ балів ($p < 0,001$).

Показники якості життя у хворих на РА

Показники	Показник, М ± СВ, бали			р
	Усі хворі, n=146	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=110	
Сфера фізичного функціонування				
Фізичне функціонування	58,87 ± 19,16	44,31 ± 15,17	63,64 ± 17,93	<0,001
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	53,94 ± 26,86	37,50 ± 23,53	59,32 ± 25,76	<0,001
Інтенсивність болю	51,86 ± 21,22	31,38 ± 16,79	58,57 ± 18,02	<0,001
Загальний стан здоров'я	47,47 ± 19,72	29,58 ± 14,26	53,32 ± 17,65	<0,001
Фізичний компонент здоров'я	53,05 ± 19,36	35,69 ± 14,19	58,73 ± 17,38	<0,001
Сфера психічного функціонування				
Психічне здоров'я	59,42 ± 18,48	37,11 ± 12,42	66,73 ± 13,65	<0,001
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	56,39 ± 23,70	35,15 ± 19,44	63,35 ± 20,68	<0,001
Соціальне функціонування	58,82 ± 24,35	30,21 ± 13,81	68,18 ± 19,20	<0,001
Життєва активність	56,99 ± 17,62	37,64 ± 11,12	63,32 ± 14,47	<0,001
Психологічний компонент здоров'я	57,84 ± 18,02	34,78 ± 8,79	65,38 ± 13,19	<0,001

Примітка. р – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Показники за шкалою інтенсивності болю, що відображує вплив болю на здатність пацієнта реалізовувати повсякденну діяльність, включаючи побутові обов'язки, у хворих на РА закономірно є низькими внаслідок наявності вираженого хронічного больового синдрому: $51,86 \pm 21,22$ балів. При цьому показники у хворих з алекситимією значуще нижчі у порівнянні з хворими без алекситимії: $31,38 \pm 16,79$ балів проти $58,57 \pm 18,02$ балів ($p < 0,001$).

Показники за шкалою загального стану здоров'я, що відображує оцінку хворим свого стану здоров'я у поточний момент і перспектив лікування, свідчать про песимістичну оцінку пацієнтами стану свого здоров'я і терапевтичних перспектив – кількісне значення показника у хворих на РА виявилось низьким: $47,47 \pm 19,72$ балів. При цьому хворі з алекситимією оцінили свій стан здоров'я і перспективи лікування значно гірше, ніж хворі без алекситимії: $29,58 \pm 14,26$ балів проти $53,32 \pm 17,65$ балів ($p < 0,001$).

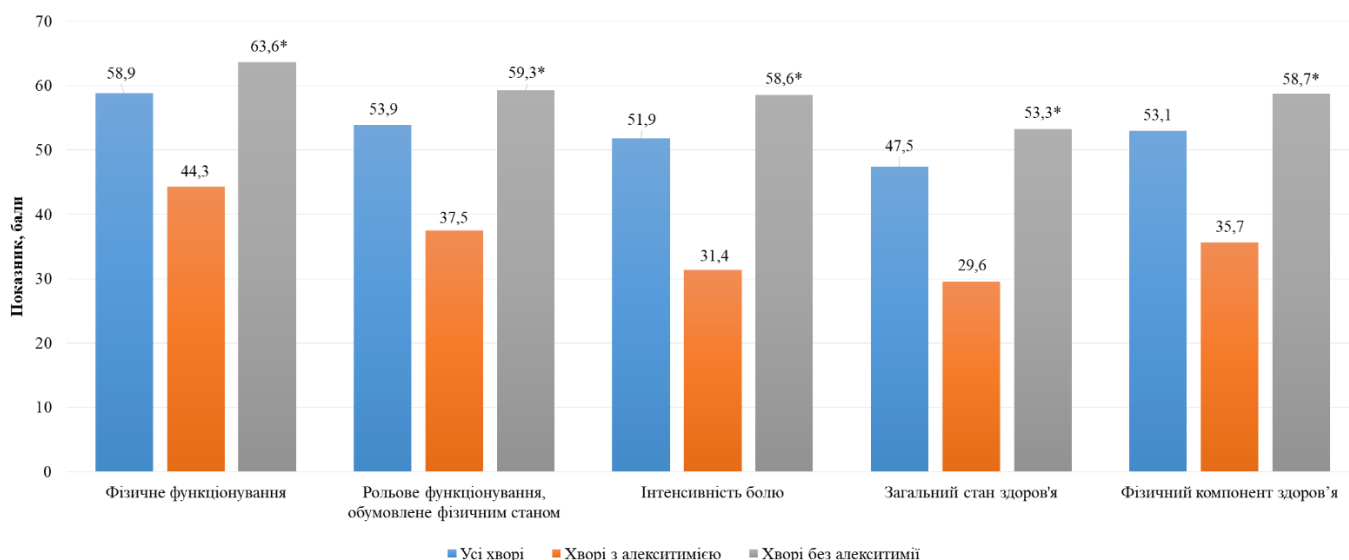


Рис. 6.7. Показники фізичної складової якості життя у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Інтегральний показник «Фізичний компонент здоров'я», що складається з показників зазначених шкал, у хворих на РА був закономірно низьким: $53,05 \pm 19,36$ балів; у пацієнтів з алекситимією він був найнижчим: $35,69 \pm 14,19$ балів проти $58,73 \pm 17,38$ балів ($p < 0,001$) у хворих без алекситимії.

Вивчення показників ЯЖ, що відображують психічне функціонування хворих, підтверджують виявлені при дослідженні психічної сфери несприятливі зміни та свідчать про суттєве зниження функціонування хворих на РА у психічній сфері.

Показник психічного здоров'я, що є індикатором наявності депресії, тривоги та загальної виразності позитивних і негативних емоцій, у хворих на РА виявився низьким: $59,42 \pm 18,48$ балів. При цьому у хворих з алекситимією показник психічного здоров'я виявився суттєво нижчим: $37,11 \pm 12,42$ балів проти $66,73 \pm 13,65$ балів у хворих без алекситимії ($p < 0,001$).

Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (ця шкала оцінює, якою мірою емоційний стан пацієнта заважає виконанню ним роботи або повсякденної діяльності, включаючи зменшення обсягу доступної роботи, більші витрати часу, зниження якості та ін.) у хворих на РА було низьким: $56,39 \pm 23,70$ балів, при цьому показник у пацієнтів з алекситимією був значуще нижчим: $35,15 \pm 19,44$ балів проти $63,35 \pm 20,68$ балів у пацієнтів без алекситимії ($p < 0,001$).

Показник за шкалою соціального функціонування, що відображує обмеження соціальної активності пацієнта його фізичним чи емоційним станом, зниження рівня комунікації та соціальних контактів, у хворих на РА виявився низьким: $58,82 \pm 24,35$ балів; у пацієнтів з алекситимією значуще нижчим порівняно з пацієнтами без алекситимії: $30,21 \pm 13,81$ балів проти $68,18 \pm 19,20$ балів ($p < 0,001$).

Показник життєвої активності, що відображує відчуття пацієнтом достатності або навпаки, дефіциту, сил і енергії для виконання повсякденної діяльності, у обстежених хворих також виявився низьким: $56,99 \pm 17,62$ балів; при цьому хворі з алекситимією продемонстрували суттєво гірші показники за цією шкалою: $37,64 \pm 11,12$ балів проти $63,32 \pm 14,47$ балів ($p < 0,001$).

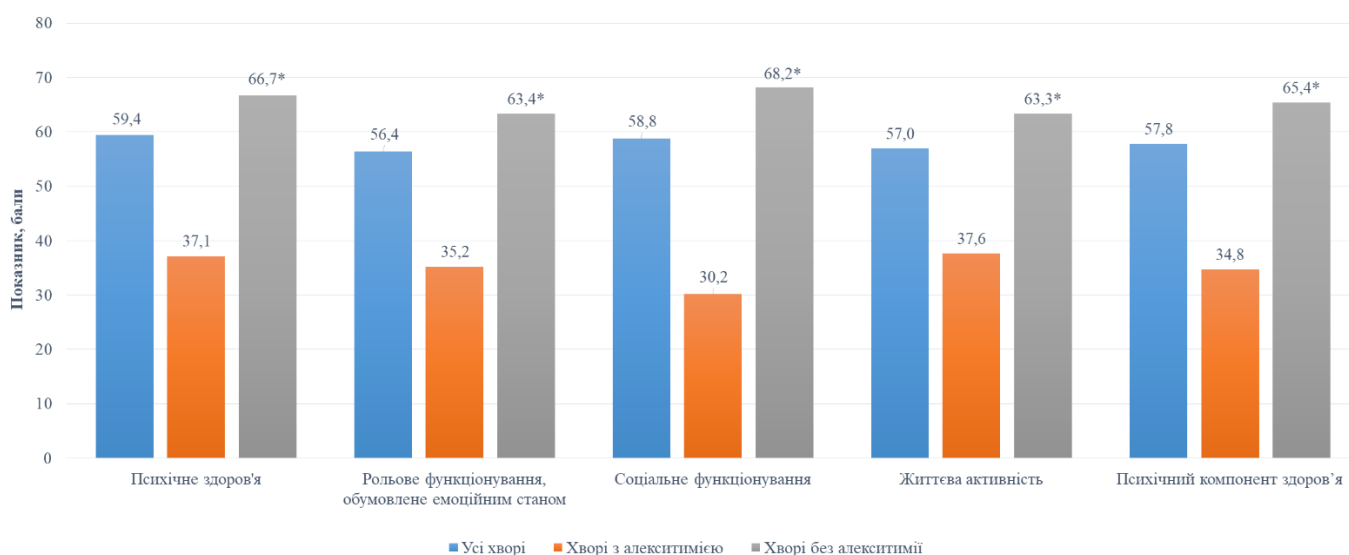


Рис. 6.8. Показники психологічної складової ЯЖ у хворих на РА залежно від наявності алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Психологічний компонент здоров'я, що складається з чотирьох зазначених вище шкал, у хворих на РА був низьким: $57,84 \pm 18,02$ балів, за наявності алекситимії виявився значуще ($p < 0,001$) нижчим у порівнянні з хворими без алекситимії: $34,78 \pm 8,79$ балів проти $65,38 \pm 13,19$ балів.

Аналіз кореляцій між показниками ЯЖ та індикаторами активності РА, стану здоров'я, функціональної активності і ЯЖ, а також показниками TAS-20, HDRS, BDI, NARS дозволив виявити ряд важливих закономірностей (табл. 6.9).

Результати кореляційного аналізу зв'язків між показниками ЯЖ та клінічними показниками

Показник	Усі хворі, n=146		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=110	
	rs	p	rs	p	rs	p
1	2	3	4	5	6	7
Фізичне функціонування						
DAS-28	-0,657	<0,001	-0,388	0,019	-0,607	<0,001
SDAI	-0,627	<0,001	-0,360	0,031	-0,569	<0,001
CDAI	-0,621	<0,001	-0,368	0,027	-0,566	<0,001
ВАШ (пацієнт)	-0,607	<0,001	-0,231	0,175	-0,496	<0,001
ВАШ (лікар)	-0,577	<0,001	-0,057	0,742	-0,474	<0,001
HAQ	-0,784	<0,001	-0,813	<0,001	-0,680	<0,001
DRI	-0,662	<0,001	-0,599	<0,001	-0,576	<0,001
TAS-20	-0,366	<0,001	0,169	0,323	-0,108	0,260
HDRS	-0,612	<0,001	-0,466	0,004	-0,495	<0,001
HARS	-0,486	<0,001	-0,305	0,071	-0,452	<0,001
BDI	-0,556	<0,001	-0,291	0,085	-0,445	<0,001
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом						
DAS-28	-0,513	<0,001	-0,167	0,330	-0,480	<0,001
SDAI	-0,474	<0,001	-0,016	0,925	-0,458	<0,001
CDAI	-0,478	<0,001	-0,094	0,585	-0,446	<0,001
ВАШ (пацієнт)	-0,467	<0,001	-0,125	0,468	-0,378	<0,001
ВАШ (лікар)	-0,434	<0,001	-0,080	0,645	-0,333	<0,001
HAQ	-0,630	<0,001	-0,459	0,005	-0,576	<0,001
DRI	-0,458	<0,001	-0,372	0,025	-0,367	<0,001
TAS-20	-0,286	<0,001	-0,157	0,359	-0,053	0,581
HDRS	-0,496	<0,001	-0,379	0,023	-0,387	<0,001
HARS	-0,425	<0,001	-0,306	0,070	-0,386	<0,001
BDI	-0,445	<0,001	-0,251	0,139	-0,343	<0,001
Інтенсивність болю						
DAS-28	-0,567	<0,001	-0,237	0,164	-0,454	<0,001
SDAI	-0,503	<0,001	-0,021	0,903	-0,453	<0,001
CDAI	-0,493	<0,001	-0,032	0,852	-0,446	<0,001
ВАШ (пацієнт)	-0,666	<0,001	-0,367	0,028	-0,493	<0,001
ВАШ (лікар)	-0,626	<0,001	-0,124	0,473	-0,488	<0,001
HAQ	-0,679	<0,001	-0,593	<0,001	-0,538	<0,001
DRI	-0,537	<0,001	-0,248	0,144	-0,420	<0,001
TAS-20	-0,422	<0,001	0,076	0,658	-0,052	0,590
HDRS	-0,547	<0,001	-0,523	0,001	-0,287	0,002
HARS	-0,377	<0,001	-0,456	0,005	-0,249	0,009
Шкала А. Векс	-0,507	<0,001	-0,396	0,017	-0,292	0,002
Загальний стан здоров'я						
DAS-28	-0,548	<0,001	-0,201	0,239	-0,454	<0,001
SDAI	-0,502	<0,001	-0,134	0,435	-0,433	<0,001
CDAI	-0,483	<0,001	-0,089	0,607	-0,421	<0,001
ВАШ (пацієнт)	-0,578	<0,001	-0,276	0,103	-0,404	<0,001

1	2	3	4	5	6	7
ВАШ (лікар)	-0,544	<0,001	-0,128	0,457	-0,377	<0,001
HAQ	-0,737	<0,001	-0,524	0,001	-0,633	<0,001
DRI	-0,552	<0,001	-0,447	0,006	-0,409	<0,001
TAS-20	-0,416	<0,001	-0,063	0,714	-0,090	0,350
HDRS	-0,597	<0,001	-0,497	0,002	-0,392	<0,001
HARS	-0,457	<0,001	-0,289	0,087	-0,395	<0,001
Шкала А. Векс	-0,547	<0,001	-0,316	0,060	-0,351	<0,001
Фізичний компонент здоров'я						
DAS-28	-0,635	<0,001	-0,307	0,068	-0,564	<0,001
SDAI	-0,589	<0,001	-0,171	0,319	-0,545	<0,001
CDAI	-0,582	<0,001	-0,204	0,233	-0,537	<0,001
ВАШ (пацієнт)	-0,641	<0,001	-0,323	0,055	-0,497	<0,001
ВАШ (лікар)	-0,599	<0,001	-0,166	0,334	-0,460	<0,001
HAQ	-0,786	<0,001	-0,722	<0,001	-0,686	<0,001
DRI	-0,611	<0,001	-0,517	0,001	-0,498	<0,001
TAS-20	-0,408	<0,001	-0,073	0,673	-0,078	0,416
HDRS	-0,626	<0,001	-0,544	0,001	-0,440	<0,001
HARS	-0,484	<0,001	-0,411	0,013	-0,417	<0,001
Шкала А. Векс	-0,571	<0,001	-0,361	0,031	-0,408	<0,001
Психічне здоров'я						
DAS-28	-0,450	<0,001	0,064	0,713	-0,254	0,008
SDAI	-0,413	<0,001	0,005	0,977	-0,226	0,017
CDAI	-0,386	<0,001	0,014	0,935	-0,211	0,027
ВАШ (пацієнт)	-0,450	<0,001	0,068	0,692	-0,122	0,203
ВАШ (лікар)	-0,458	<0,001	0,011	0,950	-0,160	0,096
HAQ	-0,508	<0,001	0,177	0,301	-0,390	<0,001
DRI	-0,560	<0,001	0,109	0,526	-0,505	<0,001
TAS-20	-0,730	<0,001	-0,562	<0,001	-0,500	<0,001
HDRS	-0,545	<0,001	0,075	0,665	-0,353	<0,001
HARS	-0,368	<0,001	0,065	0,708	-0,373	<0,001
Шкала А. Векс	-0,493	<0,001	0,235	0,168	-0,336	<0,001
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом						
DAS-28	-0,395	<0,001	-0,233	0,172	-0,193	0,044
SDAI	-0,382	<0,001	0,046	0,789	-0,267	0,005
CDAI	-0,377	<0,001	-0,038	0,827	-0,247	0,009
ВАШ (пацієнт)	-0,466	<0,001	-0,147	0,392	-0,238	0,012
ВАШ (лікар)	-0,443	<0,001	0,036	0,837	-0,239	0,012
HAQ	-0,474	<0,001	-0,151	0,381	-0,323	0,001
DRI	-0,465	<0,001	-0,197	0,250	-0,374	<0,001
TAS-20	-0,602	<0,001	0,091	0,597	-0,440	<0,001
HDRS	-0,443	<0,001	-0,164	0,338	-0,235	0,013
HARS	-0,284	<0,001	-0,014	0,936	-0,257	0,007
Шкала А. Векс	-0,410	<0,001	-0,216	0,207	-0,226	0,018
Соціальне функціонування						
DAS-28	-0,464	<0,001	-0,450	0,006	-0,226	0,018
SDAI	-0,422	<0,001	-0,238	0,162	-0,256	0,007
CDAI	-0,395	<0,001	-0,252	0,138	-0,224	0,018

1	2	3	4	5	6	7
ВАШ (пацієнт)	-0,497	<0,001	-0,200	0,243	-0,165	0,085
ВАШ (лікар)	-0,490	<0,001	-0,081	0,637	-0,207	0,030
HAQ	-0,442	<0,001	-0,177	0,301	-0,207	0,030
DRI	-0,468	<0,001	-0,062	0,718	-0,318	0,001
TAS-20	-0,654	<0,001	-0,430	0,009	-0,307	0,001
HDRS	-0,504	<0,001	-0,218	0,202	-0,181	0,059
HARS	-0,303	<0,001	-0,052	0,763	-0,185	0,052
Шкала А. Бека	-0,441	<0,001	-0,031	0,859	-0,166	0,084
Життєва активність						
DAS-28	-0,433	<0,001	-0,193	0,260	-0,210	0,028
SDAI	-0,396	<0,001	-0,092	0,595	-0,237	0,013
CDAI	-0,367	<0,001	-0,050	0,771	-0,212	0,026
ВАШ (пацієнт)	-0,497	<0,001	-0,164	0,338	-0,207	0,030
ВАШ (лікар)	-0,449	<0,001	0,077	0,657	-0,187	0,051
HAQ	-0,577	<0,001	-0,490	0,002	-0,413	<0,001
DRI	-0,476	<0,001	-0,412	0,012	-0,309	0,001
TAS-20	-0,559	<0,001	-0,067	0,700	-0,200	0,037
HDRS	-0,538	<0,001	-0,647	<0,001	-0,239	0,012
HARS	-0,368	<0,001	-0,513	0,001	-0,235	0,014
Шкала А. Бека	-0,470	<0,001	-0,441	0,007	-0,190	0,047
Психологічний компонент здоров'я						
DAS-28	-0,491	<0,001	-0,340	0,043	-0,253	0,008
SDAI	-0,474	<0,001	-0,082	0,636	-0,315	0,001
CDAI	-0,447	<0,001	-0,108	0,530	-0,284	0,003
ВАШ (пацієнт)	-0,541	<0,001	-0,224	0,189	-0,201	0,035
ВАШ (лікар)	-0,519	<0,001	-0,006	0,972	-0,218	0,022
HAQ	-0,580	<0,001	-0,338	0,043	-0,413	<0,001
DRI	-0,578	<0,001	-0,292	0,084	-0,479	<0,001
TAS-20	-0,746	<0,001	-0,347	0,038	-0,481	<0,001
HDRS	-0,588	<0,001	-0,453	0,005	-0,313	0,001
HARS	-0,389	<0,001	-0,309	0,066	-0,323	0,001
Шкала А. Бека	-0,524	<0,001	-0,228	0,181	-0,288	0,002

Як видно з даних табл. 6.9, при дослідженні кореляційних зв'язків у хворих на РА без поділу на групи з наявністю та відсутністю алекситимії були виявлені кореляційні зв'язки з дуже високим рівнем статистичної значущості ($p < 0,001$) між усіма проаналізованими показниками активності РА, функціональної здатності і стану здоров'я пацієнтів, а також з показниками за Торонтською шкалою алекситимії, шкалами депресії і тривоги. Усі кореляції зворотні (при збільшенні клінічних проявів РА та виразності алекситимії, депресії і тривоги ЯЖ знижується), переважно помірної

сили. Більшість цих кореляційних зв'язків зберігалися і при аналізі кореляцій у групі пацієнтів без алекситимії.

Натомість, при вивченні кореляцій між зазначеними показниками у групі хворих з алекситимією не було виявлено значущих кореляцій за більшістю показників; особливо це стосувалося показників психічної сфери. Це підтверджує припущення щодо того, що алекситимія є фактором, який спотворює патофізіологічні і патопсихологічні зв'язки і викривлює взаємодію різних чинників у патогенезі РА. Виявлені закономірності необхідно використовувати при плануванні лікувальних заходів для хворих на РА.

Таким чином, хворим на РА притаманні специфічні зміни у психоемоційній сфері, що проявляються зростанням поширеності і виразності депресивних і тривожних проявів. При цьому у хворих з алекситимією спотворюються зв'язки клінічних та психопатологічних проявів, притаманних хворим на РА.

Хворі на РА характеризуються низькою ЯЖ, як у фізичній, так і у психологічній сферах, при цьому у хворих з алекситимією порушуються типові зв'язки клінічної симптоматики і психопатологічних проявів з ЯЖ, які виявляються у хворих на РА без алекситимії.

Висновки до розділу 6.

У хворих на РА виявлено легку депресію (HRDS $9,59 \pm 7,09$ балів, BDI $10,04 \pm 15,00$ балів), при цьому у хворих з алекситимією виявлено депресію помірної важкості (HRDS $16,72 \pm 5,79$ балів, BDI $17,31 \pm 14,60$ балів), а за відсутності алекситимії – прояви субдепресивного рівня (HRDS $7,25 \pm 5,82$ балів, BDI $7,66 \pm 14,41$ балів). У хворих з алекситимією виявлено також більшу поширеність окремих видів депресії: адинамічної (у всіх хворих $6,67 \pm 5,06$ балів, у хворих з алекситимією $11,56 \pm 3,99$ балів, у хворих без алекситимії $5,07 \pm 4,30$ балів, $p < 0,001$); ажитованої (відповідно $4,32 \pm 3,34$ балів, $7,72 \pm 3,02$ балів і $3,21 \pm 2,61$ балів, $p < 0,001$); депресії зі страхом (відповідно $3,65 \pm 3,54$ балів, $7,00 \pm 3,93$ балів і $2,55 \pm 2,61$ балів, $p < 0,001$); та недиференційованої (відповідно $2,06 \pm 2,07$ балів, $4,11 \pm 2,03$ балів і $1,39 \pm 1,59$ балів,

$p < 0,001$); а також показників за когнітивно-афективною субшкалою депресії ($6,71 \pm 9,80$ балів, $11,67 \pm 10,29$ балів і $5,08 \pm 9,11$ балів, $p < 0,001$) і субшкалою соматичних проявів депресії ($3,34 \pm 5,43$ балів, $5,64 \pm 4,94$ балів і $2,58 \pm 5,39$ балів, $p < 0,001$).

Серед хворих на РА переважали пацієнти з відсутністю проявів депресії за даними HRDS (43,8 %), істотно меншою була питома вага хворих з легкою депресією (26,0 %) та депресією середньої важкості (19,2 %), і найменшою – з важкою депресією (11,0 %). Аналогічний розподіл був притаманний хворим без алекситимії: 56,4 %, 27,3 %, 14,5 % і 1,8 % відповідно, а у хворих з алекситимією питома вага хворих з відсутністю ознак депресії склала 5,6 %, хворих з легкою депресією – 22,2 %, з депресією середньої важкості і важкою – 33,3 % і 38,9 % відповідно.

За даними шкали А. Векс більшість хворих на РА належала до групи з мінімальними ознаками депресії (71,9 %), пацієнтів з легкою та важкою депресією було 11,6 % та 10,3 % відповідно, з помірною депресією 6,2 %. Серед хворих з алекситимією питома вага пацієнтів з мінімальними ознаками депресії була суттєво меншою у порівнянні з хворими без алекситимії – 38,9 % проти 82,7 %, а пацієнтів з легкою, помірною та важкою депресією – істотно більшою: 27,8 % проти 6,4 %; 19,4 % проти 1,8 % та 13,9 % проти 9,1 % відповідно.

У хворих на РА виявлено підвищену тривогу: $17,07 \pm 7,08$ балів, більшу за наявності алекситимії: $20,08 \pm 5,86$ балів проти $16,08 \pm 7,19$ балів. У пацієнтів з алекситимією виявлено вищі показники психічної тривоги ($8,45 \pm 3,79$ балів, $10,11 \pm 3,21$ балів і $7,91 \pm 3,82$ балів відповідно, $p < 0,01$) та соматичної тривоги ($8,62 \pm 3,70$ балів, $9,97 \pm 3,03$ балів і $8,17 \pm 3,81$ балів, $p < 0,05$). Більшість хворих на РА належали до групи з середньою виразністю тривоги (39,0 %), значною також була питома вага пацієнтів з відсутністю ознак тривоги (31,5 %), а питома вага пацієнтів з легкою та важкою тривогою була близькою (15,8 % і 13,7 % відповідно). Серед хворих без алекситимії більшість обстежених належали до групи з відсутністю ознак тривоги (38,2 %), хворих з тривогою середнього рівня було 37,3 %, з легкою тривогою 13,6 %, і з важкою 10,9 %. Найбільша кількість пацієнтів з алекситимією належали до групи з середньою виразністю тривоги (44,4 %), значною була також питома вага хворих з

важкою (22,3 %) і легкою (22,2 %) тривогою, і найменшою – хворих з відсутністю тривоги (11,1 %).

Виявлено зв'язок виразності депресії і тривоги з клінічною симптоматикою РА. При цьому у хворих з алекситимією не виявлено значущих зв'язків між виразністю депресії і тривоги та активністю захворювання за DAS-28, SDAI та CDAI, ВАШ, а також показником за GAS-20. Натомість, у пацієнтів без алекситимії усі зазначені кореляційні зв'язки зберігалися. Це підтверджує, що алекситимія є фактором, що суттєво викривлює патофізіологічні та психопатологічні реакції, і спотворює зв'язки між соматичними і психологічними чинниками у патогенезі РА.

У хворих на РА виявлено зниження ЯЖ, більш суттєве у хворих з алекситимією, за шкалами фізичного функціонування (відповідно $58,87 \pm 19,16$ балів, $44,31 \pm 15,17$ балів і $63,64 \pm 17,93$ балів, $p < 0,001$); рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (відповідно $53,94 \pm 26,86$ балів, $37,50 \pm 23,53$ балів і $59,32 \pm 25,76$ балів, $p < 0,001$); інтенсивності болю (відповідно $51,86 \pm 21,22$ балів, $31,38 \pm 16,79$ балів і $58,57 \pm 18,02$ балів, $p < 0,001$); загального стану здоров'я (відповідно $47,47 \pm 19,72$ балів, $29,58 \pm 14,26$ балів і $53,32 \pm 17,65$ балів, $p < 0,001$); психічного здоров'я (відповідно $59,42 \pm 18,48$ балів, $37,11 \pm 12,42$ балів і $66,73 \pm 13,65$ балів, $p < 0,001$); рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (відповідно $56,39 \pm 23,70$ балів, $35,15 \pm 19,44$ балів і $63,35 \pm 20,68$ балів, $p < 0,001$); соціального функціонування (відповідно $58,82 \pm 24,35$ балів; $30,21 \pm 13,81$ балів і $68,18 \pm 19,20$ балів, $p < 0,001$); життєвої активності (відповідно $56,99 \pm 17,62$ балів, $37,64 \pm 11,12$ балів і $63,32 \pm 14,47$ балів, $p < 0,001$), а також за інтегральними показниками «Фізичний компонент здоров'я» (відповідно $53,05 \pm 19,36$ балів, $35,69 \pm 14,19$ балів і $58,73 \pm 17,38$ балів, $p < 0,001$) та «Психологічний компонент здоров'я» (відповідно $57,84 \pm 18,02$ балів, $34,78 \pm 8,79$ балів і $65,38 \pm 13,19$ балів, $p < 0,001$).

Виявлені значущі ($p < 0,001$) зворотні кореляційні зв'язки переважно помірної сили ЯЖ з показниками активності РА, функціональної здатності і стану здоров'я пацієнтів, а також з показниками за Торонтською шкалою алекситимії, шкалами депресії і тривоги при аналізі усіх хворих на РА без поділу на групи в залежності від наявності алекситимії. При вивченні кореляцій у групі хворих з алекситимією не було

виявлено значущих кореляцій за більшістю показників, свідчить про те, що алекситимія є фактором, який спотворює патофізіологічні і патопсихологічні зв'язки і викривлює взаємодію різних чинників у патогенезі РА.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (the disability rating index) – індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 2(88). С. 1-4.

2. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Психоемоційне реагування і якість життя хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2024. № 1(28). С. 80-84.

3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Визначення рівня втрати працездатності у хворих на РА за опитувальником The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності // Український ревматологічний журнал. 2021. № 3(85). С. 90.

4. Shalkovskyi Y.I., Shkarivskyi Y.L., Stanislavchuk M.A. Disability in patients with rheumatoid arthritis: relationship with alexithymia. Annals of the rheumatic diseases // The EULAR journal. 2023. 82 (Sup 1). P. 1313.

5. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Стан працездатності хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією, демографічними та хворобоспецифічними показниками // Український Ревматологічний журнал. 2023. № 3(93). С. 59-60.

6. Шалковський Є.І., Василюк В.В., Шаповал І.І., Клебанська А.О., Станіславчук М.А. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2023. № 1(91). С. 1-7.

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ:
ЗВ'ЯЗОК З АЛЕКСИТИМІЄЮ ТА ГЛІАЛЬНИМ НЕЙРОТРОФІЧНИИМ
ФАКТОРОМ (GDNF)

Лікування РА залишається одним з найбільш складних завдань сучасної ревматології. Відсутність етіотропної терапії зумовлює необхідність ретельного вивчення і оцінки ефективності існуючих методів лікування РА, а також аналізу максимальної кількості значущих факторів, які мають вплив на ефективність лікування.

Основною метою протиревматичної терапії є досягнення клінічної ремісії відповідно до критеріїв ACR і EULAR, або низької активності хвороби у разі неможливості досягнення ремісії. При цьому ключове значення для забезпечення ремісії має зниження активності, усунення больового синдрому і відновлення рухової активності, а також зменшення проявів соматичного дискомфорту, які зумовлюють зниження якості життя і функціональні можливості пацієнтів. Важливим аспектом комплексної терапії РА є зменшення виразності несприятливих змін у психоемоційній сфері, що забезпечує покращення загального стану хворих, зростання комплаєнтності та прихильності пацієнтів терапії РА, а також поліпшення рівня їх функціонування, що є вельми важливим з урахуванням інвалідизуючого характеру захворювання.

Описані у попередніх розділах закономірності, виявлені щодо впливу алекситимії та рівня GDNF на клінічні прояви РА, стан психоемоційної сфери та ЯЖ хворих, зумовлюють необхідність вивчення динаміки цих характеристик в процесі лікування. Дані такого дослідження мають важливе теоретичне значення для розуміння особливостей патогенетичних механізмів РА та взаємозв'язку різних чинників у генезі патологічних проявів, а також практичне значення для удосконалення існуючих і розробки нових підходів до лікування РА з урахуванням комплексу клінічних, біохімічних та психосоціальних факторів.

7.1. Ефективність лікування хворих на РА: вплив алекситимії на клінічні прояви, психоемоційну сферу та якість життя хворих

З метою комплексної оцінки впливу алекситимії на динаміку клінічних показників, стан психоемоційної сфери та якості життя, з урахуванням фактору GDNF, нами було відібрано 88 пацієнтів, у яких проводилося дослідження вмісту GDNF у плазмі крові. Серед зазначених пацієнтів було виділено дві групи: з наявністю алекситимії (показник за TAS-20 вище 60 балів), чисельністю 36 хворих, і з відсутністю алекситимії (показник за TAS-20 до 60 балів), чисельністю 52 хворих. Клініко-демографічна характеристика зазначених пацієнтів наведена у табл. 7.1.

Таблиця 7.1

Клініко-демографічна характеристика груп хворих на РА залежно від наявності алекситимії

Показник	Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52	p
Вік, роки	50,8 ± 10,9	53,4 ± 9,2	49,1 ± 11,7	0,120
Стать, чоловіки/жінки, n (%)	15/73 (17,0/83,0)	7/29 (19,4/80,6)	8/44 (15,4/84,6)	0,413
Давність захворювання, років	8,2 ± 4,5	9,9 ± 4,8	7,0 ± 3,9	0,001
Серопозитивність, n (%)	58 (65,9)	29 (80,6)	29 (55,8)	0,031
Рентгенологічна стадія I, n (%)	25 (28,5)	5 (13,9)	20 (38,5)	0,010
Рентгенологічна стадія II, n (%)	36 (40,9)	14 (38,9)	22 (42,3)	0,461
Рентгенологічна стадія III, n (%)	23 (26,1)	15 (41,7)	8 (15,4)	0,006
Рентгенологічна стадія IV, n (%)	4 (4,5)	2 (5,5)	2 (3,8)	0,543
Кількість болючих суглобів	11,5 ± 5,8	13,9 ± 4,4	9,9 ± 6,1	0,002
Кількість набряклих суглобів	12,0 ± 5,7	14,4 ± 4,4	10,3 ± 6,0	0,001

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Як видно з табл. 7.1, досліджені пацієнти були представлені переважно особами середнього віку; більшість з них складала жінки (понад 80 %), середня давність захворювання перевищувала 7 років (у хворих з алекситимією значуще ($p < 0,01$) більше, ніж у хворих без алекситимії). Серед хворих з алекситимією було значуще ($p < 0,05$) більше серопозитивних. Серед пацієнтів з алекситимією було значуще

більше хворих з III рентгенологічною стадією, а серед пацієнтів без алекситимії – з I стадією.

При вивченні динаміки клініко-лабораторних показників у процесі лікування з урахуванням фактору алекситимії було виявлено, що у хворих без алекситимії спостерігалася краща динаміка в процесі лікування за показниками ШОЕ, SDAI, ВАШ (оцінка лікарем) та DRI (табл. 7.2, рис. 7.1, 7.2).

Таблиця 7.2

Динаміка клініко-лабораторних маркерів у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ		
		Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52
ШОЕ, мм/год	до лікування	23,36 ± 14,47	29,47 ± 14,38	19,13 ± 13,07**
	через 12 тижнів	16,81 ± 14,68###	23,14 ± 15,76###	12,42 ± 12,22***##
DAS-28, бали	до лікування	5,66 ± 1,15	6,35 ± 0,65	5,19 ± 1,18**
	через 12 тижнів	4,69 ± 1,34###	5,16 ± 1,24###	4,38 ± 1,33***##
SDAI, бали	до лікування	33,98 ± 11,80	39,14 ± 8,50	30,40 ± 12,49**
	через 12 тижнів	26,38 ± 9,57###	32,11 ± 6,99###	22,41 ± 9,13***##
CDAI, бали	до лікування	32,93 ± 11,80	37,53 ± 8,75	29,75 ± 12,64**
	через 12 тижнів	26,23 ± 11,21###	28,16 ± 10,15###	24,90 ± 11,80##
ВАШ (пацієнт), бали	до лікування	6,52 ± 1,51	7,64 ± 0,89	5,75 ± 1,36**
	через 12 тижнів	3,91 ± 0,94###	4,56 ± 0,61###	3,46 ± 0,87***##
ВАШ (лікар), бали	до лікування	5,94 ± 1,33	6,92 ± 0,87	5,27 ± 1,17**
	через 12 тижнів	3,58 ± 0,88###	4,17 ± 0,51###	3,17 ± 0,86***##
HAQ, бали	до лікування	1,24 ± 0,69	1,67 ± 0,57	0,94 ± 0,60**
	через 12 тижнів	0,90 ± 0,62###	1,16 ± 0,51###	0,73 ± 0,63***##
DRI, бали	до лікування	34,14 ± 18,43	44,50 ± 16,85	26,98 ± 16,02**
	через 12 тижнів	25,20 ± 13,58###	33,01 ± 12,15###	19,80 ± 11,85***##

Примітки. 1. ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

2. ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

ШОЕ у процесі лікування у всіх пацієнтів зменшилося на $23,4 \pm 66,2$ %, у хворих з алекситимією – на $15,8 \pm 68,7$ %, у хворих без алекситимії – на $28,7 \pm 64,5$ %; показник SDAI – відповідно на $22,9 \pm 4,6$ %, $17,9 \pm 2,5$ % і на $26,3 \pm 1,6$ %.

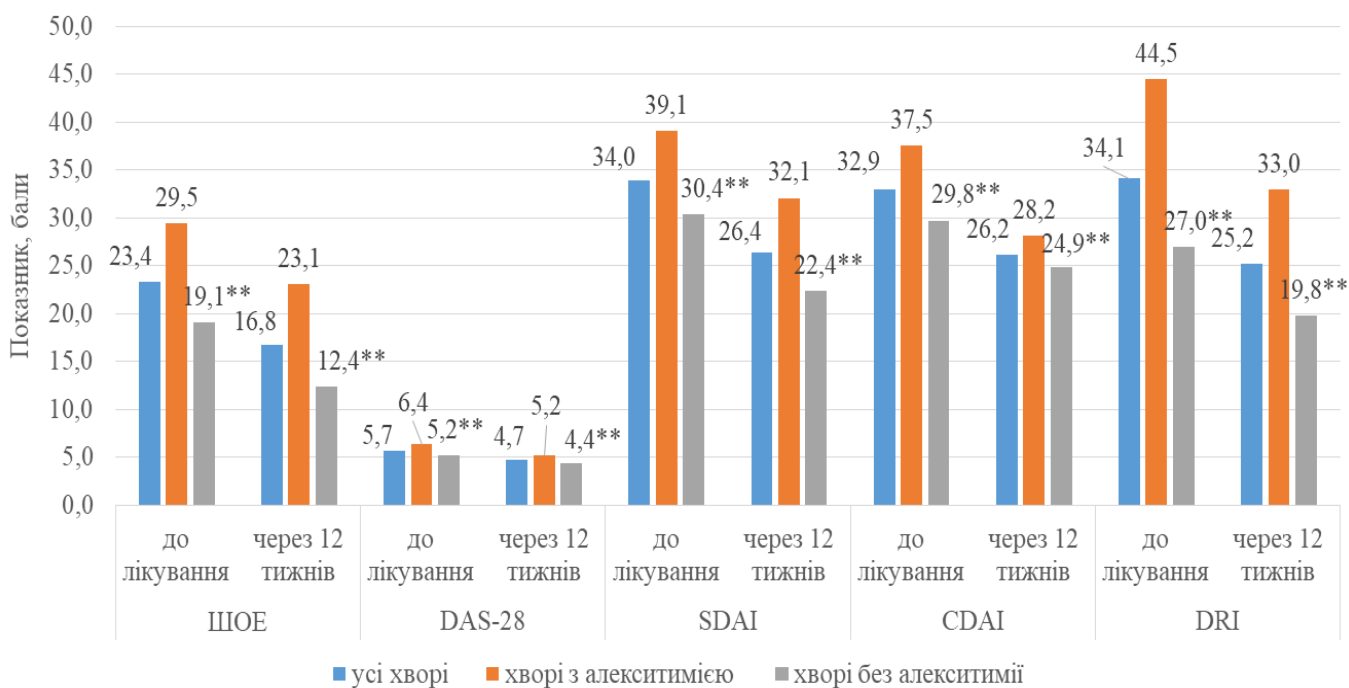


Рис. 7.1. Динаміка показників ШОЕ, DAS-28, SDAI, CDAI та DRI у хворих на РА під впливом лікування. «**» ($p < 0,01$) – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

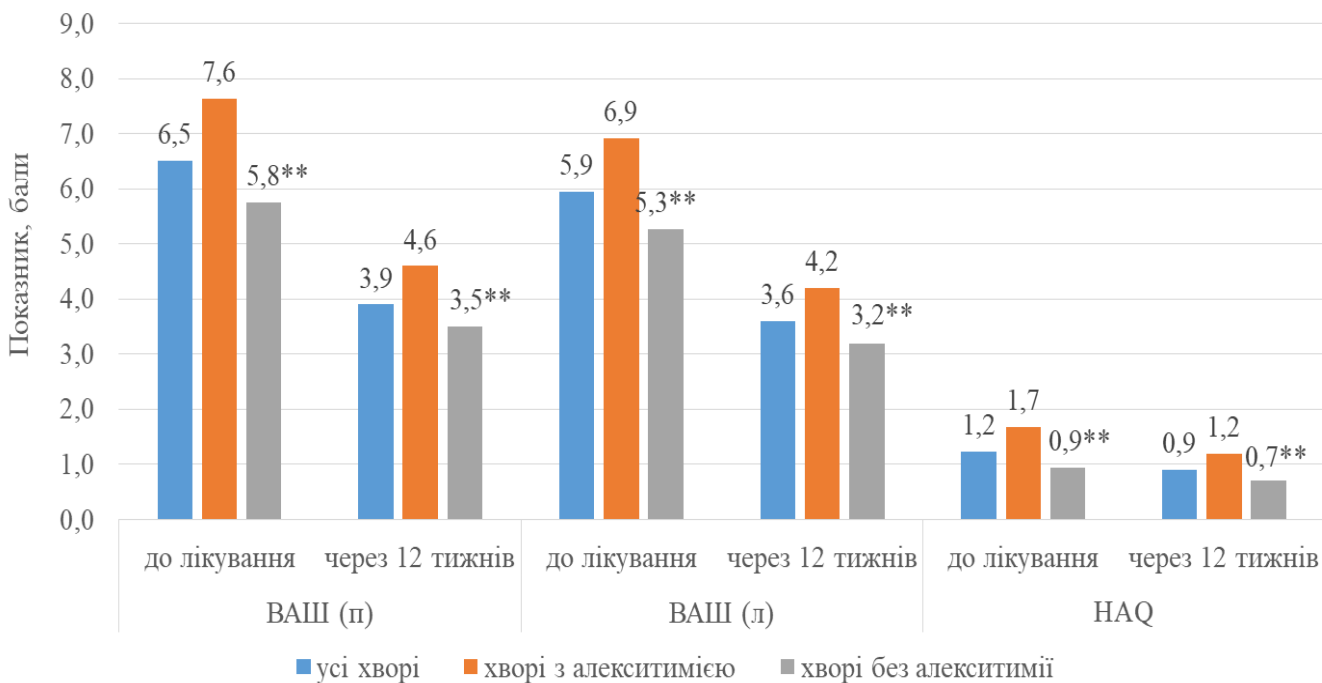


Рис. 7.2. Динаміка показників за ВАШ та НАQ у хворих на РА під впливом лікування. «**» ($p < 0,01$) – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Вивчення результатів лікування у хворих на РА виявило, що стан ремісії відповідно до критеріїв ACR/EULAR (показник за DAS-28 менше 2,6 балів) був досягнутий у 2,3 % хворих, при цьому усі хворі з ремісією не мали алекситимії (табл. 7.3, рис. 7.3).

Таблиця 7.3

Результати лікування у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії під впливом лікування

Ефективність лікування		Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією , n=36	Хворі без алекситимії, n=52
Ремісія (показник за DAS-28 менше 2,6 балів), n (%)	до лікування	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	через 12 тижнів	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (3,8)
	динаміка, %	2,3	0	3,8
Низька активність (показник за DAS-28 від 2,6 балів до 3,2 балів), n (%)	до лікування	3 (3,4)	0 (0,0)	3 (5,8)
	через 12 тижнів	11 (12,5)	3 (8,3)	8 (15,4)
	динаміка, %	9,1	8,3	9,6
Середня активність (показник за DAS-28 від 3,2 балів до 5,1 балів), n (%)	до лікування	20 (22,7)	1 (2,8)	19 (36,5)**
	через 12 тижнів	57 (64,8)	22 (61,1)	35 (67,3)
	динаміка, %	42,1##	58,3##	30,8##
Висока активність (показник за DAS-28 понад 5,1 балів), n (%)	до лікування	65 (73,9)	35 (97,2)	30 (57,7)**
	через 12 тижнів	18 (20,5)	11 (30,6)	7 (13,5)*
	динаміка, %	-53,4##	-66,6##	-44,2##

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

2. ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Під впливом лікування питома вага хворих з низькою активністю збільшилася в цілому з 3,4 % до 12,5 %, при цьому у хворих без алекситимії це збільшення було дещо більш суттєвим: з 5,8 % до 15,4 %, тоді як у хворих з алекситимією – з 0 % до 8,3 %.

Питома вага хворих з середньою активністю РА збільшилася в цілому з 22,7 % до 64,8 %, при цьому приріст був більш суттєвим у хворих з алекситимією – з 2,8 % до 61,1 %, а питома вага таких хворих – дещо більшою у групі без алекситимії: 67,3 %.

Питома вага хворих з високою активністю відповідно зменшилася: в цілому до 20,5 %, у хворих з алекситимією – до 30,6 %, і у хворих без алекситимії – до 13,5 %.

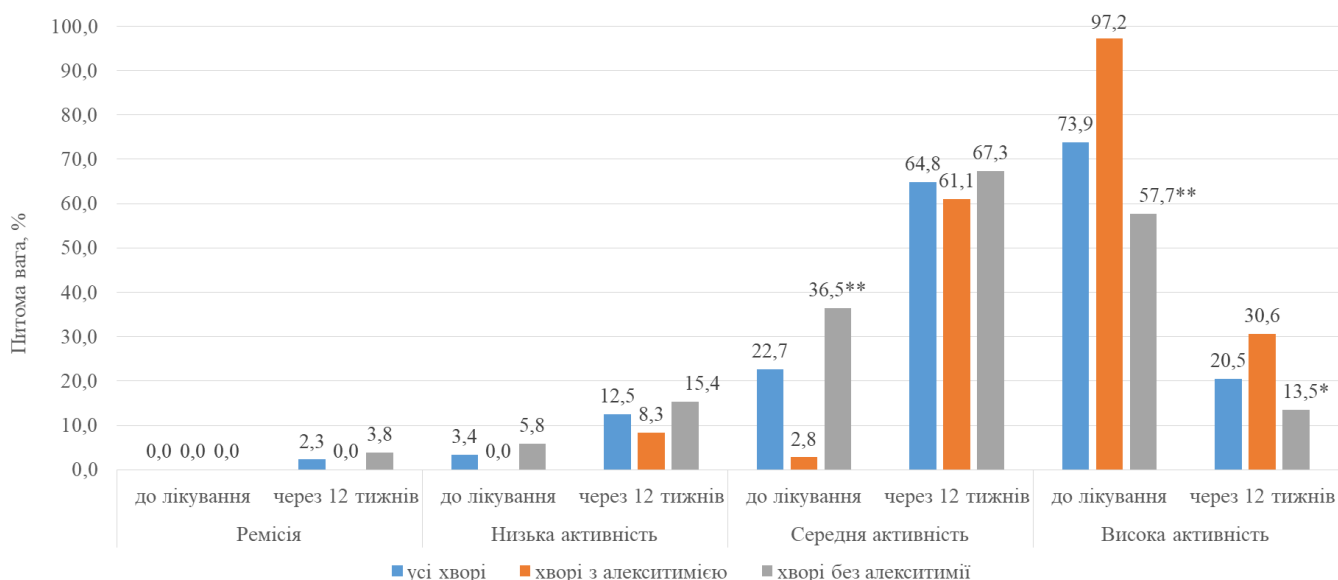


Рис. 7.3. Структура результатів лікування відповідно до критеріїв ACR/EULAR у хворих з наявністю та відсутністю алекситимії. «*» ($p < 0,05$) та «**» ($p < 0,01$) – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Надзвичайно важливим для оцінки ефективності терапії є аналіз відповідності критеріям ефективності лікування ACR-20, ACR-50 і ACR-70. Загалом, після 12-тижневої терапії відповідність критеріям ACR-20 була досягнута у 60,2 % пацієнтів (респондери); при цьому питома вага хворих, які були респондерами ACR-20, серед пацієнтів з відсутністю алекситимії була значуще більшою у порівнянні з пацієнтами з алекситимією: 69,2 % проти 47,2 % ($p < 0,05$) (табл. 7.4, рис. 7.4).

Таблиця 7.4

Відповідність критеріям ACR-20 у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії під впливом лікування

Варіанти	Усі хворі, n=88		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=52		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Респондери	53	60,2	17	47,2	36	69,2	0,032
Не респондери	35	39,8	19	52,8	16	30,8	
Всього	88	100,0	36	100,0	52	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

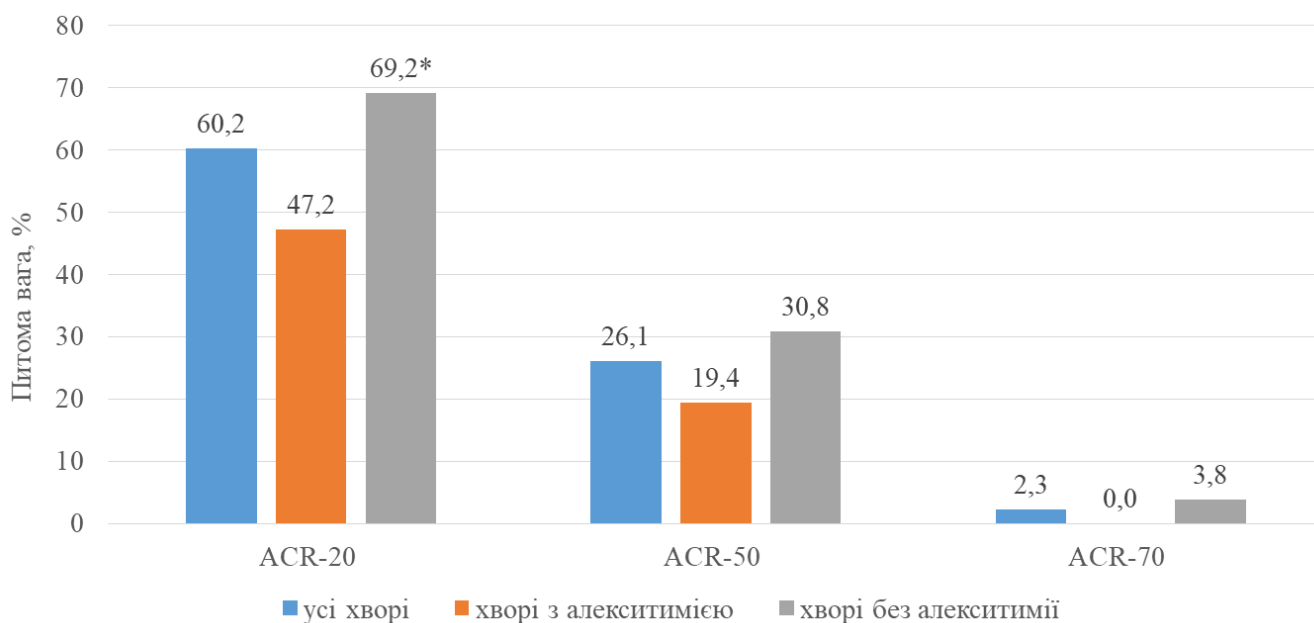


Рис. 7.4. Відповідність критеріям ACR-20, ACR-50 та ACR-70 у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії після лікування. «*» ($p < 0,05$) – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Відповідність критеріям ACR-50 після 12-тижневої терапії була досягнута у 26,1 % хворих на РА; при цьому питома вага респондерів серед хворих без алекситимії була суттєво вищою: 30,8 % проти 19,4 %, хоча рівень статистичної значущості розбіжностей не досягав прийнятного рівня ($p > 0,05$) (табл. 7.5, рис. 7.4).

Таблиця 7.5

Відповідність критеріям ACR-50 у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії під впливом лікування

Варіанти	Усі хворі, n=88		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=52		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Респондери	23	26,1	7	19,4	16	30,8	0,173
Не респондери	65	73,9	29	80,6	36	69,2	
Всього	88	100,0	36	100,0	52	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Респондерами за критеріям ACR-70 були 2,3 % пацієнтів, усі ці хворі належали до групи без алекситимії (табл. 7.6, рис. 7.4).

**Відповідність критеріям ACR-70 у хворих на РА з наявністю та відсутністю
алекситимії під впливом лікування**

Варіанти	Усі хворі, n=88		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=52		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Респондери	2	2,3	0	0,0	2	3,8	0,346
Не респондери	86	97,7	36	100,0	50	96,2	
Всього	88	100,0	36	100,0	52	100,0	

Примітка. p – статистична значущість розбіжностей між групами хворих з алекситимією та без алекситимії

Важливою складовою комплексного відновлення нормального функціонування хворих на РА в процесі лікування є нормалізація психоемоційної сфери. Усунення депресивних і тривожних проявів та явищ астенизації, що супроводжують хронічний больовий синдром, є важливою передумовою стійкої прихильності хворих до лікування, високої комплаєнтності, покращення якості життя та соціального функціонування.

Зменшення виразності болю, а також покращення функціональних можливостей хворих під впливом лікування зумовило покращення стану психоемоційної сфери у більшості пацієнтів. Так, після 12 тижнів терапії спостерігалось зменшення виразності депресивних і тривожних проявів у хворих на РА (табл. 7.7, рис. 7.5).

Середній показник депресії за HDRS у хворих на РА в процесі лікування зменшився з $11,20 \pm 7,60$ балів, що відповідає легкій депресії, до $8,30 \pm 5,46$ балів, що відповідає нижній межі легкої депресії. При цьому у хворих з алекситимією показник зменшився на 22 % – з $16,72 \pm 5,79$ балів до $12,64 \pm 4,34$ балів, а у хворих без алекситимії зменшення показника депресії було менш суттєвим – на 20 %, з $7,38 \pm 6,27$ до $5,29 \pm 3,93$ балів, однак, показник депресії після лікування у цих хворих відповідав відсутності ознак депресії, а у хворих з алекситимією після лікування показник відповідав легкій депресії, що може розглядатися як ознака стійких патохарактерологічних трансформацій.

Динаміка показників стану психоемоційної сфери у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ		
		Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52
Показник депресії за HDRS	до лікування	11,20 ± 7,60	16,72 ± 5,79	7,38 ± 6,27**
	через 12 тижнів	8,30 ± 5,46##	12,64 ± 4,34##	5,29 ± 3,93**##
Показник депресії за опитувальником А. Векс	до лікування	11,72 ± 15,57	17,31 ± 14,60	7,85 ± 15,17**
	через 12 тижнів	8,93 ± 10,27##	14,22±0,26##	5,27 ± 8,63**##
Показник тривоги за HARS	до лікування	17,51 ± 7,01	20,08 ± 5,86	15,73 ± 7,23**
	через 12 тижнів	12,23 ± 4,64##	14,83 ± 4,30##	10,42±4,00**##

Примітки. 1. ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

2. ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

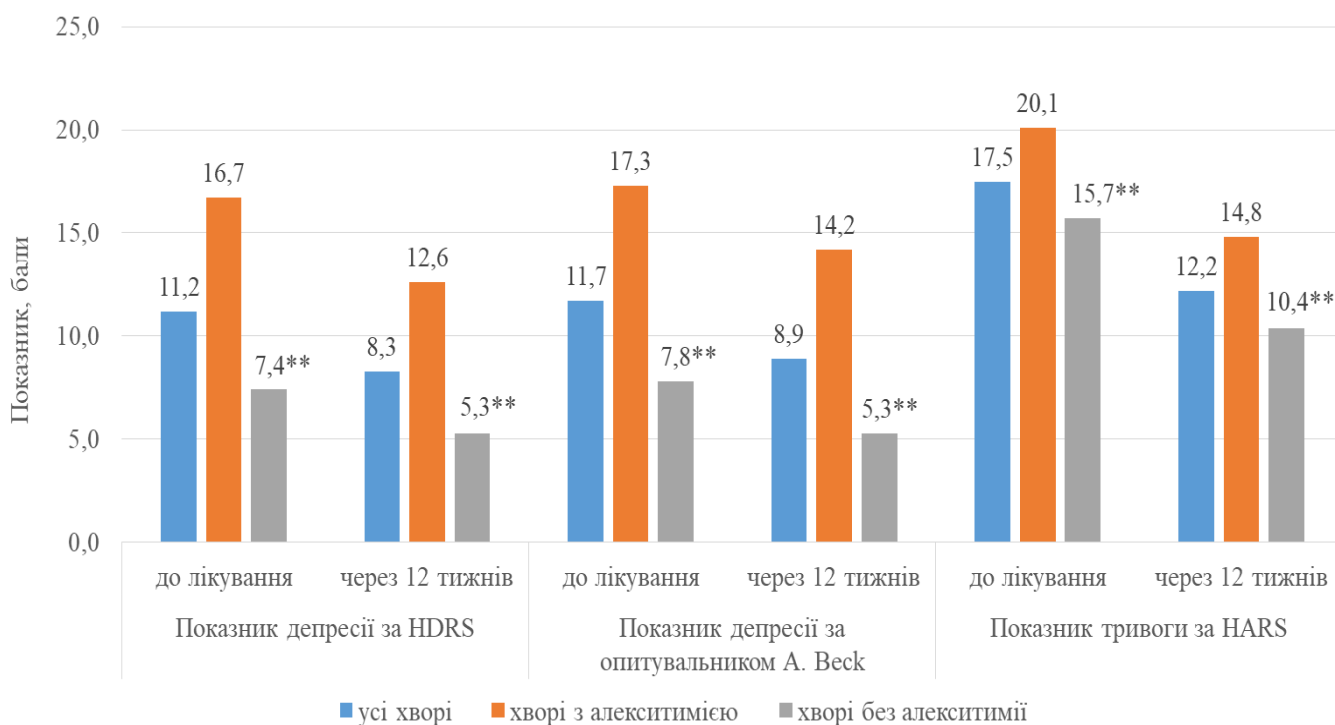


Рис. 7.5. Показники стану психоемоційної сфери в динаміці лікування хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії. «**» ($p < 0,01$) – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Аналіз розподілу пацієнтів на групи в залежності від показника за HDRS також засвідчив суттєве зменшення депресивних проявів (табл. 7.8, рис. 7.6). Так, питома

вага хворих з відсутністю ознак депресії після 12-тижневого лікування збільшилася з 36,3 % до 45,5 %, хворих з легкою депресією з 23,9 % до 39,8 %, а хворих з депресією середньої виразності зменшилася з 21,6 % до 8,0 %, і важкої – з 18,2 % до 6,8 %.

Таблиця 7.8

**Групи хворих на РА за рівнями депресії за HDRS залежно від наявності
алекситимії**

Важкість депресії		Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52
Відсутність ознак депресії, n (%),	до лікування	32 (36,3)	2 (5,6)	30 (57,7)**
	через 12 тижнів	40 (45,5)	2 (5,6)	38 (73,1)**
Легка депресія, n (%)	до лікування	21 (23,9)	8 (22,2)	13 (25,0)
	через 12 тижнів	35 (39,8)#	22 (61,1)##	13 (25,0)**
Середня виразність депресії, n (%)	до лікування	19 (21,6)	12 (33,3)	7 (13,5)*
	через 12 тижнів	7 (8,0)#	6 (16,7)	1 (1,9)*#
Важка депресія, n (%)	до лікування	16 (18,2)	14 (38,9)	2 (3,8)**
	через 12 тижнів	6 (6,8)	6 (16,7)	0 (0,0)**

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

2. # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Динаміка зменшення депресивних проявів за клінічними групами була більш вираженою у хворих без алекситимії щодо відсутності ознак депресії, і у хворих з алекситимією – щодо інших ступенів важкості депресії, при цьому слід враховувати, що виразність депресивних проявів і питома вага хворих, які належали до більш важких груп за виразністю депресії, до початку лікування у хворих з алекситимією була значно більшою. Також у хворих без алекситимії після 12-тижневого лікування розподіл за групами виразності депресії був значно кращим у порівнянні з хворими без алекситимії. Так, питома вага хворих без ознак депресії збільшилася у хворих без алекситимії – з 57,7 % до 73,1 % (на 15,4 %), а у хворих з алекситимією – не змінилася (5,6 %). Питома вага хворих з депресією середньої важкості і важкою депресією у пацієнтів з алекситимією склала по 16,7 %, тоді як у хворих без алекситимії питома вага пацієнтів з депресією середньої важкості склала 1,9 %, а пацієнти з важкою депресією були відсутні.

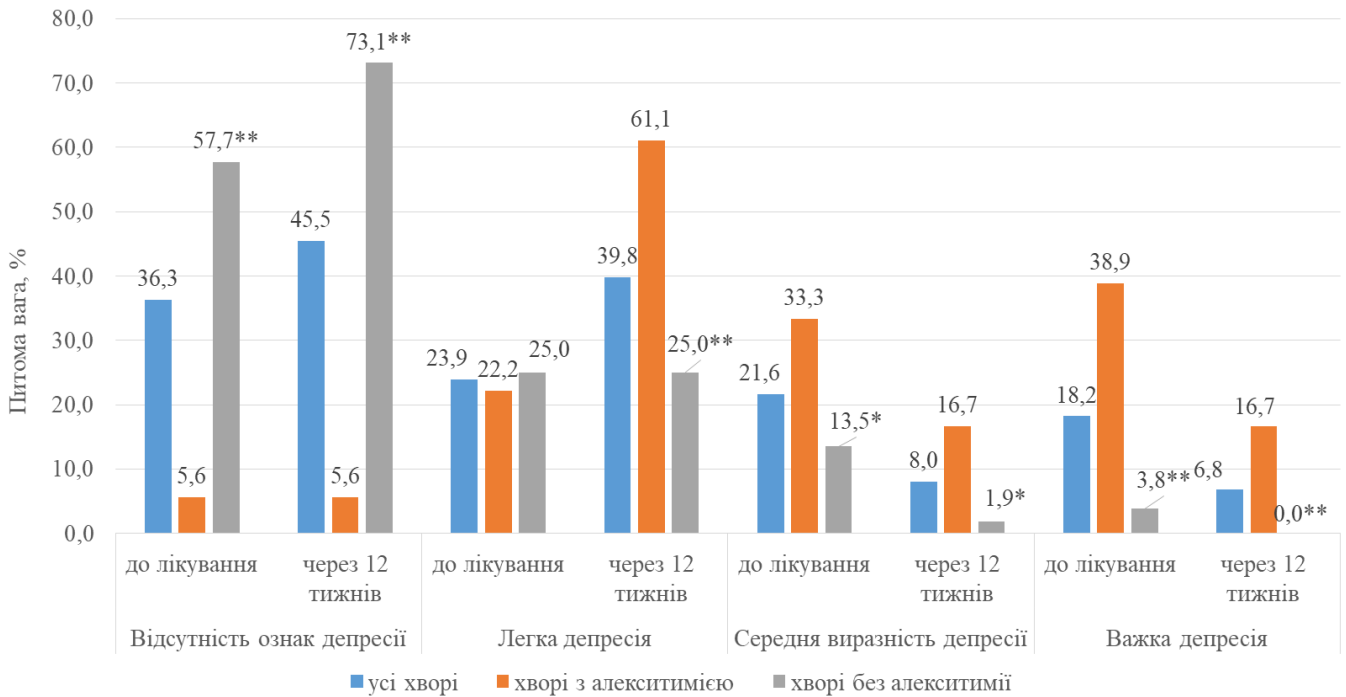


Рис. 7.6. Структура груп виразності депресії за HDRS у хворих на ПА з наявністю та відсутністю алекситимії. «*» ($p < 0,05$) та «**» ($p < 0,01$) – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Закономірності, виявлені з використанням оціночної шкали депресії HDRS, підтверджуються результатами, отриманими за допомогою опитувальника депресії А. Векс; при цьому слід зауважити, що суб'єктивна оцінка депресії хворими на ПА є гіршою, ніж оцінка фахівцем. Так, середній показник депресії за опитувальником А. Векс у всіх хворих зменшився з $11,72 \pm 15,57$ балів, що відповідає помірному рівню депресії, до $8,93 \pm 10,27$ балів, що відповідає нижній межі легкої депресії. При цьому у хворих без алекситимії під впливом лікування вдалося зменшити показник депресії з $7,85 \pm 15,17$ балів (помірна депресія) до $5,27 \pm 8,63$ балів, що відповідає мінімальним ознакам депресії, тоді як у хворих з алекситимією після лікування показник зменшився з $17,31 \pm 14,60$ до $14,22 \pm 10,26$ балів, що відповідає легкій депресії і підтверджує наявність у хворих на ПА стійких депресивних проявів (табл. 7.7, рис. 7.6).

Розподіл пацієнтів на групи в залежності від виразності депресії за опитувальником А. Векс також засвідчив зменшення депресивних проявів під впливом лікування (табл. 7.9, рис. 7.7)

Групи хворих на РА за рівнями депресії за опитувальником А. Векс залежно від наявності алекситимії

Важкість депресії		Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52
Мінімальні ознаки депресії, n (%)	до лікування	32 (36,3)	2 (5,6)	30 (57,6)**
	через 12 тижнів	32 (36,3)	2 (5,6)	30 (57,6)**
Легка депресія (субдепресія), n (%)	до лікування	24 (27,3)	12 (33,3)	12 (23,1)
	через 12 тижнів	28 (31,8)	13 (36,1)	15 (28,8)
Помірна депресія, n (%)	до лікування	17 (19,3)	10 (27,8)	7 (13,5)
	через 12 тижнів	15 (17,0)	13 (36,1)	2 (3,8)**
Важка депресія, n (%)	до лікування	15 (17,0)	12 (33,3)	3 (5,8)*
	через 12 тижнів	13 (14,8)	8 (22,2)	5 (9,6)

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

Так, питома вага хворих з мінімальними ознаками депресії після 12-тижневого лікування не змінилася, питома вага хворих з легкою депресією збільшилася з 27,3 % до 31,8 %, з помірною депресією зменшилася з 19,3 % до 17,0 %, з важкою депресією зменшилася з 17,0 % до 14,8 %. Слід зазначити, що питома вага хворих на РА з ознаками депресії за даними суб'єктивної оцінки пацієнтами з використанням опитувальника А. Векс, навіть після 12-тижневого лікування залишалася доволі високою, що свідчить про суттєвий негативний вплив депресивних проявів на загальний психоемоційний стан хворих на РА. У хворих з відсутністю алекситимії була виявлена дещо краща динаміка депресивних проявів в процесі лікування за даними самооцінки.

Проведене лікування виявилось також ефективним щодо зменшення проявів тривоги у хворих на РА. Так, після 12 тижнів терапії спостерігалось зниження показників виразності тривоги за HARS у обстежених хворих з $17,51 \pm 7,01$ балів, що відповідає помірній виразності тривоги, до $12,23 \pm 4,64$ балів, що відповідає відсутності ознак тривоги. При цьому показники тривоги, як і показники депресії, були істотно кращими у хворих без алекситимії (табл. 7.7, рис. 7.5). Так, у хворих з алекситимією показник тривоги зменшився з $20,08 \pm 5,86$ балів до $14,83 \pm 4,30$ балів, тоді як у хворих без алекситимії – з $15,73 \pm 7,23$ балів до $10,42 \pm 4,00$ балів.

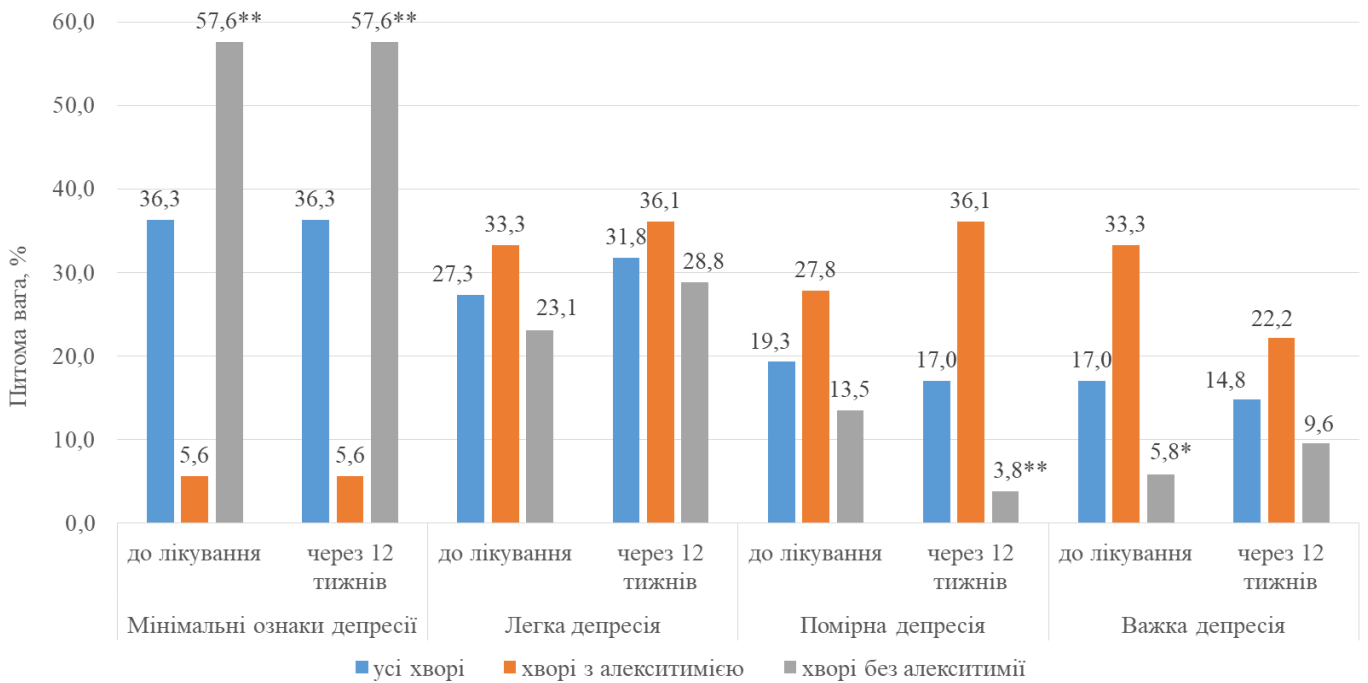


Рис. 7.7. Структура груп виразності депресії за опитувальником А. Векс у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Аналіз розподілу хворих на групи в залежності від рівня тривоги також засвідчив зменшення тривожних проявів під впливом лікування. Так, питома вага хворих з відсутністю ознак тривоги після 12-тижневого лікування збільшилася з 27,3 % до 64,8 %, питома вага хворих з легкою – з 19,3 % до 23,9 %, з тривогою середньої важкості зменшилася з 36,4 % до 10,2 %, з важкою тривогою – з 17,0 % до 1,1 % (табл. 7.10, рис. 7.9).

Аналогічно депресії, зменшення проявів тривоги було більш вираженим у хворих з алекситимією (табл. 7.10, рис. 7.8). Так, у хворих з алекситимією під впливом лікування питома вага пацієнтів з відсутністю ознак тривоги збільшилася з 11,1 % до 38,9 %, а у хворих без алекситимії – з 38,5 % до 82,7 %, хоча питома вага хворих без проявів тривоги в групі з алекситимією залишалась значуще нижчою у порівнянні з пацієнтами без алекситимії. Питома вага хворих з легкою тривогою збільшилася у хворих з алекситимією з 22,2 % до 41,7 %, а у хворих без алекситимії зменшилася з 17,3 % до 11,5 %; з тривогою середньої важкості зменшилася відповідно з 44,4 % до 16,7 % та з 30,8 % до 5,8 %; хворих з важкою тривогою – відповідно з 22,2 % до 2,8 %

і з 13,5 % до 0,0 %. Тобто, після 12-тижневої терапії серед хворих з алекситимією залишалось ще 61,1 % пацієнтів з ознаками тривоги, тоді як у групі без алекситимії таких було лише 17,3 %.

Таблиця 7.10

Групи хворих на РА за рівнями тривоги за HARS залежно від наявності алекситимії

Важкість тривоги		Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52
Відсутність ознак тривоги, n (%)	до лікування	24 (27,3)	4 (11,1)	20 (38,5)**
	через 12 тижнів	57 (64,8)##	14 (38,9)##	43 (82,7)**##
Легка тривога, n (%)	до лікування	17 (19,3)	8 (22,2)	9 (17,3)
	через 12 тижнів	21 (23,9)	15 (41,7)	6 (11,5)**
Тривога середньої важкості, n (%)	до лікування	32 (36,4)	16 (44,4)	16 (30,8)
	через 12 тижнів	9 (10,2)##	6 (16,7)#	3 (5,8)##
Важка тривога, n (%)	до лікування	15 (17,0)	8 (22,2)	7 (13,5)
	через 12 тижнів	1 (1,1)##	1 (2,8)##	0 (0,0)##

Примітки. 1. ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

2. # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

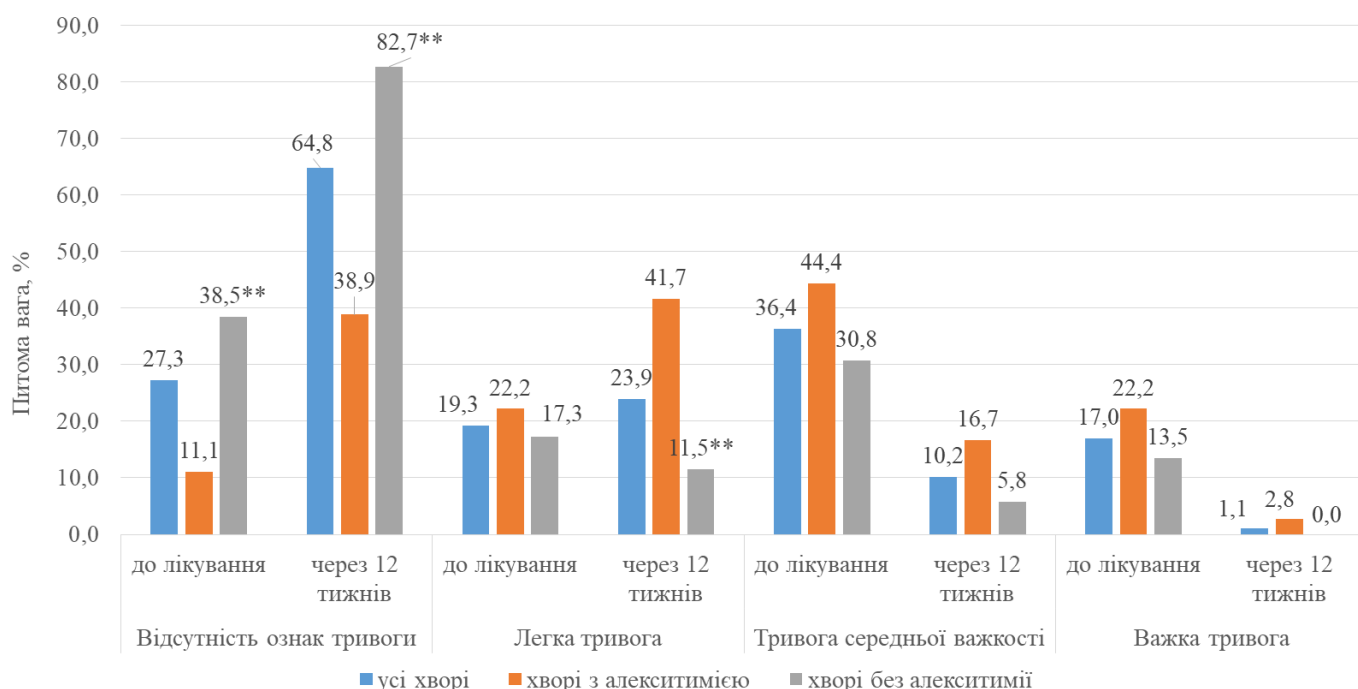


Рис. 7.8. Структура груп виразності тривоги за HARS у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії. «**» ($p < 0,01$) – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Зменшення клінічних проявів РА, корекція больового синдрому та покращення функціональних можливостей під впливом лікування знайшло відображення у зростанні показників ЯЖ в усіх ключових сферах. Так, показник фізичного функціонування в процесі лікування збільшився з $54,77 \pm 19,03$ балів до $69,49 \pm 15,59$ балів, показник рольового функціонування, обумовленого фізичним станом – з $50,85 \pm 27,97$ балів до $66,76 \pm 12,41$ балів, показник інтенсивності болю – з $48,38 \pm 22,98$ балів до $58,98 \pm 22,01$ балів, показник загального стану здоров'я – з $44,66 \pm 20,44$ балів до $50,45 \pm 15,66$ балів, і показник фізичного компоненту здоров'я – з $49,68 \pm 20,58$ балів до $61,44 \pm 11,27$ балів (табл. 7.11, рис. 7.9).

Таблиця 7.11

Динаміка показників якості життя за SF-36 у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ		
		Усі хворі, n=88	Хворі з алекситимією, n=36	Хворі без алекситимії, n=52
Фізичне функціонування	до лікування	54,77 ± 19,03	44,31 ± 15,17	62,02 ± 18,13**
	через 12 тижнів	69,49±15,59##	65,28±12,01##	72,40±17,16**##
Рольове функціонування, обумов. фізичним станом	до лікування	50,85 ± 27,97	37,50 ± 23,53	60,10 ± 27,23**
	через 12 тижнів	66,76±12,41##	65,97±13,57##	67,31 ± 11,65
Інтенсивність болю	до лікування	48,38 ± 22,98	31,38 ± 16,79	60,14 ± 19,03**
	через 12 тижнів	58,98±22,01##	50,75±17,09##	64,67±23,35**##
Загальний стан здоров'я	до лікування	44,66 ± 20,44	29,58 ± 14,26	55,10 ± 17,36**
	через 12 тижнів	50,45±15,66##	38,89±13,43##	58,46 ± 11,60**##
Фізичний компонент здоров'я	до лікування	49,68 ± 20,58	35,69 ± 14,19	59,36 ± 18,73**
	через 12 тижнів	61,44±11,27##	55,25±10,42##	65,73 ± 9,82**##
Психічне здоров'я	до лікування	55,57 ± 19,66	37,11 ± 12,42	68,35 ± 12,12**
	через 12 тижнів	59,32±17,02##	43,1 ± 11,07##	70,54 ± 9,80**##
Рольове функціонування, обум. емоційним станом	до лікування	52,65 ± 24,12	35,15 ± 19,44	64,76 ± 19,16**
	через 12 тижнів	58,34±27,35##	44,44±23,92##	67,96 ± 25,54**
Соціальне функціонування	до лікування	54,69 ± 26,21	30,21 ± 13,81	71,63 ± 18,04**
	через 12 тижнів	68,32±19,78##	51,39±10,25##	80,05± 15,90**##
Життєва активність	до лікування	53,47±18,06	37,64 ± 11,12	64,42 ± 13,12**
	через 12 тижнів	63,07±13,01##	51,39 ± 8,91##	71,15 ± 8,44**##
Психічний компонент здоров'я	до лікування	54,10±19,30	35,04 ± 8,80	67,30 ± 12,16**
	через 12 тижнів	62,27±15,55##	47,59 ± 7,51##	72,43± 10,78**##

Примітки. 1. ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

2. ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

При цьому показники ЯЖ у сфері фізичного функціонування у хворих з алекситимією як до початку лікування, так і після 12-тижневої терапії були гіршими у порівнянні з хворими без алекситимії. Так, у хворих з алекситимією показник у сфері фізичного функціонування збільшився з $44,31 \pm 15,17$ балів до $65,28 \pm 12,01$ балів, а у хворих без алекситимії – з $62,02 \pm 18,13$ балів до $72,40 \pm 17,16$ балів; показник рольового функціонування, обумовленого фізичним станом – відповідно з $37,50 \pm 23,53$ балів до $65,97 \pm 13,57$ балів, та з $60,10 \pm 27,23$ балів до $67,31 \pm 11,65$ балів; показник інтенсивності болю – відповідно з $31,38 \pm 16,79$ балів до $50,75 \pm 17,09$ балів, та з $60,14 \pm 19,03$ балів до $64,67 \pm 23,35$ балів; показник загального стану здоров'я – відповідно з $29,58 \pm 14,26$ балів до $38,89 \pm 13,43$ балів, та з $55,10 \pm 17,36$ балів до $58,46 \pm 11,60$ балів; показник фізичного компоненту здоров'я – відповідно з $35,69 \pm 14,19$ балів до $55,25 \pm 10,42$ балів, та з $59,36 \pm 18,73$ балів до $65,73 \pm 9,82$ балів (табл. 7.11, рис. 7.9).

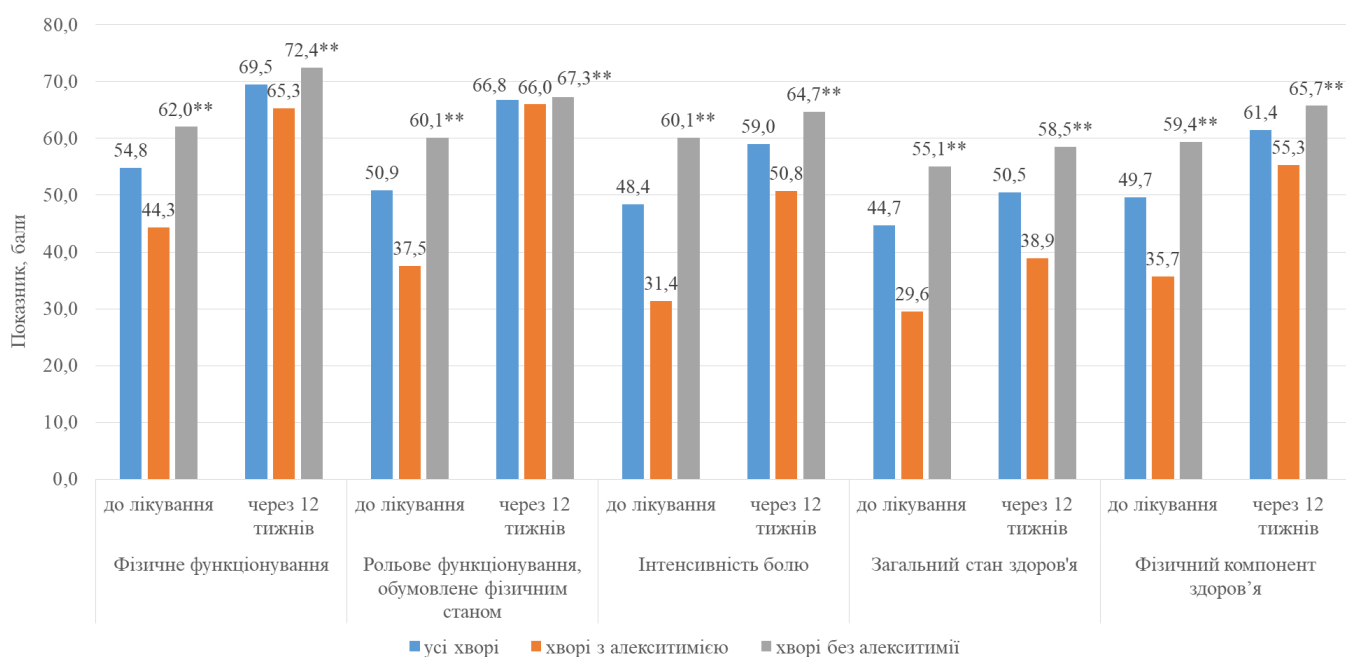


Рис. 7.9. Показники якості життя у сфері фізичного функціонування в динаміці лікування хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Показники ЯЖ у сфері психічного функціонування виявили менш виражену динаміку в процесі лікування порівняно з показниками у сфері фізичного

функціонування, хоча й у цій сфері досягнуто значущих позитивних змін. Так, середнє значення показника психічного здоров'я збільшилося з $55,57 \pm 19,66$ балів до $59,32 \pm 17,02$ балів, показника рольового функціонування, обумовленого емоційним станом – з $52,65 \pm 24,12$ балів до $58,34 \pm 27,35$ балів, показника соціального функціонування – з $54,69 \pm 26,21$ балів до $68,32 \pm 19,78$ балів, показника життєвої активності – з $53,47 \pm 18,06$ балів до $63,07 \pm 13,01$ балів, показника психічного компоненту здоров'я – з $54,10 \pm 19,30$ балів до $62,27 \pm 15,55$ балів (табл. 7.11, рис. 7.10).

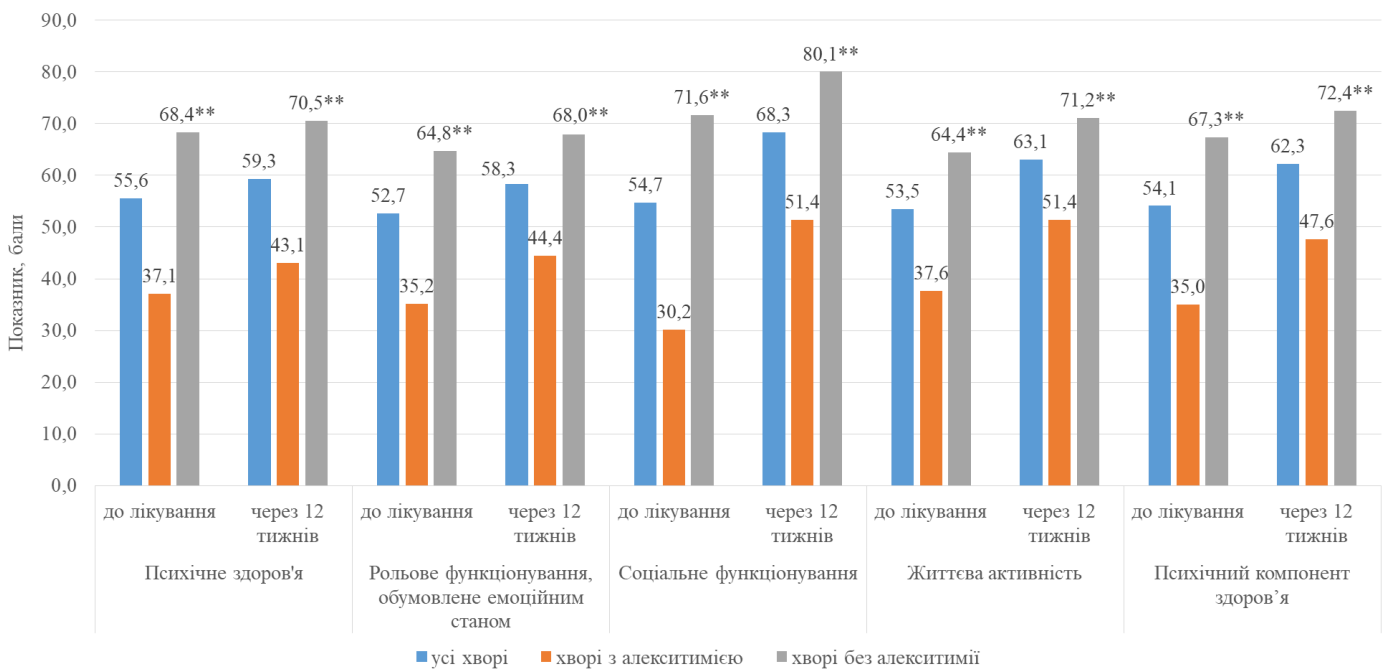


Рис. 7.10. Показники якості життя у сфері психічного функціонування в динаміці лікування хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії. «*» – значущі відмінності стосовно групи «з алекситимією»

Так, під впливом лікування показник психічного здоров'я збільшився у хворих з алекситимією з $37,11 \pm 12,42$ балів до $43,11 \pm 11,07$ балів, а у хворих без алекситимії – з $68,35 \pm 12,12$ балів до $70,54 \pm 9,80$ балів; показник рольового функціонування, обумовленого емоційним станом – відповідно з $35,15 \pm 19,44$ балів до $44,44 \pm 23,92$ балів, та з $64,76 \pm 19,16$ балів до $67,96 \pm 25,54$ балів; показник соціального функціонування – відповідно з $30,21 \pm 13,81$ балів до $51,39 \pm 10,25$ балів, та з $71,63 \pm 18,04$ балів до $80,05 \pm 15,90$ балів; показник життєвої активності – відповідно з $37,64$

$\pm 11,12$ балів до $51,39 \pm 8,91$ балів, та з $64,42 \pm 13,12$ балів до $71,15 \pm 8,44$ балів; показник психічного компоненту здоров'я – відповідно з $35,04 \pm 8,80$ балів до $47,59 \pm 7,51$ балів, та з $67,30 \pm 12,16$ балів до $72,43 \pm 10,78$ балів (табл. 7.12, рис. 7.10).

Таким чином, фактор алекситимії відіграє важливу роль у визначенні ефективності лікування РА. Клінічні показники у хворих без алекситимії продемонстрували кращу динаміку в процесі лікування у порівнянні з хворими з алекситимією. Індикатори депресії, тривоги, ЯЖ у сферах фізичного та психічного функціонування у хворих без алекситимії після 12-тижневої терапії були кращими порівняно з хворими з наявністю алекситимії. Це дає нам підстави вважати алекситимію обтяжуючим фактором щодо терапії РА, який погіршує клінічні результати, стан психоемоційної сфери та ЯЖ хворих.

7.2. Вплив рівня GDNF на ефективність лікування РА

Вивчення особливостей вмісту GDNF у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії, результати якого описані у розділі 5, дозволило встановити складні закономірності взаємозв'язків клінічних характеристик, стану психоемоційної сфери та ЯЖ з показниками вмісту GDNF у плазмі крові. Важливим доповненням цих даних є результати аналізу ефективності лікування у хворих на РА з різними рівнями GDNF, проведеного нами.

Загальною тенденцією, виявленою при аналізі ефективності лікування пацієнтів з різними рівнями GDNF, є кращі показники динаміки за результатами 12-тижневої терапії у хворих з вищими рівнями GDNF, хоча відмінності між групами не були статистично значущими (табл. 7.12, рис. 7.11).

Динаміка змін у психоемоційній сфері з урахуванням рівня GDNF виявилася більш складною (табл. 7.13, рис. 7.12). Так, хворі з рівнем GDNF вище медіани мали гірші показники депресії за HDRS та опитувальником А. Векс як до початку, так і після 12 тижнів лікування, однак, динаміка позитивних змін у показниках депресії і тривоги у них виявилася кращою порівняно з групою з рівнем GDNF нижче медіани.

Таблиця 7.12

Динаміка клініко-лабораторних маркерів у хворих на РА з різними рівнями GDNF під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ	
		Хворі з рівнем GDNF нижче медіани, n=44	Хворі з рівнем GDNF вище медіани, n=44
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	до лікування	21,11 ± 13,71	25,61 ± 15,02
	через 12 тижнів	16,55 ± 14,10	17,07 ± 15,41
Disease Activity Score (DAS-28), бали	до лікування	5,56 ± 0,94	5,76 ± 1,33
	через 12 тижнів	4,71 ± 1,11	4,68 ± 1,56
Simple Disease Activity Index (SDAI), бали	до лікування	33,11 ± 10,10	34,85 ± 13,34
	через 12 тижнів	26,15 ± 8,67	26,62 ± 10,48
Rheumatoid Arthritis Clinical Disease Activity Index (CDAI), бали	до лікування	31,93 ± 9,78	33,93 ± 13,57
	через 12 тижнів	25,67 ± 9,84	26,80 ± 12,52
Загальна оцінка активності захворювання (пацієнт), бали	до лікування	6,34 ± 1,33	6,70 ± 1,66
	через 12 тижнів	3,82 ± 0,84	4,00 ± 1,03
Загальна оцінка активності захворювання (лікар), бали	до лікування	5,80 ± 1,17	6,09 ± 1,48
	через 12 тижнів	3,55 ± 0,82	3,61 ± 0,95
Health Assessment Questionnaire (HAQ), бали	до лікування	1,15 ± 0,64	1,32 ± 0,73
	через 12 тижнів	0,91 ± 0,59	0,89 ± 0,66
Disability Rating Index (DRI), бали	до лікування	32,70 ± 17,47	35,59 ± 19,43
	через 12 тижнів	24,62 ± 13,11	25,78 ± 14,15

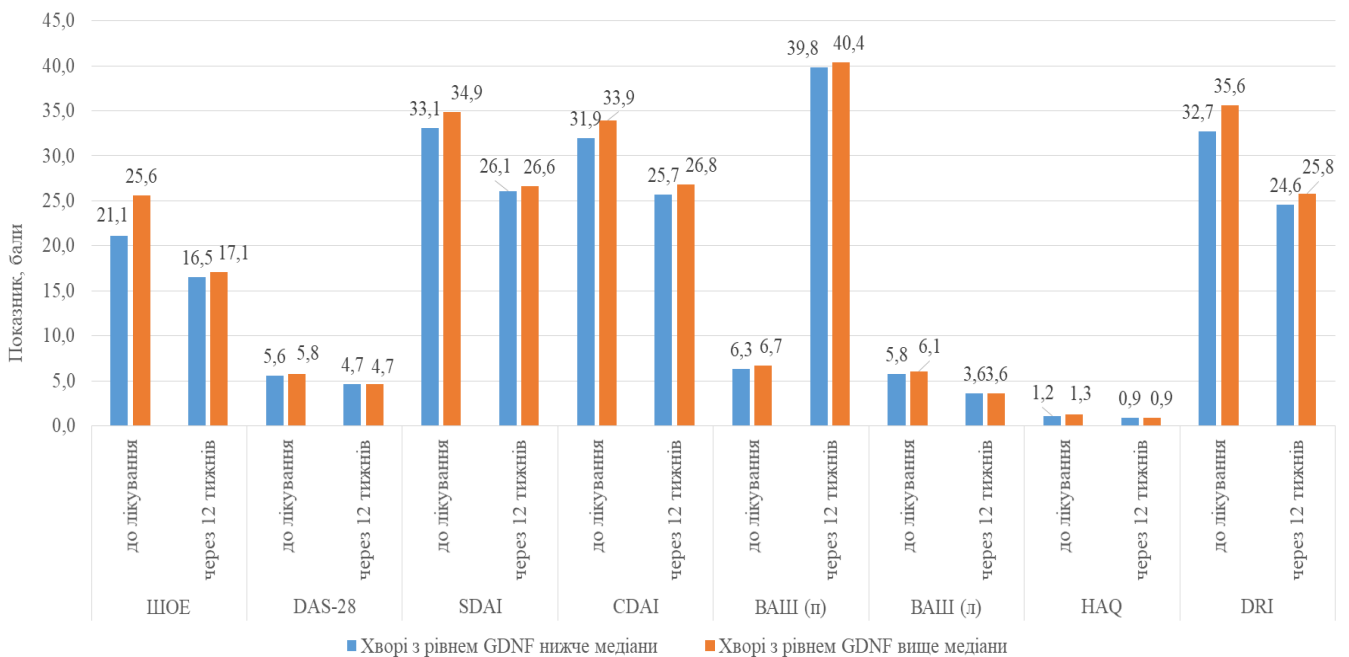


Рис. 7.11. Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на РА з різними рівнями GDNF

Динаміка показників стану психоемоційної сфери у хворих на РА з різними рівнями GDNF під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ	
		Хворі з рівнем GDNF нижче медіани, n=44	Хворі з рівнем GDNF вище медіани, n=44
Показник депресії за HDRS	до лікування	9,61 ± 7,28	12,80 ± 7,67*
	через 12 тижнів	8,09 ± 6,06##	8,50 ± 4,85##
Показник депресії за опитувальником А. Бека	до лікування	9,11 ± 14,05	14,32 ± 16,72*
	через 12 тижнів	6,55 ± 8,11##	11,32 ± 11,67*##
Показник тривога за HARS	до лікування	16,52 ± 7,26	18,50 ± 6,68
	через 12 тижнів	12,50 ± 5,37##	11,95 ± 3,83##

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією» та «Хворі без алекситимії»;

2. ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

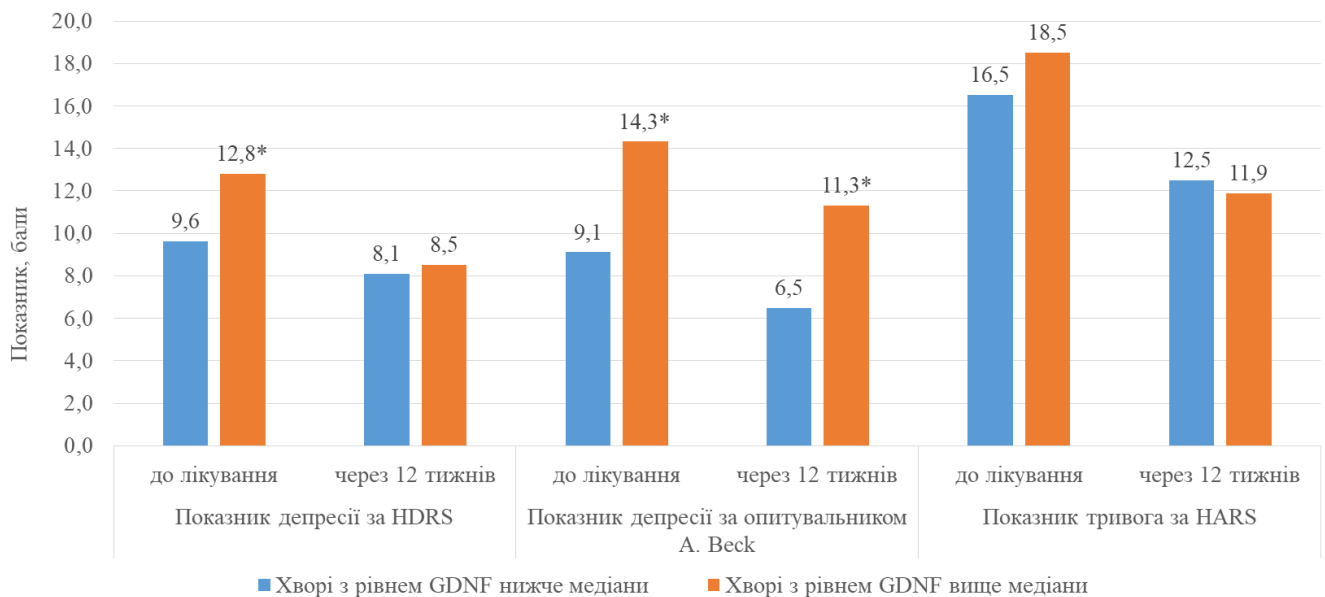


Рис. 7.12. Динаміка змін у психоемоційній сфері хворих на РА з різними рівнями GDNF. «*» – значущі відмінності стосовно групи «нижче медіани»

При аналізі динаміки показників ЯЖ в процесі лікування у хворих на РА з різними рівнями GDNF було виявлено загальну тенденцію до кращої динаміки показників за сферою фізичного функціонування у хворих з вищими рівнями GDNF (табл. 7.14, рис. 7.13). При цьому всі показники цієї сфери (фізичного функціонування, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, інтенсивності болю, загального стану здоров'я та фізичного компоненту здоров'я) у

хворих з вищими рівнями GDNF були гіршими як до початку, так і після 12-тижневого лікування.

Таблиця 7.14

Динаміка показників якості життя у хворих на РА з різними рівнями GDNF під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ	
		Хворі з рівнем GDNF нижче медіани, n=44	Хворі з рівнем GDNF вище медіани, n=44
Фізичне функціонування	до лікування	58,75 ± 17,39	50,80 ± 19,94
	через 12 тижнів	69,89 ± 16,79##	69,09 ± 14,48##
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	до лікування	55,68 ± 26,34	46,02 ± 29,01
	через 12 тижнів	67,61 ± 11,54#	65,91 ± 13,31#
Інтенсивність болю	до лікування	50,61 ± 21,72	46,14 ± 24,22
	через 12 тижнів	60,82 ± 21,60##	57,14 ± 22,51##
Загальний стан здоров'я	до лікування	48,64 ± 20,72	40,68 ± 19,58
	через 12 тижнів	51,91 ± 14,87	49,00 ± 16,45
Фізичний компонент здоров'я	до лікування	53,43 ± 19,45	45,93 ± 21,22
	через 12 тижнів	62,58 ± 10,25##	60,31 ± 12,22##
Психічне здоров'я	до лікування	58,05 ± 19,84	53,09 ± 19,39
	через 12 тижнів	62,36 ± 14,90#	56,27 ± 18,57#
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	до лікування	56,82 ± 25,52	48,48 ± 22,13
	через 12 тижнів	55,30 ± 27,81	61,37 ± 26,86
Соціальне функціонування	до лікування	58,24 ± 24,40	51,14 ± 27,73
	через 12 тижнів	71,59 ± 18,75##	65,06 ± 20,46##
Життєва активність	до лікування	56,82 ± 17,49	50,11 ± 18,19
	через 12 тижнів	64,66 ± 11,48##	61,48 ± 14,33##
Психічний компонент здоров'я	до лікування	57,49 ± 18,75	50,71 ± 19,45
	через 12 тижнів	63,49 ± 13,88##	61,04 ± 17,13##

Примітки. 1. # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Показники ЯЖ у сфері психічного функціонування у хворих з рівнем GDNF вище медіани також виявилися незначуще гіршими як до початку, так і після 12 тижнів лікування, тоді як динаміка показників ЯЖ у цій сфері у хворих з рівнем GDNF вище медіани виявилася значуще кращою у порівнянні з хворими з рівнем GDNF нижче медіани (табл. 7.14, рис. 7.14).

Важливі закономірності були виявлені при аналізі ефективності лікування з врахуванням як фактору алекситимії, так і рівнів GDNF. Результати вивчення динаміки клініко-лабораторних показників у хворих з наявністю та відсутністю алекситимії та різними рівнями GDNF наведено у табл. 7.15.

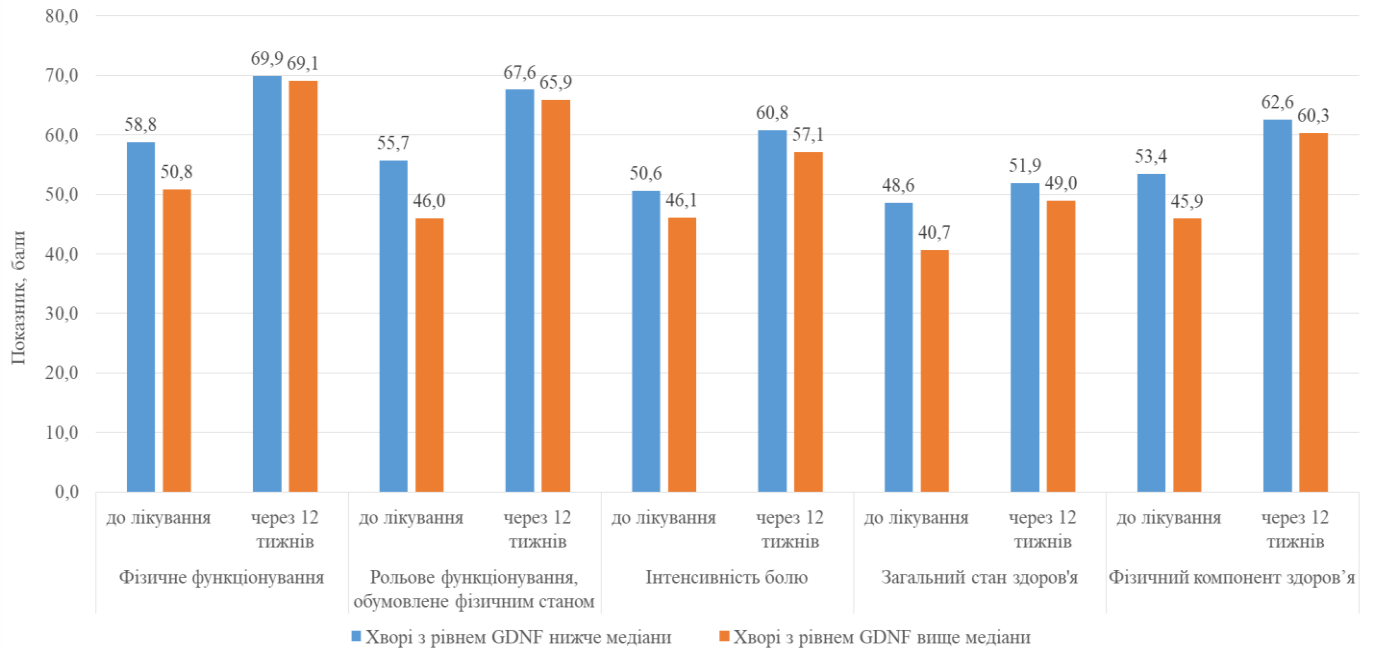


Рис. 7.13. Показники якості життя у сфері фізичного функціонування в динаміці лікування хворих на РА з різними рівнями GDNF

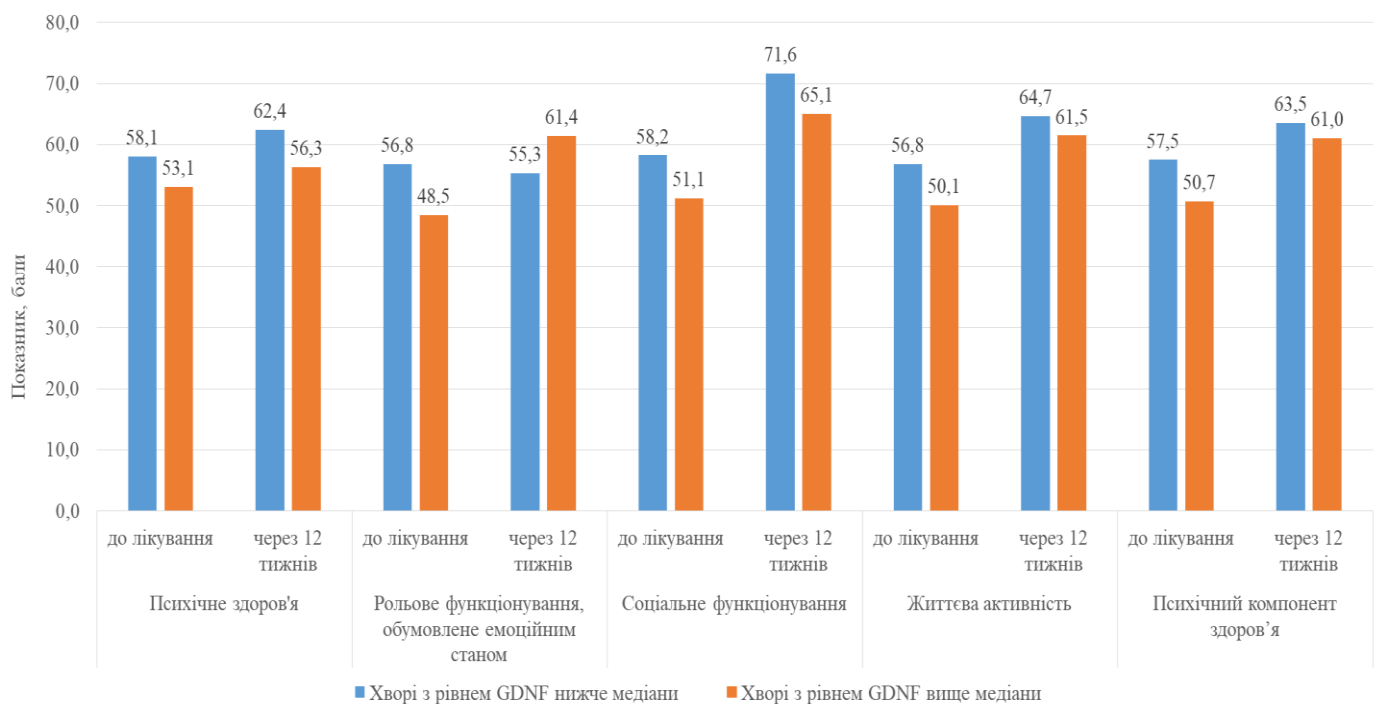


Рис. 7.14. Показники якості життя у сфері психічного функціонування в динаміці лікування хворих на РА з різними рівнями GDNF

Динаміка клініко-лабораторних маркерів у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії і різними рівнями GDNF під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ			
		Хворі з алекситимією		Хворі без алекситимії	
		з рівнем GDNF нижче медіани, n=15	з рівнем GDNF вище медіани, n=21	з рівнем GDNF нижче медіани, n=29	з рівнем GDNF вище медіани, n=23
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	до лікування	22,73 ± 12,03	34,29 ± 14,22**	20,28 ± 14,63	17,70 ± 10,93^^
	через 12 тижнів	21,60 ± 15,14	24,24 ± 16,47##	13,93 ± 13,03@##	10,52 ± 11,11^^##
Disease Activity Score (DAS-28), бали	до лікування	6,09 ± 0,55	6,53 ± 0,66**	5,29 ± 0,99@@	5,06 ± 1,40^^
	через 12 тижнів	4,96 ± 1,16#	5,30 ± 1,30##	4,58 ± 1,07@##	4,11 ± 1,59^^##
Simple Disease Activity Index (SDAI), бали	до лікування	37,98 ± 9,68	39,98 ± 7,70	30,59 ± 9,51@	30,17 ± 15,69^^
	через 12 тижнів	32,30 ± 8,24##	31,98 ± 6,16##	22,96 ± 7,13@@##	21,72 ± 11,30^^##
Rheumatoid Arthritis Clinical Disease Activity Index (CDAI), бали	до лікування	36,04 ± 10,35	38,60 ± 7,50	29,81 ± 8,93	29,67 ± 16,40^^
	через 12 тижнів	26,15 ± 12,16##	29,59 ± 8,46##	25,41 ± 8,63@##	24,26 ± 15,06^##
Загальна оцінка активності захворювання (пацієнт), бали	до лікування	7,27 ± 0,59	7,90 ± 0,98	5,86 ± 1,36@@	5,61 ± 1,37^^
	через 12 тижнів	4,33 ± 0,49##	4,71 ± 0,64##	3,55 ± 0,87@@##	3,35 ± 0,88^^##
Загальна оцінка активності захворювання (лікар), бали	до лікування	6,53 ± 0,83	7,19 ± 0,81*	5,41 ± 1,15@@	5,09 ± 1,20^^
	через 12 тижнів	4,07 ± 0,46##	4,24 ± 0,54##	3,28 ± 0,84@@##	3,04 ± 0,88^^##
Health Assessment Questionnaire (HAQ), бали	до лікування	1,51 ± 0,54	1,78 ± 0,58*	0,97 ± 0,62@@	0,90 ± 0,60^^
	через 12 тижнів	1,14 ± 0,58	1,17 ± 0,47##	0,79 ± 0,57@	0,64 ± 0,71^^
Disability Rating Index (DRI), бали	до лікування	40,31 ± 16,34	47,49 ± 16,95	28,76 ± 16,98@	24,73 ± 14,78^^
	через 12 тижнів	30,29 ± 12,24##	34,95 ± 11,99##	21,69 ± 12,77@##	17,41 ± 10,36^6##

Примітки. 1. * - p<0,05 та ** - p<0,01 при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани» та «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани»;

2. \$ - p<0,05 та \$\$ - p<0,01 при порівнянні груп «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани» та «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF вище медіани»;

3. @ - p<0,05 та @@ - p<0,01 при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани» та «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани»;

4. ^ - p<0,05 та ^^ - p<0,01 при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани» та «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF вище медіани»;

5. # - p<0,05, ## - p<0,01 відносно стану «до лікування».

Як видно з табл. 7.15, до початку лікування найгірші клініко-лабораторні показники були притаманні хворим з алекситимією і з рівнем GDNF вище медіани, дещо кращі – хворим з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани, ще кращі – у хворих без алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани, і найкращі – у хворих без алекситимії та рівнем GDNF вище медіани. Після 12 тижнів це співвідношення зберігається. При цьому найкраща динаміка за показниками ШОЕ, DAS-28, SDAI та CDAI у процесі лікування була виявлена у хворих без алекситимії і з рівнем GDNF вище медіани, дещо гірша – у хворих з алекситимією та рівнем GDNF вище медіани, і найгірша – у хворих з рівнем GDNF нижче медіани, з наявністю та відсутністю алекситимії. Водночас, найбільш виразна динаміка показників загальної оцінки активності захворювання (за оцінкою лікаря) була виявлена у хворих з рівнем GDNF вище медіани, а найгірша – у хворих з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани. Показники HAQ і DRI найбільш суттєво змінювалися в процесі лікування у хворих з алекситимією і з рівнем GDNF вище медіани, дещо менше – у хворих без алекситимії і з рівнем GDNF вище медіани, і найменше – у хворих без алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани.

Динаміка змін у психологічній сфері під впливом лікування у хворих з рівнями GDNF вище медіани була найкращою; при цьому слід зазначити, що хворим з алекситимією були притаманні суттєво гірші показники психологічного стану до початку лікування і після 12 тижнів лікування у порівнянні з хворими без алекситимії (табл. 7.16).

При вивченні динаміки показників ЯЖ в процесі лікування з урахуванням фактору алекситимії та рівнів GDNF було виявлено, що найнижчими показниками ЯЖ до початку лікування і через 12 тижнів терапії характеризувалася група хворих з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани (табл. 7.17).

Динаміка показників стану психоемоційної сфери у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії і різними рівнями GDNF під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ			
		Хворі з алекситимією		Хворі без алекситимії	
		з рівнем GDNF нижче медіани, n=15	з рівнем GDNF вище медіани, n=21	з рівнем GDNF нижче медіани, n=29	з рівнем GDNF вище медіани, n=23
Показник депресії за HDRS	до лікування	13,73 ± 6,25	18,86 ± 4,45**	7,48 ± 6,93@@	7,26 ± 5,47^^
	через 12 тижнів	13,27 ± 5,71	12,19 ± 3,11##	5,41 ± 4,29@@##	5,13 ± 3,52^^##
Показник депресії за опитувальником А. Веєк	до лікування	12,20 ± 12,17	20,95 ± 15,36*	7,52 ± 14,87@@	8,26 ± 15,85^^
	через 12 тижнів	9,27 ± 6,85	17,76 ± 10,94##	5,14 ± 8,46@@	5,43 ± 9,02^^
Показник тривога за HARS	до лікування	17,80 ± 6,94	21,71 ± 4,44	15,86 ± 7,46	15,57 ± 7,10^^
	через 12 тижнів	16,13 ± 5,73##	13,90 ± 2,68##	10,62 ± 4,14@@##	10,17 ± 3,89^^##

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани» та «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани»;

2. @@ - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани» та «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани»;

3. ^^ - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани» та «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF вище медіани»;

4. ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

Динаміка показників ЯЖ у хворих на РА під впливом лікування

Показник		Значення показника, М ± СВ			
		Хворі з алекситимією		Хворі без алекситимії	
		з рівнем GDNF нижче медіани, n=15	з рівнем GDNF вище медіани, n=21	з рівнем GDNF нижче медіани, n=29	з рівнем GDNF вище медіани, n=23
Фізичне функціонування	до лікування	51,00 ± 14,90	39,52 ± 13,78*	62,76 ± 17,45@	61,09 ± 19,30^^
	через 12 тижнів	71,00 ± 11,98##	61,19 ± 10,48*##	69,31 ± 18,98##	76,30 ± 14,00^^##
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	до лікування	46,67 ± 24,76	30,95 ± 20,77*	60,34 ± 26,32	59,78 ± 28,94^^
	через 12 тижнів	71,67 ± 8,80##	61,90 ± 15,04*##	65,52 ± 12,35	69,57 ± 10,54
Інтенсивність болю	до лікування	35,80 ± 18,65	28,21 ± 14,98	58,28 ± 19,29@@	62,50 ± 18,86^^
	через 12 тижнів	55,47 ± 19,23##	47,38 ± 14,95##	63,59 ± 22,55##	66,04 ± 24,76^#
Загальний стан здоров'я	до лікування	33,00 ± 17,71	27,14 ± 11,02	56,72 ± 17,44@@	53,04 ± 17,43^^
	через 12 тижнів	40,53 ± 13,53#	37,71 ± 13,57##	57,79 ± 11,95@@	59,30 ± 11,36^^##
Фізичний компонент здоров'я	до лікування	41,61 ± 15,88	31,47 ± 11,44*	59,54 ± 18,47@@	59,13 ± 19,47^^
	через 12 тижнів	59,69 ± 10,12##	52,08 ± 9,65*##	64,07 ± 10,17	67,82 ± 9,15^^
Психічне здоров'я	до лікування	37,33 ± 15,32	36,95 ± 10,27	68,76 ± 11,76@@	67,83 ± 12,79^^
	через 12 тижнів	47,20 ± 12,30##	40,19 ± 9,34#	70,21 ± 8,85@@	70,96 ± 11,07^^##
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	до лікування	37,75 ± 24,79	33,30 ± 14,91	66,68 ± 19,93@@	62,33 ± 18,29^^
	через 12 тижнів	44,44 ± 27,23	44,43 ± 21,96#	60,92 ± 26,84	76,83 ± 21,16^^##
Соціальне функціонування	до лікування	35,00 ± 15,09	26,79 ± 12,05	70,26 ± 19,02@@	73,37 ± 16,98^6
	через 12 тижнів	55,00 ± 11,38##	48,81 ± 8,75##	80,17 ± 15,85@@##	79,89 ± 16,32^^##
Життєва активність	до лікування	41,67 ± 13,18	34,76 ± 8,58	64,66 ± 14,01@@	64,13 ± 12,22^^
	через 12 тижнів	55,33 ± 10,08##	48,57 ± 6,92*##	69,48 ± 9,00@@##	73,26 ± 7,33^^##
Психічний компонент здоров'я	до лікування	37,95 ± 11,50	32,95 ± 5,65	67,60 ± 12,79@@	66,93 ± 11,59^^
	через 12 тижнів	50,51 ± 8,33##	45,50 ± 6,26*##	70,21 ± 11,14@@	75,23 ± 9,84^^##

Примітки. 1. * - $p < 0,05$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани» та «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани»;

2. @ - $p < 0,05$ та @@ - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани» та «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани»;

3. ^^ - $p < 0,01$ при порівнянні груп «Хворі з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани» та «Хворі без алекситимії і рівнем GDNF вище медіани»;

5. # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

При цьому найкращі показники після лікування були виявлені у групі хворих без алекситимії та рівнем GDNF вище медіани, при тому що до початку лікування у групі пацієнтів без алекситимії та рівнем GDNF нижче медіани показники ЯЖ були дещо кращими.

Таким чином, GDNF відіграє позитивну роль у ефективності терапії: хворим з відсутністю алекситимії і рівнем GDNF вище медіани притаманна загалом краща динаміка і кращі показники клініко-лабораторних маркерів, індикаторів стану психічної сфери та ЯЖ у порівнянні з хворими з рівнем GDNF нижче медіани. Водночас, у хворих з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани виявлена найгірша динаміка показників і найнижчі показники клінічних маркерів, стану психоемоційної сфери та ЯЖ. Виявлені закономірності підтверджують висновок про те, що алекситимія значною мірою погіршує перебіг РА, що слід враховувати при плануванні лікувально-реабілітаційних заходів для цієї категорії хворих.

Висновки до розділу 7.

Вивчення динаміки клініко-лабораторних показників у процесі лікування з урахуванням фактору алекситимії виявило, що у хворих без алекситимії спостерігалися кращі показники активності захворювання та функціональної активності пацієнтів після 12-тижневої терапії. Стан ремісії відповідно до критеріїв ACR/EULAR досягнутий у 2,3 % хворих, при цьому у хворих з алекситимією стану ремісії протягом 12-тижневої терапії досягнути не вдалося. Питома вага хворих з низькою активністю в процесі лікування збільшилася з 3,4 % до 12,5 %, причому у хворих без алекситимії збільшення було більш суттєвим, ніж у хворих з алекситимією: відповідно з 5,8 % до 15,4 %, і з 0,0 % до 8,3 %. Питома вага хворих з середньою активністю РА збільшилася загалом з 22,7 % до 64,8 %; у хворих без алекситимії після 12 тижнів лікування вона була дещо більшою: 67,3 % проти 61,1 %. Після 12-тижневої терапії висока активність зберігалася у 20,5 % хворих; у хворих з алекситимією більш ніж вдвічі більше, ніж у хворих без алекситимії: 30,6 % проти 13,5 % ($p < 0,05$).

Після 12-тижневої терапії респондерами за критеріями ACR-20 були 60,2 % пацієнтів; при цьому питома вага респондерів серед пацієнтів з відсутністю алекситимії була значуще більшою у порівнянні з пацієнтами з алекситимією: 69,2 % проти 47,2 % ($p < 0,05$). Відповідність критеріям ACR-50 досягнута у 26,1 % хворих на РА; при цьому питома вага респондерів серед хворих без алекситимії була вищою: 30,8 % проти 19,4 % ($p > 0,05$). Відповідність критеріям ACR-70 досягнута у 2,3 % пацієнтів, усі ці пацієнти не мали алекситимії.

У процесі лікування вдалося досягти суттєвого зменшення клінічних маркерів РА: ШОЕ, DAS-28, SDAI, CDAI, ВАШ за оцінкою пацієнта і лікаря, HAQ та DRI, а також показників виразності депресії і тривоги. Показники клінічної активності РА та стану психоемоційної сфери у хворих без алекситимії були кращими порівняно з хворими з алекситимією.

Під впливом лікування покращилися показники ЯЖ хворих у сферах фізичного та психічного функціонування, більш суттєво у пацієнтів з відсутністю алекситимії.

При аналізі ефективності лікування пацієнтів з різними рівнями GDNF кращі показники динаміки за результатами 12-тижневої терапії були виявлені у хворих з більш високими рівнями GDNF.

Найкраща динаміка за клінічними показниками у процесі лікування була виявлена у хворих без алекситимії і з рівнем GDNF вище медіани.

Динаміка змін у психологічній сфері під впливом лікування у хворих без алекситимії була кращою, тоді як у хворих з алекситимією показники депресії і тривоги знизилися менше. Вищий рівень GDNF виявився асоційованим з кращими результатами щодо усунення проявів депресії і тривоги.

Найнижчі показники ЯЖ були притаманні хворим з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани, а найкращі – хворим без алекситимії та рівнем GDNF вище медіани.

Одержані дані дозволяють зробити висновок, що GDNF відіграє позитивну роль у ефективності терапії РА, при цьому наявність алекситимії істотно погіршує результати лікування.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (the disability rating index) – індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 2(88). С. 1-4.

2. Шалковський Є.І., Кузьміна Н.В., Станіславчук М.А. Ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією та гліальним нейротрофічним фактором // Український ревматологічний журнал. 2024. № 1(95) С. 57-62.

3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Визначення рівня втрати працездатності у хворих на РА за опитувальником The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності // Український ревматологічний журнал. 2021. № 3(85). С. 90.

4. Шалковський Є.І., Василюк В.В., Шаповал І.І., Клебанська А.О., Станіславчук М.А. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2023. № 1(91). С. 1-7.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ревматоїдний артрит є актуальною медичною та соціальною проблемою у зв'язку зі значною поширеністю в популяції (до 1,4 %) з тенденцією до зростання, хронічним прогресуючим перебігом, важкими суглобовими і позасуглобовими ураженнями, та підвищеним рівнем інвалідизації та смертності [9, 20, 65, 80, 90].

Діагностика РА ускладнена внаслідок поліморфності і варіабельності клінічної картини, відсутності специфічних діагностичних маркерів, значної соматичної і психічної коморбідності, а також множинності факторів, які впливають на клініку і динаміку захворювання [1, 178, 192].

Алекситимія є актуальним фактором, що впливає на клінічний перебіг РА, обтяжуючи його прояви, збільшуючи ризики ускладнень, і знижуючи ефективність лікування. Водночас, наукові дані щодо ролі алекситимії у патогенетичних механізмах і клінічній феноменології РА, а також впливу алекситимії на ефективність лікування РА є недостатніми; у сучасних дослідженнях підкреслюється необхідність подальшої розробки цих питань [130, 199, 254].

Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF) є важливою ланкою патогенезу РА через вплив на нейрозапальні процеси та больовий синдром, однак, дослідження його ролі при РА є нечисленими, а у контексті алекситимії взагалі відсутні [52, 60, 72, 96].

Метою роботи було підвищити ефективність діагностики РА, коморбідного з алекситимією, на основі вивчення патогенетичної ролі GDNF.

Завданнями роботи було дослідити поширеність алекситимії у хворих на РА; здійснити переклад, валідацію та крос-культуральну адаптацію опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI); вивчити особливості клінічного перебігу та функціональної здатності хворих при РА в залежності від наявності алекситимії, та встановити зв'язок між показниками Торонтської шкали алекситимії і клініко-функціональними показниками РА; визначити рівень GDNF у плазмі крові хворих на РА залежно від коморбідності з алекситимією, та встановити зв'язки рівнів GDNF з показниками клінічної активності РА, індикаторами функціональної здатності, стану

здоров'я, психоемоційного стану та ЯЖ пацієнтів з РА; дослідити стан психоемоційної сфери у хворих на РА і зв'язок депресивних і тривожних проявів з алекситимією та рівнем GDNF; дослідити якість життя хворих на РА з урахуванням фактору алекситимії та рівня GDNF; оцінити ефективність лікування хворих на РА залежно від рівня GDNF у крові та коморбідності з алекситимією; визначити роль GDNF та алекситимії як маркерів важкості перебігу РА та предикторів резистентності до лікування.

Відповідно до вимог біомедичної етики обстежено 146 пацієнтів, які перебували на лікуванні у «Високоспеціалізованому клінічному Центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії» Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» у період з 2020 по 2023 роки. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протоколи № 9 від 20.10.2021 р. та № 7 від 27 травня 2024 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв ACR/EULAR (2010) [15].

Критерієм включення у дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 70 років, встановлений діагноз РА відповідно до критеріїв ACR/EULAR, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні, а також спроможність пацієнта адекватно спілкуватися і розуміти зміст опитувальників під час дослідження.

Критеріями невключення в дослідження були: наявність будь-яких захворювань у стадії декомпенсації або інших патологічних станів, які можуть суттєво вплинути на результати дослідження, наявність захворювань, які супроводжуються ураженням нервової та м'язової систем (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, порушення мозкового кровообігу, міастенія, міотонія тощо), психічні розлади, алкогольна чи наркотична залежність, онкологічні захворювання, а також відмова від участі у дослідженні.

Нами була проведена адаптація і валідація опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI) [214]. До процедури адаптації і валідації опитувальника DRI був залучений 51 хворий на РА віком понад 18 років, та 30 осіб контрольної групи без РА

або інших захворювань з ознаками втрати фізичної функції, які були репрезентативні за віком та статтю.

Переклад, валідація та крос-культурна адаптація опитувальника DRI проводилась згідно стандартних рекомендацій Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures [35]. Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали шляхом підрахунку коефіцієнта альфа-Кронбаха. Надійність та відтворюваність оцінено методом тест-ретест у 21 особи із групи хворих на РА, вибраних випадково. Тест-ретест проведено з інтервалом 7 днів. Внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції тест-ретесту був використаний при аналізі відтворюваності опитувальника DRI. Тестування префінальної версії опитувальника DRI проводилось у хворих на РА, після чого результати порівнювались з HAQ-DI. Після схвалення групою експертів префінальної версії опитувальника DRI було оцінено його надійність шляхом процедури тест-ретест з інтервалом 7 днів у 21 особи із групи хворих на РА, вибраних випадково.

Підрахунки коефіцієнта альфа-Кронбаха за результатами початкового та повторного (ретесту через 7 днів) опитувань підтвердили внутрішню узгодженість україномовної версії опитувальника DRI (0,907 та 0,900, відповідно). Аналіз засвідчив високу відтворюваність опитувальника DRI, на що вказував внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції, який становив 0,999 ($p < 0,01$).

Порівняння показників DRI зі значенням HAQ-DI виявило сильний кореляцій зв'язок: $r = 0,827$ ($p < 0,01$), що свідчить про високу валідність даного опитувальника для визначення втрати фізичних функцій у хворих на РА.

За опитувальником DRI показник загальної втрати фізичної функції становив $46,04 \pm 17,93$ % у хворих на РА порівняно з групою контролю, в якій середнє значення DRI становило $7,5 \pm 4,3$ %, що підтверджує значний вплив захворювання на фізичну функцію пацієнтів.

Відповідно до мети і завдань дослідження усі обстежені пацієнти були розподілені на дві групи на підставі аналізу даних шкали TAS-20. Першу групу, чисельністю 110 осіб, склали пацієнти з відсутністю алекситимії (значення показника за TAS-20 до 60 балів включно). Другу групу, чисельністю 36 осіб, склали пацієнти з

наявністю алекситимії (значення показника за TAS-20 61 бал і вище). Питома вага чоловіків серед обстежених склала 20,5 %, жінок – 79,5 %. Середній вік обстежених хворих склав $49,6 \pm 11,9$ років, хворих з алекситимією – $53,4 \pm 9,2$ років, хворих без алекситимії – $48,4 \pm 12,5$ років ($p=0,060$), тривалість захворювання на РА – відповідно $7,4 \pm 4,7$ років, $9,9 \pm 4,8$ років та $6,6 \pm 4,4$ років ($p=0,001$).

Середнє значення показника за Торонтською шкалою алекситимії у обстежених пацієнтів з РА було помірним: $45,71 \pm 13,04$ балів, що може свідчити про наявність окремих проявів алекситимії у хворих на РА. Поширеність алекситимії (показник за Торонтською шкалою алекситимії 61 бал і вище) у пацієнтів з РА склала 24,6 %; у жінок питома вага хворих з алекситимією була незначуще більшою: 25,0 % проти 23,3 % у чоловіків ($p>0,05$).

При аналізі факторних шкал Торонтської шкали алекситимії було встановлено, що показники, що відображають труднощі ідентифікації почуттів, труднощі опису почуттів та екстернального мислення у всіх обстежених хворих на РА також є помірними: відповідно $14,56 \pm 5,46$ балів, $10,87 \pm 3,48$ балів та $20,28 \pm 5,52$ балів.

При аналізі антропометричних показників не було виявлено значущих розбіжностей між групами хворих з наявністю та відсутністю алекситимії.

Дослідження серологічних особливостей дозволило встановити, що серед пацієнтів з алекситимією було значуще ($p<0,01$) більше серопозитивних: 80,6 % проти 55,5 %. Серед усіх обстежених хворих загалом домінували пацієнти з серопозитивним варіантом РА (61,6 % проти 38,4 %).

Хворим з алекситимією загалом були притаманні більш важкі стадії РА: серед пацієнтів без алекситимії переважали хворі з I стадією, а серед пацієнтів з алекситимією домінували хворі з III стадією РА. Хворі на РА з алекситимією мають більш ніж у 5 разів вищі шанси мати III рентгенологічну стадію, ніж хворі без алекситимії: відношення шансів (ВШ) – 5.67 [95 % довірчий інтервал: 2.42 – 13.28] ($p<0,0001$), і більш ніж утричі вищі шанси мати IV рентгенологічну стадію: ВШ – 3.18 [95 % ДІ: 0.43 – 23.41] ($p<0,0001$).

Загальною тенденцією, виявленою при аналізі клінічної картини РА у контексті алекситимії, були гірші показники і важчий клінічний перебіг захворювання у хворих з алекситимією.

Так, ШОЕ та активність РА за DAS-28, SDAI та CDAI у хворих з алекситимією також виявилися суттєво вищими у порівнянні з хворими без алекситимії: відповідно $29,47 \pm 14,38$ мм/год проти $20,43 \pm 13,95$ мм/год ($p < 0,01$), $6,35 \pm 0,65$ балів проти $5,19 \pm 1,14$ балів ($p < 0,05$), $39,14 \pm 8,50$ балів проти $29,06 \pm 11,59$ балів ($p < 0,01$), та $37,53 \pm 8,75$ балів проти $28,2 \pm 11,47$ балів ($p < 0,01$); при цьому в обох групах, як і у всіх хворих на РА, показники відповідали високій активності захворювання. У хворих на РА за наявності алекситимії ризик високої активності ($DAS-28 > 5,1$) значно вищий, ніж у хворих на РА без алекситимії; алекситимія є предиктором високої активності за DAS28: ВШ – 26.1 [95 % ДІ: 3.45 – 197.5] ($p < 0,01$).

Показник оцінки здоров'я HAQ, що є індикатором функціональної здатності, у хворих на РА був невисоким, у хворих з алекситимією значуще вищим, ніж у хворих без алекситимії: $1,67 \pm 0,57$ балів проти $0,92 \pm 0,59$ балів ($p < 0,01$), що вказує на алекситимію, як вагомий фактор ризику втрати функціональної здатності.

У хворих з алекситимією загальна оцінка стану здоров'я як за оцінкою пацієнта, так і за оцінкою лікаря була більшою: відповідно $7,64 \pm 0,89$ балів проти $5,70 \pm 1,40$ балів ($p < 0,01$) та $6,92 \pm 0,87$ балів проти $5,23 \pm 1,32$ балів ($p < 0,01$).

Аналіз показників за індексом непрацездатності хворих на РА DRI засвідчив суттєво гірший стан функціональної активності у хворих з наявністю алекситимії у порівнянні з хворими без алекситимії, як за загальним показником, так і за усіма окремими його складовими. Так, середнє значення показника за DRI у хворих на РА з алекситимією склало $44,50 \pm 16,85$ балів проти $26,77 \pm 14,76$ балів у хворих без алекситимії ($p < 0,001$).

Розрахунки відношення шансів засвідчили, що наявність алекситимії у хворих на РА достовірно підвищує шанси втрати працездатності до рівня 50 за DRI, що дозволяє вважати алекситимію предиктором втрати працездатності за DRI: ВШ – 14.98 [95 % ДІ: 4.5 – 50.1] ($p < 0,01$).

Кореляційний аналіз вивив наявність значущих зв'язків між показником TAS-20 та тривалістю захворювання на РА, показниками активності захворювання, стану здоров'я хворих та виразністю больового синдрому.

Одержані нами дані щодо поширеності алекситимії серед хворих на РА загалом узгоджуються з даними інших авторів, хоча поширеність алекситимії, виявлена нами, є дещо меншою. Так, у нашому дослідженні алекситимія виявлена приблизно у чверті пацієнтів з РА, тоді як Chimenti M.S. et al. повідомляють про 42 % [59], а Vadacca M. et al. про 44-54 % пацієнтів з алекситимією серед хворих на РА, з використанням тих самих психодіагностичних інструментів (TAS-20) [253, 254]. Водночас, слід зазначити, що одні й ті ж автори у різних дослідженнях з єдиною методологією одержували різні дані щодо поширеності алекситимії, що свідчить про складний характер зв'язку алекситимії з РА. Підтвердженням цього є відмінності у гендерних характеристиках хворих з алекситимією: у нашому дослідженні поширеність алекситимії у жінок була несуттєво більшою порівняно з чоловіками, тоді як інші автори повідомляють про більшу ураженість жінок з РА алекситимією [59].

Пов'язаність алекситимії з більшою тривалістю РА може свідчити про те, що у частини хворих алекситимічні риси формуються або посилюються в процесі розвитку захворювання, його прогресування, що дає підстави вважати алекситимію важливою складовою патохарактерологічних змін, які супроводжують РА. Це узгоджується з даними Kojima M. et al. [130], Di Trani M. et al. [70], Marchi L. et al. [160] щодо наявності у хворих на РА стійких особистісних змін, насамперед, депресивного і тривожного спектру, що тісно пов'язані з алекситимією, і поглиблюються по мірі прогресування захворювання. Ці закономірності є універсальними і притаманні усім захворюванням з хронічним больовим синдромом [10, 56, 123].

Більша важкість перебігу захворювання, вищі показники активності, гірша функціональна здатність та більша виразність больового синдрому у хворих з алекситимією, виявлені у нашому дослідженні, підтверджують дані інших досліджень [22, 130, 253, 254], що встановили зв'язок алекситимії з важчим перебігом РА. При РА було також встановлено зв'язок алекситимії з активністю захворювання, показниками запалення та супутньою терапією стероїдами [59]. При цьому більша

виразність больового синдрому у хворих на РА з алекситимією, на нашу думку, пов'язана не лише з труднощами інтернальної перцепції, а й з негативними трансформаціями у психоемоційній сфері, що погіршують загальне самопочуття і знижують больовий поріг.

Виявлені нами кореляції між показниками TAS-20 та індикаторами клінічного перебігу РА, повністю узгоджуються з результатами аналізу розбіжностей між групами хворих з наявністю та відсутністю алекситимії, і підтверджують закономірності щодо посилення проявів алекситимії у динаміці захворювання на РА. Водночас, слід зауважити, що кількісне значення коефіцієнта рангової кореляції було невисоким, і кореляційний зв'язок між цими факторами може бути оцінений як переважно слабкий, що свідчить про значущий, але другорядний характер впливу тривалості захворювання на алекситимію. Це стосується як загального показника за TAS-20, так і показників за факторними шкалами: труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення.

Вміст GDNF в середньому у обстежених хворих становив $3,73 \pm 2,59$ пг/мл (95 % довірчий інтервал 3,18 – 4,28 пг/мл, медіана 2,96 пг/мл, інтерквартильний діапазон 1,93 – 4,74 пг/мл), при цьому вміст GDNF у хворих на РА з алекситимією виявився вищим, ніж у хворих без алекситимії: $4,08 \pm 2,87$ пг/мл (95 % довірчий інтервал 3,11 – 5,06 пг/мл, медіана 3,11 пг/мл, інтерквартильний діапазон 2,40 – 4,74 пг/мл) проти $3,48 \pm 2,37$ пг/мл (95 % довірчий інтервал 2,82 – 4,14 пг/мл, медіана 2,71 пг/мл, інтерквартильний діапазон 1,87 – 4,66 пг/мл). При цьому розбіжності у показниках між групами з наявністю та відсутністю алекситимії були статистично не значущими ($p=0,295$).

При аналізі кореляційних зв'язків у всій групі хворих незалежно від наявності алекситимії, між рівнем GDNF та індивідуально-типологічними характеристиками, показниками активності захворювання, функціональної здатності, стану здоров'я та психоемоційної сфери пацієнтів не було виявлено значущих зв'язків, за виключенням слабкої прямої кореляції з показником за когнітивно-афективною субшкалою депресії методики А. Бека ($r_s=0,211$, $p=0,048$).

Іншим виявився характер цих зв'язків у хворих з наявністю алекситимії. Так, значущі ($p < 0,05$) кореляції помірної сили були виявлені між рівнем GDNF та показниками за ВАШ, як за оцінкою пацієнта ($r_s = 0,338$, $p = 0,044$), так і за оцінкою лікаря ($r_s = 0,446$, $p = 0,006$), а також для більшості показників стану психічної сфери: показником депресії за HDRS ($r_s = 0,391$, $p = 0,018$), ажитованої депресії ($r_s = 0,345$, $p = 0,039$), недиференційованої депресії ($r_s = 0,343$, $p = 0,041$), показником тривоги за HARS ($r_s = 0,335$, $p = 0,046$), соматичної тривоги ($r_s = 0,369$, $p = 0,027$), загальною оцінкою за шкалою депресії А. Бека ($r_s = 0,331$, $p = 0,048$) і показником за когнітивно-афективною субшкалою ($r_s = 0,379$, $p = 0,023$). Кореляції з меншим рівнем значущості ($p < 0,1$) були виявлені для ШОЕ ($r_s = 0,324$, $p = 0,054$), показника активності за DAS-28 ($r_s = 0,314$, $p = 0,062$) та адинамічної депресії ($r_s = 0,299$, $p = 0,076$). Усі виявлені кореляції прямі: при зростанні вмісту GDNF у плазмі крові хворих на РА з алекситимією показники виразності активності захворювання, стану здоров'я за ВАШ, депресії і тривоги збільшуються. Такі дані не співпадають з результатами більшості досліджень, які виявили асоційованість вищих рівнів GDNF з анальгезивним ефектом, зменшенням активності процесу та нижчими рівнями депресії. Це дає нам підстави припустити, що за наявності алекситимії спотворюються нормальні ефекти GDNF в організмі, і деформуються патопсихологічні механізми психічного реагування. Хворим на РА з алекситимією були притаманні особливі характеристики зв'язків між рівнем GDNF та клінічними і психологічними характеристиками, що зумовлює необхідність врахування фактору алекситимії при вивченні патогенетичних механізмів при РА.

У хворих з відсутністю алекситимії значущих кореляцій між вмістом GDNF та показниками за Торонтською шкалою алекситимії, показниками клінічної активності захворювання, інтенсивності болю, функціональної здатності та здоров'я пацієнтів, а також виразності депресії і тривоги не було виявлено.

За результатами вимірювання рівня GDNF у плазмі крові нами було виділено серед обстежених пацієнтів дві групи. Межовим рівнем при цьому було визначено значення медіани вмісту GDNF у плазмі крові, яка у загальній групі хворих склала 2,96 пг/мл. Відповідно, до першої групи були віднесені пацієнти з рівнем GDNF у

плазмі крові до 2,96 пг/мл включно (рівень GDNF нижче медіани), до другої – пацієнти з рівнем GDNF у плазмі крові понад 2,96 пг/мл (рівень GDNF вище медіани). Чисельність пацієнтів в обох групах склала по 44 особи.

При аналізі соціально-демографічних показників, індикаторів активності процесу і стану здоров'я в усіх досліджених пацієнтів значущих відмінностей між групами з вмістом GDNF вище та нижче медіани не було виявлено. У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани виявлено в цілому вищі показники алекситимії: $51,73 \pm 14,79$ балів проти $46,89 \pm 14,41$ балів ($p < 0,1$). У хворих на РА з рівнем GDNF вище медіани виявлені також дещо вищі показники за окремими субшкалами тесту TAS-20: труднощів ідентифікації почуттів, труднощів опису почуттів та екстернального мислення, хоча розбіжності між групами статистично не значущі ($p > 0,1$).

У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани також виявлені значуще вищі рівні депресії: $12,80 \pm 7,67$ балів проти $9,61 \pm 7,28$ балів ($p < 0,05$), і дещо вищі показники адинамічної депресії: $8,68 \pm 5,37$ балів проти $6,77 \pm 5,40$ балів ($p < 0,1$), ажитованої депресії: $5,89 \pm 3,85$ балів проти $4,43 \pm 3,36$ балів ($p < 0,1$), і депресії зі страхом: $4,73 \pm 4,21$ балів проти $4,07 \pm 3,79$ балів ($p < 0,1$).

Аналогічно, у пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани виявлено значуще вищий показник депресії за опитувальником А. Бека: $14,32 \pm 16,72$ балів проти $9,11 \pm 14,05$ балів ($p < 0,05$), а також вищі показники за когнітивно-афективною субшкалою: $9,57 \pm 11,04$ балів проти $6,02 \pm 9,20$ балів ($p < 0,1$) та субшкалою соматичних проявів депресії: $4,75 \pm 6,09$ балів проти $3,09 \pm 5,10$ балів ($p < 0,1$).

У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани були виявлені також дещо нижчі показники ЯЖ, зокрема, фізичного функціонування: $50,80 \pm 19,94$ балів проти $58,75 \pm 17,39$ балів ($p < 0,1$), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом: $46,02 \pm 29,01$ балів проти $55,68 \pm 26,34$ балів ($p < 0,1$), загального стану здоров'я: $40,68 \pm 19,58$ балів проти $48,64 \pm 20,72$ балів ($p < 0,1$), фізичного компоненту здоров'я: $45,93 \pm 21,22$ балів проти $53,43 \pm 19,45$ балів ($p < 0,1$), рольового функціонування, обумовленого емоційним станом: $48,48 \pm 22,13$ балів проти $56,82 \pm 25,52$ балів ($p < 0,1$), життєвої активності: $50,11 \pm 18,19$ балів проти $56,82 \pm 17,49$ балів ($p < 0,1$), а також психічного компоненту здоров'я: $50,51 \pm 19,62$ балів проти $57,50 \pm 18,75$ балів ($p < 0,1$).

Вивчення клінічних особливостей, активності процесу, функціональної здатності, стану здоров'я, психоемоційного стану та ЯЖ з урахуванням фактору алекситимії дозволило встановити, що описані вище закономірності визначаються переважно пацієнтами з наявністю ознак алекситимії. Так, у хворих на РА з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани виявлено вищі показники ШОЕ: $34,29 \pm 14,22$ балів проти $22,73 \pm 12,03$ балів ($p < 0,05$), активності захворювання за DAS-28: $6,53 \pm 0,66$ балів проти $6,09 \pm 0,55$ балів ($p < 0,05$), загальної оцінки здоров'я за оцінкою пацієнта: $7,90 \pm 0,98$ балів проти $7,27 \pm 0,59$ балів ($p < 0,1$) та за оцінкою лікаря: $7,19 \pm 0,81$ балів проти $6,53 \pm 0,83$ балів ($p < 0,05$), а також гірші показники стану здоров'я за шкалою HAQ: $1,78 \pm 0,58$ балів проти $1,51 \pm 0,54$ балів ($p < 0,05$).

У хворих на РА з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани були виявлені значно вищі показники депресії за шкалою HDRS: $18,86 \pm 4,45$ балів проти $13,73 \pm 6,25$ балів ($p < 0,01$), а також окремих її видів: адинамічної депресії: $12,81 \pm 3,28$ балів проти $9,80 \pm 4,33$ балів ($p < 0,05$), ажитованої депресії: $8,71 \pm 2,76$ балів проти $6,33 \pm 2,89$ балів ($p < 0,1$) та недиференційованої депресії: $4,67 \pm 1,91$ балів проти $3,33 \pm 1,99$ балів ($p < 0,1$). У пацієнтів з алекситимією та рівнем GDNF вище медіани були виявлені також вищі показники тривоги за HARS: $21,71 \pm 4,44$ балів проти $17,80 \pm 6,94$ балів ($p < 0,1$), а також соматичної тривоги – $10,95 \pm 1,96$ балів проти $8,60 \pm 3,74$ балів ($p < 0,05$). У пацієнтів з рівнем GDNF вище медіани було виявлено значуще вищий показник депресії за шкалою A. Beck: $20,95 \pm 15,36$ балів проти $12,20 \pm 12,17$ балів ($p < 0,05$), а також за когнітивно-афективною субшкалою: $14,24 \pm 10,78$ балів проти $8,07 \pm 8,66$ балів ($p < 0,1$) і субшкалою соматичних проявів депресії: $6,71 \pm 5,27$ балів проти $4,13 \pm 4,14$ балів ($p < 0,1$).

Виявлені закономірності підтверджують припущення про викривлення нормальних фізіологічних і психорегуляторних механізмів GDNF у хворих з алекситимією, і наявністю у пацієнтів з алекситимією специфічних зв'язків показників стану психоемоційної сфери та GDNF.

У хворих на РА з ознаками алекситимії виявлено також істотні відмінності у ЯЖ в залежності від рівня. Так, у пацієнтів з вмістом GDNF вище медіани були виявлені значуще гірші показники фізичного функціонування: $39,52 \pm 13,78$ балів

проти $51,00 \pm 14,90$ балів ($p < 0,05$), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом: $30,95 \pm 20,77$ балів проти $46,67 \pm 24,76$ балів ($p < 0,05$), фізичного компоненту здоров'я: $31,47 \pm 11,44$ балів проти $41,61 \pm 15,88$ балів ($p < 0,05$), соціального функціонування: $26,79 \pm 12,05$ балів проти $35,00 \pm 15,09$ балів ($p < 0,1$), життєвої активності: $34,76 \pm 8,58$ балів проти $41,67 \pm 13,18$ балів ($p < 0,1$), а також психічного компоненту здоров'я: $32,52 \pm 5,46$ балів проти $37,95 \pm 11,50$ балів ($p < 0,1$). Натомість, значущих розбіжностей у соціально-демографічних, клінічних характеристиках, показниках активності процесу, функціональної здатності та стану здоров'я між пацієнтами без ознак алекситимії з показниками GDNF нижче і вище медіани не виявлено. Також, на відміну від хворих на РА з ознаками алекситимії, у пацієнтів без алекситимії не було виявлено жодних розбіжностей у показниках виразності депресії і тривоги, а також ЯЖ.

Одержані дані дозволяють стверджувати, що за наявності алекситимії суттєво змінюються біологічні ефекти GDNF у хворих на РА – модифікується маніфестація захворювання, активність процесу, сприйняття стану здоров'я, виразність больового синдрому, а також психологічне реагування і ЯЖ пацієнтів

Порівнюючи результати нашого дослідження з попередніми дослідженнями інших авторів (Petersen L.E. et al., 2018), які виявили у пацієнтів з РА підвищення рівня мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) і зниження рівня GDNF у порівнянні з контрольною групою [194], слід зазначити певну узгодженість отриманих нами даних з результатами цього дослідження. Варто також зазначити, що експериментальні моделі впливу GDNF засвідчили залежність ефектів GDNF від тривалості його дії: при гострому процесі GDNF виявляв нейровідновлювальні властивості [44, 129, 200], тоді як тривала експресія і висока концентрація GDNF спричиняла негативний вплив на гомеостаз нейромедіаторів [73, 74, 92]. Оскільки контингент нашого дослідження представлений пацієнтами з хронічним перебігом (середня тривалість захворювання понад 8 років), асоціація GDNF з активністю та гіршими показниками ЯЖ могла бути обумовлена і цим чинником. При інтерпретації даних нашого дослідження також слід мати на увазі повідомлення Lundborg C. et al. (2010), що вміст GDNF при хронічному болю зростає інтратекально, але зменшується

у плазмі крові [153], а також дані Hulander E. et al. (2021) щодо того, що знижений рівень GDNF у сироватці може призвести до зниження активації шляхів усунення запалення, і що експресія GDNF піддається суттєвій корекції зовнішніми впливами [112].

Більш високі рівні активності процесу, інтенсивності болю, а також гірші показники функціональної здатності і стану здоров'я пацієнтів, асоційовані з вищими рівнями GDNF, загалом узгоджуються з даними інших дослідників (Elfving A. et al., 2023), які виявили, що рівні GDNF у плазмі хворих з артритом були вищими, ніж у контрольній групі, і корелювали з виразністю больового синдрому [75]. Водночас, слід зауважити, що наявні дослідження свідчать про складний і неоднозначний характер фізіологічних функцій GDNF [121], і при оцінці виявлених закономірностей слід брати до уваги якомога більше актуальних чинників, що можуть впливати на ефекти GDNF.

Одним з таких факторів, на нашу думку, може бути алекситимія. Дані нашого дослідження засвідчили, що загалом хворим на РА притаманні високі показники за шкалами алекситимії. Це узгоджується з результатами Vadacca M. et al. (2014) [254], Chimenti M.S. et al. (2019) [59], які виявили значну поширеність алекситимії серед хворих на РА, а також зв'язок алекситимії при РА з психоемоційним станом пацієнтів (Kojima M. et al., 2014) [130] і сприйняттям болю (Ziarko M. et al., 2021) [279].

Оскільки взаємозв'язок алекситимії та рівня GDNF у хворих на РА не вивчався, ми можемо, ґрунтуючись на даних нашого дослідження, припустити, що за наявності алекситимії не лише модифікуються клінічні маніфестації РА, але й значимо змінюються фізіологічні ефекти GDNF.

Так, у групі пацієнтів з алекситимією рівень GDNF прямо корелював з показниками активності захворювання та інтенсивності болю, тоді як у групі пацієнтів без алекситимії значущих кореляцій не було виявлено. При цьому в групі пацієнтів з алекситимією виявлено суттєві розбіжності у показниках активності захворювання, виразності болю, функціональної активності та стану здоров'я пацієнтів між хворими з різними рівнями GDNF, тоді як у групі пацієнтів без алекситимії таких відмінностей не виявлено.

Щодо особливостей якості життя, то вони, на наш погляд, є закономірним відображенням тенденцій, виявлених щодо активності захворювання, інтенсивності болю, функціональної активності і загального стану здоров'я, а також стану психоемоційної сфери. Оскільки хворим з вищими рівнями GDNF були притаманні гірший стан зазначених функцій, логічним виглядає зниження якості життя у пов'язаних з ними сферах.

Дослідження стану психоемоційної сфери хворих на РА з урахуванням фактору алекситимії дозволило виявити ряд важливих особливостей. Хворим на РА був притаманний підвищений показник HRDS ($9,59 \pm 7,09$ балів), який дозволяє говорити про легку депресію. У хворих з алекситимією показники депресії були вищими: $16,72 \pm 5,79$ балів (депресія середнього ступеня важкості), а при відсутності алекситимії показник HRDS був нормальним, близьким до легкої депресії ($7,25 \pm 5,82$ балів).

Аналогічні закономірності були виявлені при аналізі окремих видів депресії. Середнє значення показника адинамічної депресії у всіх хворих на РА склало $6,67 \pm 5,06$ балів, що відповідає підвищеному рівню. За наявності алекситимії показник адинамічної депресії був більш ніж вдвічі вищим: $11,56 \pm 3,99$ балів проти $5,07 \pm 4,30$ балів ($p < 0,001$). Прояви ажитованої депресії також виявилися більш виразними у хворих з алекситимією: середнє значення показника у всіх пацієнтів склало $4,32 \pm 3,34$ балів, у пацієнтів з алекситимією: $7,72 \pm 3,02$ балів, у пацієнтів без алекситимії – $3,21 \pm 2,61$ балів ($p < 0,001$). Депресія зі страхом також була більш притаманною хворим з алекситимією: якщо у всіх обстежених значення показника склало $3,65 \pm 3,54$ балів, у пацієнтів з алекситимією – $7,00 \pm 3,93$ балів, без алекситимії – $2,55 \pm 2,61$ балів ($p < 0,001$). Суттєві відмінності між хворими з наявністю та відсутністю алекситимії були виявлені також щодо недиференційованої (соматизованої) депресії: середній показник у всіх хворих на РА був дещо підвищеним: $2,06 \pm 2,07$ балів, при цьому у хворих з алекситимією він був майже втричі вищим: $4,11 \pm 2,03$ балів проти $1,39 \pm 1,59$ балів ($p < 0,001$) у хворих без алекситимії.

Серед хворих на РА переважали пацієнти з відсутністю проявів депресії (43,8 %), істотно меншою була питома вага хворих з легкою депресією (26,0 %) та депресією середньої важкості (19,2 %), і найменшою – з важкою депресією (11,0 %).

Аналогічний розподіл був притаманний хворим без алекситимії, при цьому питома вага хворих без ознак депресії і з легкою депресією у цій групі була ще більшою – 56,4 % і 27,3 % відповідно, а хворих з депресією середньої важкості та важкої – меншою: 14,5 % і 1,8 %. Натомість, у хворих з алекситимією питома вага хворих з відсутністю ознак депресії була найменшою – 5,6 %, хворих з легкою депресією – меншою, ніж у пацієнтів без алекситимії – 22,2 %, а хворих з депресією середньої важкості і важкою – суттєво більшою: 33,3 % і 38,9 % відповідно.

Загальний показник виразності депресії за BDI склав $10,04 \pm 15,00$ балів, що відповідає легкій депресії; при цьому за наявності алекситимії показник відповідав верхній межі легкої, ближче до помірної, депресії: $17,31 \pm 14,60$ балів, а за відсутності алекситимії – мінімальним ознакам депресії: $7,66 \pm 14,41$ балів ($p < 0,001$). Показник за когнітивно-афективною субшкалою у хворих на РА склав $6,71 \pm 9,80$ балів, за наявності алекситимії показник був вищим: $11,67 \pm 10,29$ балів проти $5,08 \pm 9,11$ балів ($p < 0,001$). Показники за субшкалою соматичних проявів депресії також були суттєво вищими у хворих з алекситимією: $5,64 \pm 4,94$ балів проти $2,58 \pm 5,39$ балів ($p < 0,001$). Переважна більшість пацієнтів належала до групи з мінімальними ознаками депресії (71,9 %), питома вага пацієнтів з легкою та важкою депресією виявилася приблизно однаковою (11,6 % та 10,3 % відповідно), а питома вага хворих з помірною депресією – найменшою (6,2 %). Серед хворих з алекситимією питома вага пацієнтів з мінімальними ознаками депресії була суттєво меншою – 38,9 % проти 82,7 %, а пацієнтів з легкою, помірною та важкою депресією – істотно більшою: 27,8 % проти 6,4 %; 19,4 % проти 1,8 % та 13,9 % проти 9,1 % відповідно.

У хворих на РА виявлені підвищені показники тривоги: $17,07 \pm 7,08$ балів, за наявності алекситимії показник був суттєво вищим: $20,08 \pm 5,86$ балів проти $16,08 \pm 7,19$ балів. У хворих з алекситимією виявлено вищі показники психічної тривоги (відповідно $8,45 \pm 3,79$ балів, $10,11 \pm 3,21$ балів і $7,91 \pm 3,82$ балів, $p < 0,01$) та соматичної тривоги (відповідно $8,62 \pm 3,70$ балів, $9,97 \pm 3,03$ балів і $8,17 \pm 3,81$ балів, $p < 0,05$). Більшість хворих на РА належали до групи з середньою виразністю тривоги (39,0 %), значною також була питома вага пацієнтів з відсутністю ознак тривоги (31,5 %), а питома вага пацієнтів з легкою та важкою тривогою була близькою (15,8 % і

13,7 % відповідно). Серед хворих без алекситимії більшість обстежених належали до групи з відсутністю ознак тривоги (38,2 %), приблизно такою ж була питома вага хворих з тривогою середнього рівня (37,3 %), меншою – з легкою тривогою (13,6 %), і найменшою – з важкою (10,9 %). Найбільша кількість пацієнтів з алекситимією належали до групи з середньою виразністю тривоги (44,4 %), значною була також питома вага хворих з важкою (22,3 %) і легкою (22,2 %) тривогою, і найменшою – хворих з відсутністю тривоги (11,1 %).

Захворювання на РА супроводжується зниженням ЯЖ, більш суттєвим за наявності алекситимії, за шкалами фізичного функціонування (відповідно $58,87 \pm 19,16$ балів, $44,31 \pm 15,17$ балів і $63,64 \pm 17,93$ балів, $p < 0,001$); рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (відповідно $53,94 \pm 26,86$ балів, $37,50 \pm 23,53$ балів і $59,32 \pm 25,76$ балів, $p < 0,001$); інтенсивності болю (відповідно $51,86 \pm 21,22$ балів, $31,38 \pm 16,79$ балів і $58,57 \pm 18,02$ балів, $p < 0,001$); загального стану здоров'я (відповідно $47,47 \pm 19,72$ балів, $29,58 \pm 14,26$ балів і $53,32 \pm 17,65$ балів, $p < 0,001$); психічного здоров'я (відповідно $59,42 \pm 18,48$ балів, $37,11 \pm 12,42$ балів і $66,73 \pm 13,65$ балів, $p < 0,001$); рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (відповідно $56,39 \pm 23,70$ балів, $35,15 \pm 19,44$ балів і $63,35 \pm 20,68$ балів, $p < 0,001$); соціального функціонування (відповідно $58,82 \pm 24,35$ балів; $30,21 \pm 13,81$ балів і $68,18 \pm 19,20$ балів, $p < 0,001$); життєвої активності (відповідно $56,99 \pm 17,62$ балів, $37,64 \pm 11,12$ балів і $63,32 \pm 14,47$ балів, $p < 0,001$), а також за інтегральними показниками «Фізичний компонент здоров'я» (відповідно $53,05 \pm 19,36$ балів, $35,69 \pm 14,19$ балів і $58,73 \pm 17,38$ балів, $p < 0,001$) та «Психологічний компонент здоров'я» ($57,84 \pm 18,02$ балів, $34,78 \pm 8,79$ балів і $65,38 \pm 13,19$ балів відповідно, $p < 0,001$). ЯЖ зворотно корелювала з показниками активності РА, стану здоров'я і функціональної здатності пацієнтів, TAS-20, HDRS, BDI, HARS.

Наші дані щодо поширеності депресії і тривоги у хворих на РА узгоджуються з даними літератури (Singh G. et al., 2021 [230]; Jones Amaowei E.E. et al., 2022 [118]; Sargin G. et al., 2022 [217], Cheng L. et al., 2023 [58], які виявили поширеність цих феноменів серед хворих на РА в діапазоні 29,4 % – 77%. Також знайшли

підтвердження кореляції між клінічними проявами РА і депресією, тривогою та знаженням ЯЖ, виявлені іншими досліджниками [26, 58, 59, 174, 230].

З метою комплексної оцінки впливу алекситимії на динаміку клінічних показників, стан психоемоційної сфери та якості життя, з урахуванням фактору GDNF, нами було відібрано 88 пацієнтів, у яких проводилося дослідження вмісту GDNF у плазмі крові. Серед зазначених пацієнтів було виділено дві групи: з наявністю алекситимії (показник за TAS-20 вище 60 балів), чисельністю 36 хворих, і з відсутністю алекситимії (показник за TAS-20 до 60 балів), чисельністю 52 хворих. Досліджені пацієнти були представлені переважно особами середнього віку; більшість з них складала жінки (понад 80 %), середня давність захворювання перевищувала 7 років (у хворих з алекситимією значуще ($p < 0,01$) більше, ніж у хворих без алекситимії). Серед хворих з алекситимією було значуще ($p < 0,05$) більше серопозитивних. Серед пацієнтів з алекситимією було значуще більше хворих з III рентгенологічною стадією, а серед пацієнтів без алекситимії – з I стадією.

При вивченні динаміки клініко-лабораторних показників у процесі лікування з урахуванням фактору алекситимії було виявлено, що у хворих без алекситимії спостерігалася краща динаміка в процесі лікування за показниками ШОЕ, SDAI, ВАШ (оцінка лікарем) та DRI. ШОЕ у процесі лікування у всіх пацієнтів зменшилося на $23,4 \pm 66,2$ %, у хворих з алекситимією – на $15,8 \pm 68,7$ %, у хворих без алекситимії – на $28,7 \pm 64,5$ %; показник SDAI – відповідно на $22,9 \pm 4,6$ %, $17,9 \pm 2,5$ % і на $26,3 \pm 1,6$ %.

Вивчення результатів лікування у хворих на РА виявило, що стан ремісії відповідно до критеріїв ACR/EULAR (показник за DAS-28 менше 2,6 балів) був досягнутий у 2,3 % хворих, при цьому усі хворі з ремісією не мали алекситимії. Під впливом лікування питома вага хворих з низькою активністю збільшилася в цілому з 3,4 % до 12,5 %, при цьому у хворих без алекситимії це збільшення було дещо більш суттєвим: з 5,8 % до 15,4 %, тоді як у хворих з алекситимією – з 0 % до 8,3 %. Питома вага хворих з середньою активністю РА збільшилася в цілому з 22,7 % до 64,8 %, при цьому приріст був більш суттєвим у хворих з алекситимією – з 2,8 % до 61,1 %, а питома вага таких хворих – дещо більшою у групі без алекситимії: 67,3 %. Питома

вага хворих з високою активністю відповідно зменшилася: в цілому до 20,5 %, у хворих з алекситимією – до 30,6 %, і у хворих без алекситимії – до 13,5 %.

Загалом, після 12-тижневої терапії респондерами ACR-20 були 60,2 % пацієнтів, респондерами ACR-50 – 26,1 %, респондерами ACR-70 – 2,3 %; при цьому питома вага хворих, які були респондерами серед пацієнтів з відсутністю алекситимії була більшою у порівнянні з пацієнтами з алекситимією

Зменшення виразності болю, а також покращення функціональних можливостей хворих під впливом лікування зумовило покращення стану психоемоційної сфери у більшості пацієнтів. Так, після 12 тижнів терапії спостерігалось зменшення виразності депресивних і тривожних проявів у хворих на РА. Середній показник депресії за HDRS у хворих на РА в процесі лікування зменшився з $11,20 \pm 7,60$ балів, що відповідає легкій депресії, до $8,30 \pm 5,46$ балів, що відповідає нижній межі легкої депресії. При цьому у хворих з алекситимією показник зменшився на 22 % – з $16,72 \pm 5,79$ балів до $12,64 \pm 4,34$ балів, а у хворих без алекситимії зменшення показника депресії було менш суттєвим – на 20 %, з $7,38 \pm 6,27$ до $5,29 \pm 3,93$ балів, однак, показник депресії після лікування у цих хворих відповідав відсутності ознак депресії, а у хворих з алекситимією після лікування показник відповідав легкій депресії, що може розглядатися як ознака стійких патохарактерологічних трансформацій.

Проведене лікування виявилось також ефективним щодо зменшення проявів тривоги у хворих на РА: після 12 тижнів терапії спостерігалось зниження показників виразності тривоги за HARS у обстежених хворих з $17,51 \pm 7,01$ балів, що відповідає помірній виразності тривоги, до $12,23 \pm 4,64$ балів, що відповідає відсутності ознак тривоги. При цьому показники тривоги, як і показники депресії, були істотно кращими у хворих без алекситимії: у хворих з алекситимією показник тривоги зменшився з $20,08 \pm 5,86$ балів до $14,83 \pm 4,30$ балів, тоді як у хворих без алекситимії – з $15,73 \pm 7,23$ балів до $10,42 \pm 4,00$ балів.

Зменшення клінічних проявів РА, корекція больового синдрому та покращення функціональних можливостей під впливом лікування знайшло відображення у зростанні показників ЯЖ в усіх ключових сферах. Так, показник фізичного

функціонування в процесі лікування збільшився з $54,77 \pm 19,03$ балів до $69,49 \pm 15,59$ балів, показник рольового функціонування, обумовленого фізичним станом – з $50,85 \pm 27,97$ балів до $66,76 \pm 12,41$ балів, показник інтенсивності болю – з $48,38 \pm 22,98$ балів до $58,98 \pm 22,01$ балів, показник загального стану здоров'я – з $44,66 \pm 20,44$ балів до $50,45 \pm 15,66$ балів, і показник фізичного компоненту здоров'я – з $49,68 \pm 20,58$ балів до $61,44 \pm 11,27$ балів. Під впливом лікування показник психічного здоров'я збільшився з $55,57 \pm 19,66$ балів до $59,32 \pm 17,02$ балів, показник рольового функціонування, обумовленого емоційним станом – з $52,65 \pm 24,12$ балів до $58,34 \pm 27,35$ балів, показник соціального функціонування – з $54,69 \pm 26,21$ балів до $68,32 \pm 19,78$ балів, показник життєвої активності – з $53,47 \pm 18,06$ балів до $63,07 \pm 13,01$ балів, показник психічного компоненту здоров'я – з $54,10 \pm 19,30$ балів до $62,27 \pm 15,55$ балів. При цьому показники ЯЖ у сферах фізичного та психічного функціонування у хворих з алекситимією як до початку лікування, так і після 12-тижневої терапії були гіршими у порівнянні з хворими без алекситимії.

Ці дані дозволяють стверджувати, що фактор алекситимії відіграє важливу роль у визначенні ефективності лікування РА. Клінічні показники у хворих без алекситимії продемонстрували кращу динаміку в процесі лікування у порівнянні з хворими з алекситимією. Індикатори депресії, тривоги, ЯЖ у сферах фізичного та психічного функціонування у хворих без алекситимії після 12-тижневої терапії були кращими порівняно з хворими з наявністю алекситимії. Це дає нам підстави вважати алекситимію обтяжуючим фактором щодо терапії РА, який погіршує клінічні результати, стан психоемоційної сфери та ЯЖ хворих.

Загальною тенденцією, виявленою при аналізі ефективності лікування пацієнтів з різними рівнями GDNF, є дещо кращі показники динаміки за результатами 12-тижневої терапії у хворих з вищими рівнями GDNF, хоча відмінності між групами не були статистично значущими.

При одночасному врахуванні фактору алекситимії та рівня GDNF було виявлено, що до початку лікування найгірші клініко-лабораторні показники були притаманні хворим з алекситимією і з рівнем GDNF вище медіани, дещо кращі – хворим з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани, ще кращі – у хворих без

алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани, і найкращі – у хворих без алекситимії та рівнем GDNF вище медіани. Після 12 тижнів лікування це співвідношення зберігається. При цьому найкраща динаміка за показниками ШОЕ, DAS-28, SDAI та CDAI у процесі лікування була виявлена у хворих без алекситимії і з рівнем GDNF вище медіани, дещо гірша – у хворих з алекситимією та рівнем GDNF вище медіани, і найгірша – у хворих з рівнем GDNF нижче медіани, з наявністю та відсутністю алекситимії. Водночас, найбільш виразна динаміка показників загальної оцінки активності захворювання (за оцінкою лікаря) була виявлена у хворих з рівнем GDNF вище медіани, а найгірша – у хворих з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани. Показники HAQ і DRI найбільш суттєво змінювалися в процесі лікування у хворих з алекситимією і з рівнем GDNF вище медіани, дещо менше – у хворих без алекситимії і з рівнем GDNF вище медіани, і найменше – у хворих без алекситимії і рівнем GDNF нижче медіани.

При вивченні динаміки показників ЯЖ в процесі лікування з урахуванням фактору алекситимії та рівнів GDNF було виявлено, що найнижчими показниками ЯЖ до початку лікування і через 12 тижнів терапії характеризувалася група хворих з алекситимією і рівнем GDNF вище медіани. При цьому найкращі показники після лікування були виявлені у групі хворих без алекситимії та рівнем GDNF вище медіани, при тому що до початку лікування у групі пацієнтів без алекситимії та рівнем GDNF нижче медіани показники ЯЖ були дещо кращими.

Результати нашого дослідження узгоджуються з сучасними літературними даними щодо того, що досягти ремісії вдається лише у незначній кількості хворих на РА (Babaahmadi M. et al., 2023 [174]; Ding Q. et al., 2023 [71]; Zhu M. et al., 2023 [278]). Водночас, значуще покращення усіх клінічних показників в процесі лікування, позитивна динаміка змін у ЯЖ свідчать, що «за останні двадцять років РА перетворився із захворювання, яке невблаганно призводить до інвалідності та обмежує якість життя, до тривалого стану, який можна контролювати» (Perniola S. et al., 2023) [193].

Наші дані свідчать, що алекситимія відіграє важливу роль у визначенні ефективності лікування РА. Несприятливий вплив алекситимії на перебіг РА,

включаючи кінцеві результати лікування, виявлений у нашому дослідженні, підтвердив дані Chimenti M.S. et al. (2019), які встановили асоційованість алекситимії з потребою у більш складній терапії [59]. Складність патогенетичних механізмів РА, особливо коморбідного з алекситимією, на яких наголошується у ряді сучасних досліджень (Ziarko M. et al., 2019 [279], Di Trani M. et al., 2023 [70]), обґрунтовують необхідність комплексної оцінки та терапевтичного впливу на прояви захворювання. Клінічні показники у хворих без алекситимії продемонстрували кращу динаміку в процесі лікування у порівнянні з хворими з алекситимією. Хоча динаміка показників ЯЖ у хворих з алекситимією була дещо кращою, однак, індикатори ЯЖ у сферах фізичного та психічного функціонування у хворих без алекситимії після 12-тижневої терапії були кращими порівняно з хворими з наявністю алекситимії. Це дає нам підстави вважати алекситимію обтяжуючим фактором щодо терапії РА, який погіршує клінічні результати та ЯЖ хворих.

Особливості рівнів GDNF у хворих на РА з різним відкликом на терапію вивчено вперше, однак, наявні дослідження підтверджують асоційованість низьких рівнів GDNF з більшою резистентністю до лікування при автоімунних захворюваннях (Кедик І.О., 2023) [4]. Наші дані також узгоджуються з повідомленням Petersen L.E. et al., (2018) щодо зниження рівня GDNF при РА [194], а також з думкою Bauer M.E. (2020), який вважає знижений рівень GDNF предиктором порушень психічного функціонування при РА [34]. Таким чином, GDNF відіграє позитивну роль у ефективності терапії: хворим з відсутністю алекситимії і рівнем GDNF вище медіани була притаманна краща динаміка і кращі показники клініко-лабораторних маркерів, індикаторів стану психічної сфери та ЯЖ у порівнянні з хворими з рівнем GDNF нижче медіани. Водночас, у хворих з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани виявлена найгірша динаміка показників і найнижчі показники клінічних маркерів та ЯЖ.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження дозволили нам сформулювати його висновки і запропонувати практичні рекомендації для використання у практиці охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної задачі сучасної ревматології щодо підвищення ефективності діагностики РА, коморбідного з алекситимією, на основі вивчення патогенетичної ролі GDNF.

1. Встановлено значну поширеність алекситимії у хворих на РА: загалом 24,6 %, у жінок 25,0 %, у чоловіків 23,3 % ($p > 0,05$). Поширеність алекситимії зростає з віком та зі збільшенням тривалості захворювання.

2. Здійснено переклад, крос-культуральну адаптацію та валідизацію опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI). Висока надійність, валідність та внутрішня узгодженість україномовної версії опитувальника DRI підтверджена високими значеннями коефіцієнта альфа-Кронбаха тест / ретест: 0,907 / 0,900, та внутрішньокласового коефіцієнту кореляції: $r = 0,999$, $p < 0,01$.

3. Встановлено обтяжуючий вплив алекситимії на клінічний перебіг РА, що підтверджується значуще гіршими показниками у хворих з алекситимією, порівняно з хворими без алекситимії, DAS-28 ($6,35 \pm 0,65$ балів проти $5,19 \pm 1,14$ балів, $p < 0,05$), SDAI ($39,14 \pm 8,50$ балів проти $29,06 \pm 11,59$ балів $p < 0,01$), CDAI ($37,53 \pm 8,75$ балів проти $28,2 \pm 11,47$ балів, $p < 0,01$), HAQ ($1,67 \pm 0,57$ балів проти $0,92 \pm 0,59$ балів, $p < 0,01$), DRI ($44,5 \pm 16,85$ балів проти $26,77 \pm 14,76$ балів, $p < 0,01$), та наявністю значущих ($p < 0,001$) кореляційних зв'язків помірної сили показника TAS-20 з показниками DAS-28, SDAI, CDAI, HAQ і DRI.

4. Виявлено, що вміст GDNF у плазмі крові хворих на РА склав $3,73 \pm 2,59$ пг/мл, при незначущо вищому рівні у хворих з алекситимією: $4,08 \pm 2,87$ пг/мл проти $3,48 \pm 2,37$ пг/мл ($p = 0,295$). Соціально-демографічні показники, активність процесу і стан здоров'я хворих не мали значущого впливу на рівень GDNF. Алекситимія істотно модифікує фізіологічні механізми GDNF, що проявляється у значущому погіршенні показників активності РА, функціональної здатності, стану психічної сфери та ЯЖ хворих з алекситимією і вищими рівнями GDNF.

5. У хворих на РА виявлено ознаки легкої депресії та тривоги. Хворі з алекситимією характеризувалися значуще гіршими показниками депресії і тривоги, що відповідали депресивному і тривожному розладу середньої важкості, тоді як у хворих без алекситимії емоційний стан був близьким до нормального. Більша виразність депресії і тривоги корелювала з гіршими показниками активності РА, функціональної здатності, стану здоров'я та ЯЖ пацієнтів.

6. У хворих на РА виявлено зниження ЯЖ, більш суттєве у хворих з алекситимією, у всіх сферах, що відображують фізичне та психічне функціонування. ЯЖ зворотно корелювала з активністю РА, функціональною здатністю, станом здоров'я хворих, а також з виразністю алекситимічних рис за TAS-20.

7. Стандартна терапія РА забезпечувала досягнення ремісії відповідно до критеріїв ACR/EULAR у 2,3 % хворих, збільшення питомої ваги хворих з низькою активністю РА з 3,4 % до 12,5 %, з середньою активністю – з 22,7 % до 64,8 %, і зменшення питомої ваги хворих з високою активністю з 73,9 % до 20,5 %. Після 12-тижневої терапії респондерами ACR-20 були 60,2 % пацієнтів, ACR-50 – 26,1 %, ACR-70 – 2,3 %; при цьому питома вага хворих, які були респондерами серед пацієнтів з відсутністю алекситимії була більшою у порівнянні з пацієнтами з алекситимією: ACR-20 69,2 % проти 47,2 % ($p < 0,05$), ACR-50 – 30,8 % проти 19,4 %, ACR-70 – 3,8 % проти 0,0 %. У хворих без алекситимії спостерігалася краща динаміка в процесі лікування за показниками ШОЕ, SDAI, BAIH (лікар) та DRI, а також значуще зменшення виразності депресії і тривоги та покращення ЯЖ. Пацієнти з рівнями GDNF вище медіани продемонстрували незначуще кращу динаміку показників клінічної активності та функціонального стану в процесі лікування.

8. Алекситимія є предиктором важчого клінічного перебігу РА, меншої функціональної здатності і гіршого стану здоров'я пацієнтів, більшої виразності депресивних і тривожних проявів, а також предиктором резистентності до лікування, про що свідчить асоційованість алекситимії з більшою тривалістю захворювання, важчими рентгенологічними стадіями, гіршими індикаторами клінічної активності, стану здоров'я і функціональної активності, психоемоційного стану, ЯЖ, наявність значущих кореляційних зв'язків між зазначеними індикаторами та показниками за

шкалою TAS-20, а також гірші клінічні результати за підсумками 12-тижневої терапії у хворих з алекситимією. Вищий рівень GDNF без урахування фактору алекситимії не може вважатися надійним предиктором важкості перебігу РА і резистентності до лікування, оскільки алекситимія спотворює фізіологічні та патогенетичні механізми дії GDNF. Підвищений рівень GDNF за наявності алекситимії може розглядатися як предиктор важчого перебігу РА, гіршого стану психоемоційної сфери, ЯЖ, а знижений – як предиктор резистентності до терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки втрати фізичної функції та стану непрацездатності хворих на РА доцільно використовувати україномовну адаптовану і валідизовану версію опитувальника «The Disability Rating Index» (DRI).

2. Проводити хворим на РА обстеження для виявлення алекситимії з використанням україномовної версії Торонтської шкали алекситимії TAS-20. Хворих з оцінкою понад 60 балів відносити до групи з потенційно гіршим клінічним перебігом щодо активності РА, функціональної здатності і стану здоров'я пацієнтів, більшої виразності депресії і тривоги, і нижчої ЯЖ, та більшою резистентністю до лікування.

3. Визначати рівень GDNF у плазмі крові хворим на РА з наявністю алекситимії, і вважати рівень GDNF у плазмі крові більше 2,96 пг/мл предиктором гіршого клінічного перебігу, а знижений – як предиктор резистентності до терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдряхімова Ц.Б., Белов О.О. Індивідуально-психологічні та клініко-психопатологічні особливості пацієнтів з ревматоїдним артритом з урахуванням гендерного фактора // Медична психологія. 2019. Т. 14. № 2. С. 61–64.
2. Василюк В.В., Шаповал І.І., Шалковський Є.І., Клебанська А.О., Станіславчук М.А. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2023. № 1. С. 1–7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17556.
3. Гусарчук А.Г., Ілащук Т.О. Показники якості життя хворих на ревматоїдний артрит за та без супутньої ішемічної хвороби серця // Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №4 (78). С. 33–41.
4. Кедик І.О. Гліальний нейротрофічний фактор як предиктор резистентності до лікування хворих на анкілозивний спондиліт. Український ревматологічний журнал. 2023. № 93(3). С. 36-39. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.93.18200.
5. Коваленко В.М., Корнацький В.С. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. – Київ: ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», 2019. 224 с.
6. Поник Р.М., Коритко З.І. Захворюваність та особливості реабілітації хворих на ревматоїдний артрит в умовах сьогодення // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019. № 3. С. 183–187. doi 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10504.
7. Станіславчук М.А., Шалковський Є.І. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (The Disability Rating Index) – Індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 2(88). С. 1–4. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17123.

8. Яременко О.Б. Проблема доступності високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на ревматоїдний артрит в Україні // *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021. № 21 (514). URL: / <https://health-ua.com/article/68424-problema-dostupnost-visokospetcalzovano-medichno-dopomogi-hvorim-narevmatod>. Дата звернення: 04.03.2024.
9. Chauhan K., Jandu J.S., Brent L.H. et al. Rheumatoid Arthritis. [Updated 2023 May 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/> Дата звернення: 03.03.2024.
10. Aaron R.V., Fisher E.A., de la Vega R., Lumley M.A., Palermo T.M. Alexithymia in individuals with chronic pain and its relation to pain intensity, physical interference, depression, and anxiety: a systematic review and meta-analysis // *Pain*. 2019. 160(5). P. 994-1006. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001487.
11. Abdulqader Y., Al-Ani M., Parperis K. Rheumatoid vasculitis: early presentation of rheumatoid arthritis // *BMJ Case Rep*. 2016. 08. 2016.
12. Aceves- Avila F.J., Medina F., Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal // *J Rheumatol*. 2001. Vol. 28(4). P. 751- 757.
13. Adolphs R. Fear, faces, and the human amygdala // *Current Opinion in Neurobiology*. 2008. 18. P. 166–172.
14. Al Naqbi H., Mawart A., Alshamsi J., Al Safar H., Tay G.K. Major histocompatibility complex (MHC) associations with diseases in ethnic groups of the Arabian Peninsula // *Immunogenetics*. 2021. 73. P. 131–152.
15. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis and rheumatism*. 2010. 62(9). P. 2569–2581. doi: 10.1002/art.27584
16. Aletaha D., Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. 2005. 23(5). P. S100-108. PMID: 16273793.256.

17. Almeida A.R., Arroz-Madeira S., Fonseca-Pereira D., Ribeiro H., Lasrado R., Pachnis V., Veiga-Fernandes H. RET/GFRalpha signals are dispensable for thymic T cell development in vivo // *PLoS ONE*. 2012. 7. P. e52949. doi: 10.1371/journal.pone.0052949.
18. Almeida A.R., Fonseca-Pereira D., Arroz-Madeira S., Ribeiro H., Labao-Almeida C., Veiga-Fernandes H. The neurotrophic factor receptor RET regulates IL-10 production by in vitro polarised T helper 2 cells // *Eur. J. Immunol.* 2014. 44. P. 3605–3613. doi: 10.1002/eji.201344422.
19. Almutairi K., Nossent J., Preen D., Keen H., Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // *Rheumatol Int.* 2021. 41(5). P. 863–877.
20. Almutairi K.B., Nossent J.C., Preen D.B., Keen H.I., Inderjeeth C.A. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies // *J Rheumatol.* 2021. 48(5). P. 669-676.
21. Apel F., Zychlinsky A., Kenny E.F. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases // *Nat Rev Rheumatol.* 2018. 14(8). P. 467- 475.
22. Habibi Asgarabad M., Salehi Yegaei P., Jafari F., Azami-Aghdash S., Lumley M.A. The relationship of alexithymia to pain and other symptoms in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Pain.* 2023. 27(3). P. 321-337. doi: 10.1002/ejp.2064.
23. Asoudeh F., Jayedi A., Kaviani Z. et al. A systematic review and meta-analysis of observational studies on the association between animal protein sources and risk of rheumatoid arthritis // *Clin Nutr.* 2021. 40(7). 4644–4652. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.026
24. Aust S., Härtwig E.A., Heuser I., Bajbouj M. The role of early emotional neglect in alexithymia // *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy.* 2013. 5. P. 225–232.
25. Babaahmadi M., Tayebi B., Gholipour N.M., Bendele P., Pheneger J., Kheimeh A. et al. Long-term passages of human clonal mesenchymal stromal cells can alleviate the disease in the rat model of collagen-induced arthritis resembling early passages of different heterogeneous cells // *J Tissue Eng Regen Med.* 2022. 16(12). P. 1261–1275.

26. Babaahmadi M., Tayebi B., Gholipour N.M., Kamardi M.T., Heidari S., Baharvand H., Eslaminejad M.B., Hajizadeh-Saffar E., Hassani S.N. Rheumatoid arthritis: the old issue, the new therapeutic approach // *Stem Cell Res Ther.* 2023. 14(1). P. 268. doi: 10.1186/s13287-023-03473-7.
27. Backonja M., Williams L., Miao X., Katz N., Chen C.: Safety and efficacy of neublastin in painful lumbosacral radiculopathy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial using Bayesian adaptive design (the SPRINT trial) // *Pain.* 2017. 158(9). P. 1802–1812.
28. Baeza-Velasco C., Carton S., Almohsen C., Blotman F., Gély-Nargeot M.C. Alexithymia and emotional awareness in females with Painful Rheumatic Conditions // *J Psychosom Res.* 2012. 73(5). P. 398-400. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.08.008.
29. Bagby M., Taylor G.J., Ryan D. Toronto Alexithymia Scale: Relationship with Personality and Psychopathology Measures // *Psychother Psychosom.* 1986. 45. P. 207–215.
30. Bagby R.M., Parker J.D.A., Taylor G.J. Twenty-five years with the 20-item Toronto Alexithymia Scale // *J. Psychosom. Res.* 2020. 131. P. 109940. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.109940.
31. Bagby R.M., Parker J.D., Taylor G.J. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure // *J Psychosom Res.* 1994. 38(1). P. 23-32. doi: 10.1016/0022-3999(94)90005-1.
32. Bankier B., Aigner M., Bach M. Alexithymia in DSM-IV Disorder: Comparative Evaluation of Somatoform Disorder, Panic Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, and Depression // *Psychosomatics.* 2001. 42. P. 235–240.
33. Bartus R.T., Kordower J.H., Johnson E.M., Jr., Brown L., Kruegel B.R., Chu Y., Baumann T.L., Lang A.E., Olanow C.W., Herzog C.D. Post-mortem assessment of the short and long-term effects of the trophic factor neurturin in patients with alpha-synucleinopathies // *Neurobiol. Dis.* 2015. 78. P. 162–171. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.023.
34. Bauer M.E. Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: Impact on clinical progression // *Immun. Ageing.* 2020. 17. doi: 10.1186/s12979-020-00178-w.

35. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures // *Spine*. 2000. 25(24). 3186–3191. doi: 10.1097/00007632-200012150-00014.
36. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. An Inventory for Measuring Depression // *Archives of General Psychiatry*. 1961. Vol. 4(6). P. 561-571.
37. Bemis E.A., Demoruelle M.K., Seifert J.A., Polinski K.J., Weisman M.H., Buckner J.H., Gregersen P.K., Mikuls T.R., Odell J.R., Keating R.M., Deane K.D., Holers V.M., Norris J.M. Factors associated with progression to inflammatory arthritis in first-degree relatives of individuals with RA following autoantibody positive screening in a non-clinical setting // *Ann Rheum Dis*. 2021. 80(2). P. 154-161.
38. Bermond B., Moormann P.P., Albach F., van Dijke A. Impact of Severe Childhood Sexual Abuse on the Development of Alexithymia in Adulthood // *Psychother Psychosom*. 2008. 77. P. 260–262.
39. Berridge K.C. Affective valence in the brain: modules or modes? // *Nat Rev Neurosci*. 2019. 20. P. 225–234.
40. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Pleasure Systems in the Brain // *Neuron*. 2015. 86. P. 646–664.
41. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Research Reviews*. 1998. 28. P. 309–369.
42. Betka S., Pfeifer G., Garfinkel S., Prins H., Bond R., Sequeira H., Duka T., Critchley H. How Do Self-Assessment of Alexithymia and Sensitivity to Bodily Sensations Relate to Alcohol Consumption? // *Alcohol Clin Exp Res*. 2018. 42. P. 81–88.
43. Biju K.C., Santacruz R.A., Chen C., Zhou Q., Yao J., Rohrabough S.L., Clark R.A., Roberts J.L., Phillips K.A., Imam S.Z., et al. Bone marrow-derived microglia-based neurturin delivery protects against dopaminergic neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease // *Neurosci. Lett*. 2013. 535. P. 24–29. doi: 10.1016/j.neulet.2012.12.034.
44. Blits B., Carlstedt T.P., Ruitenber M.J. et al. Rescue and sprouting of motoneurons following ventral root avulsion and reimplantation combined with intraspinal

adeno-associated viral vector-mediated expression of glial cell line-derived neurotrophic factor or brain-derived neurotrophic factor // *Exp. Neurol.* 2004. 189. P. 303–316. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.05.014.

45. Bouchet C.A., Miner M.A., Loetz E.C., Rosberg A.J., Hake H.S., Farmer C.E., Ostrovskyy M., Gray N., Greenwood B.N. Activation of Nigrostriatal Dopamine Neurons during Fear Extinction Prevents the Renewal of Fear // *Neuropsychopharmacology*. 2018. 43. P. 665–672.

46. Boutet M.A., Courties G., Nerviani A. et al. Novel insights into macrophage diversity in rheumatoid arthritis synovium // *Autoimmun Rev.* 2021. 20(3). P. 102758.

47. Braunstein L.M., Gross J.J., Ochsner K.N. Explicit and implicit emotion regulation: a multi-level framework // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2017. 12. P. 1545–1557.

48. Brewer R.C., Lanz T.V., Hale C.R. et al. Oral mucosal breaks trigger anti-citrullinated bacterial and human protein antibody responses in rheumatoid arthritis // *Sci Transl Med.* 2023. 15(684). P. eabq8476. doi: 10.1126/scitranslmed.abq8476

49. Bruce B., Fries J.F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation // *The Journal of rheumatology*. 2003. 30(1). P. 167-178. PMID: 12508408.

50. Buch M.H., Eyre S., McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis // *Nat Rev Rheumatol.* 2021. 17(1). P. 17–33.

51. Buch M.H. Defining refractory rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2018. 77(7). P. 966–969.

52. Caldiroli A., Capuzzi E., Affaticati L.M. et al. Candidate Biological Markers for Social Anxiety Disorder: A Systematic Review // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24. P. 835. doi: 10.3390/ijms24010835.

53. Carmona- Rivera C., Carlucci P.M., Moore E. et al. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis // *Sci Immunol.* 2017. 2(10). P. eaag3358.

54. Castellanos-Moreira R., Rodriguez-Garcia S.C., Cabrera-Villalba S., Gomara M.J., Salvador G., Ruiz-Esquide V., Ramirez J., Inciarte-Mundo J., Morla R., Garcia-Moreno C., Cuervo A., Gómez-Puerta J.A., Cañete J.D., Haro I., Sanmarti R. Anti-carbamylated protein antibody isotype pattern differs between palindromic rheumatism and rheumatoid arthritis // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020. 12. P. 1759720X20978139.
55. Cavel O., Shomron O., Shabtay A., Vital J., Trejo-Leider L., Weizman N., Krelm Y., Fong Y., Wong R.J., Amit M., et al. Endoneurial macrophages induce perineural invasion of pancreatic cancer cells by secretion of GDNF and activation of RET tyrosine kinase receptor // *Cancer Res.* 2012. 72. P. 5733–5743. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0764.
56. Cengiz G., Şaş S., Kaplan H., Özsoy S., Çalış M. The influence of alexithymia on disease activity and quality of life in patients with axial spondyloarthritis: A cross-sectional study // *Int J Rheum Dis.* 2023. 26(6). P. 1091-1102. doi: 10.1111/1756-185X.14704.
57. Chang M.C., Chen P.F., Lung F.W. Personality disparity in chronic regional and widespread pain // *Psychiatry Res.* 2017. 254. P. 284–289. doi: 10.1016/j.psychres.2017.04.059.
58. Cheng L., Gao W., Xu Y., Yu Z., Wang W., Zhou J., Zang Y. Anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients: prevalence, risk factors and consistency between the Hospital Anxiety and Depression Scale and Zung's Self-rating Anxiety Scale/Depression Scale // *Rheumatol Adv Pract.* 2023. 7(3). P. rkad100. doi: 10.1093/rap/rkad100.
59. Chimenti M.S., Fonti G.L., Conigliaro P., Hitaj J., Triggianese P., Teoli M., Galluzzo M., Talamonti M., Kroegler B., Greco E., Perricone R. Evaluation of alexithymia in patients affected by rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A cross-sectional study // *Medicine (Baltimore).* 2019. 98(4). P. e13955. doi: 10.1097/MD.00000000000013955.
60. Cintrón-Colón A.F., Almeida-Alves G., Boynton A.M., Spitsbergen J.M. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons // *Cell Tissue Res* 2020. 382(1). P. 47-56. doi: 10.1007/s00441-020-03287-6.

61. Conforti A., Di Cola I., Pavlych V., Ruscitti P., Berardicurti O., Ursini F., Giacomelli R., Cipriani P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis // *Autoimmun Rev.* 2021. 20(2). P. 102735.
62. Cornec D., Varache S., Morvan J., Devauchelle-Pensec V., Berthelot J.M., Le Henaff-Bourhis C., Hoang S., Martin A., Chalès G., Jousse-Joulin S., Saraux A. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis // *Joint Bone Spine.* 2012. 79(6). P. 581-585.
63. Correia C.S., Briones M.R., Guo R., Ostrowski R.A. Elevated anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer is associated with increased risk for interstitial lung disease // *Clin Rheumatol.* 2019. 38(4). P. 1201-1206.
64. Costa V.D., Averbeck B.B. Primate orbitofrontal cortex codes information relevant for managing explore-exploit tradeoffs // *J Neurosci.* 2020. P. 2355–2319.
65. Cross M., Smith E., Hoy D., Carmona L., Wolfe F., Vos T., Williams B., Gabriel S., Lassere M., Johns N., Buchbinder R., Woolf A., March L. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study // *Ann Rheum Dis.* 2014. 73(7). P. 1316-1322.
66. de Oliveira P.G., Farinon M., Sanchez-Lopez E., Miyamoto S., Guma M. Fibroblast-Like Synoviocytes Glucose Metabolism as a Therapeutic Target in Rheumatoid Arthritis // *Front Immunol.* 2019. 10. P. 1743. doi: 10.3389/fimmu.2019.01743.
67. DeBerry J.J., Saloman J.L., Drago B.K., Albers K.M., Davis B.M. Artemin Immunotherapy Is Effective in Preventing and Reversing Cystitis-Induced Bladder Hyperalgesia via TRPA1 Regulation // *J. Pain.* 2015. 16. P. 628–636. doi: 10.1016/j.jpain.2015.03.014.
68. Deng S., Lopez V., Roosa M.W., Ryu E., Burrell G.L., Tein J-Y., Crowder S. Family Processes Mediating the Relationship of Neighborhood Disadvantage to Early Adolescent Internalizing Problems // *The Journal of Early Adolescence.* 2006. 26. P. 206–231.
69. Di Matteo A., Bathon J.M., Emery P. Rheumatoid arthritis // *Lancet.* 2023. 402(10416). P. 2019- 2033.

70. Di Trani M., Metallo C., Renzi A., Mariani R., Rosabianca A., Tomasini A., Celano A. Childhood traumatic events, alexithymia and perceived stress in patients with rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic // *Psychol Health Med.* 2023. 28(8). P. 2169-2181. doi: 10.1080/13548506.2023.2229243.
71. Ding Q., Hu W., Wang R. et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: Implications for targeted therapy // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. 8. P. 68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9.
72. Duarte Azevedo M., Sander S., Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease // *J Clin Med.* 2020. 9(2). P. 456. doi: 10.3390/jcm9020456.
73. Eggers R., de Winter F., Hoyng S.A., Hoeben R.C., Malessy M.J.A., Tannemaat M.R., Verhaagen J. Timed GDNF gene therapy using an immune-evasive gene switch promotes long distance axon regeneration // *Brain.* 2019. 142. P. 295–311. doi: 10.1093/brain/awy340.
74. Eggers R., Hendriks W.T., Tannemaat M.R. et al. Neuroregenerative effects of lentiviral vector-mediated GDNF expression in reimplanted ventral roots // *Mol. Cell Neurosci.* 2008. 39. P. 105–117. doi: 10.1016/j.mcn.2008.05.018.
75. Elfving A., Harila-Saari A., Nilsson L., Berntson L. An explorative study on proteomic analyses related to inflammation and pain in children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr.* 2023. 23(1). P. 365. doi: 10.1186/s12887-023-04181-0.
76. Elmas H.G., Cesur G., Oral E.T. Aleksitimi ve Patolojik Kumar: Duygu Düzenleme Güçlüğü'nün Aracı Rolü [Alexithymia and Pathological Gambling: The Mediating Role of Difficulties in Emotion Regulation]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2017. 28(1). P. 17-24. PMID: 28291294.
77. Enterría-Morales D., Lopez-Lopez I., Lopez-Barneo J., d'Anglemont de Tassigny X. Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in the maintenance of adult mesencephalic catecholaminergic neurons // *Mov. Disord.* 2020. doi: 10.1002/mds.27986.
78. Esseghir S., Todd S.K., Hunt T., Poulson R., Plaza-Menacho I., Reis-Filho J.S., Isacke C.M. A role for glial cell derived neurotrophic factor induced expression by

inflammatory cytokines and RET/GFR alpha 1 receptor up-regulation in breast cancer. *Cancer Res.* 2007. 67. P. 11732–11741. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2343.

79. Feinstein J.S., Adolphs R., Damasio A., Tranel D. The Human Amygdala and the Induction and Experience of Fear // *Current Biology.* 2011. 21. P. 34–38

80. Finckh A., Gilbert B., Hodkinson B. et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis // *Nat Rev Rheumatol.* 2022. 18(10). P. 591- 602.

81. Flamant M., Aubert P., Rolli-Derkinderen M., Bourreille A., Neunlist M.R., Mahe M.M., Meurette G., Marteyn B., Savidge T., Galmiche J.P., et al. Enteric glia protect against *Shigella flexneri* invasion in intestinal epithelial cells: A role for S-nitrosoglutathione // *Gut.* 2011. 60. P. 473–484. doi: 10.1136/gut.2010.229237.

82. Fonseca-Pereira D., Arroz-Madeira S., Rodrigues-Campos M., Barbosa I.A., Domingues R.G., Bento T., Almeida A.R., Ribeiro H., Potocnik A.J., Enomoto H., et al. The neurotrophic factor receptor RET drives haematopoietic stem cell survival and function // *Nature.* 2014. 514. P. 98–101. doi: 10.1038/nature13498.

83. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St. Clair E.W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2021. 73(7). P. 1108–1123.

84. Frewen P.A., Dozois D.J.A., Neufeld R.W.J., Lanius R.A. Meta-analysis of alexithymia in posttraumatic stress disorder // *J Traum Stress.* 2018. 21. P. 243–246

85. Fries, J.F., Spitz, P., Kraines, R.G., & Holman, H. R. Measurement of patient outcome in arthritis // *Arthritis and rheumatism.* 1980. 23(2). P. 137–145. <https://doi.org/10.1002/art.1780230202>

86. Gao T., Li J., Zhang H., Gao J., Kong Y., Hu Y., Mei S. The influence of alexithymia on mobile phone addiction: The role of depression, anxiety and stress // *Journal of Affective Disorders.* 2018. 225. P. 761–766.

87. Gao Y., Zhang Y., Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances // *MedComm.* 2024. 5(3). P. e509. doi: 10.1002/mco2.509.

88. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the

Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. 396. P. 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

89. GBD 2019 Risk Factors Collaborators Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. 396. P. 1223–1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

90. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators . Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet Rheumatol*. 2023. 5(10). P. e594-e610.

91. Ge C., Holmdahl R. The structure, specificity and function of anti- citrullinated protein antibodies // *Nat Rev Rheumatol*. 2019. 15(8). P. 503- 508.

92. Georgievska B., Kirik D., Bjorklund A. Aberrant sprouting and downregulation of tyrosine hydroxylase in lesioned nigrostriatal dopamine neurons induced by long-lasting overexpression of glial cell line derived neurotrophic factor in the striatum by lentiviral gene transfer // *Exp. Neurol*. 2002. 177. P. 461–474. doi: 10.1006/exnr.2002.8006.

93. Ghrenassia E., Mariotte E., Azoulay E. Rituximab-related severe toxicity // *Ann Update Intensive Care Emerg Med*. 2018. 2018. P. 579–596.

94. Gonzalez-Lopez L., Gamez-Nava J.I., Jhangri G., Russell A.S., Suarez-Almazor M.E. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials // *J Rheumatol*. 2000. 27(1). P. 41-46.

95. Gravallese E.M., Longo D.L., Firestein G.S. Rheumatoid arthritis—common origins, divergent mechanisms // *N Engl J Med*. 2023. 388(6). P. 529- 542.

96. Grondin R., Littrell O.M., Zhang Z. et al. GDNF revisited: A novel mammalian cell-derived variant form of GDNF increases dopamine turnover and improves brain biodistribution // *Neuropharmacology*. 2019. 147. P. 28-36. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.05.014.

97. Hamilton M. A rating scale for depression by Max Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*. 1960. 23. P. 56–62.

98. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *British Journal of Medical Psychology*. 1959. 32. P. 50–55.
99. Han Y., Li X., Zhang Y., Han Y., Chang F., Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine // *Cells*. 2019. 8(8). P. 886.
100. Han Y., Yang J., Fang J., Zhou Y., Candi E., Wang J. et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. 7(1). P. 92.
101. Hasegawa T., Kikuta J., Sudo T. et al. Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1 // *Nat Immunol*. 2019. 20(12). P. 1631- 1643.
102. Hashimoto M., Nitta A., Fukumitsu H., Nomoto H., Shen L., Furukawa S. Involvement of glial cell line-derived neurotrophic factor in activation processes of rodent macrophages // *J. Neurosci. Res*. 2005. 79. P. 476–487. doi: 10.1002/jnr.20368.
103. Hazlewood G.S., Loyola-Sanchez A., Bykerk V., Hull P.M., Marshall D., Pham T. et al. Patient and rheumatologist perspectives on tapering DMARDs in rheumatoid arthritis: a qualitative study // *Rheumatology*. 2022. 61(2). P. 606–616.
104. Hobson H., Brewer R., Catmur C., Bird G. The Role of Language in Alexithymia: Moving Towards a Multiroute Model of Alexithymia // *Emotion Review*. 2019. 11. P. 247–261.
105. Hobson H., Hogeveen J., Brewer R., Catmur C., Gordon B., Krueger F., Chau A., Bird G., Grafman J. Language and alexithymia: Evidence for the role of the inferior frontal gyrus in acquired alexithymia // *Neuropsychologia*. 2018. 111. P. 229–240.
106. Hogeveen J., Grafman J. Alexithymia // *Handb Clin Neurol*. 2021. 183. P. 47-62. doi: 10.1016/B978-0-12-822290-4.00004-9.
107. Hogeveen J, Krueger F, Grafman J. Association between alexithymia and impaired reward valuation in patients with fronto-insular damage // *Emotion*. 2021. 21(1). P. 137-147. doi: 10.1037/emo0000676.
108. Honkalampi K., De Berardis D., Vellante F., Viinamäki, H. Relations between alexithymia and depressive and anxiety disorders and personality. In O. Luminet, R. M. Bagby, & G. J. Taylor (Eds.), *Alexithymia: Advances in research, theory, and clinical*

practice (pp. 142–157). Cambridge University Press. 2018. doi: 10.1017/9781108241595.011.

109. Honkalampi K., Hintikka J., Koivumaa-Honkanen H., Antikainen R., Haatainen K., Viinamäki H. Long-Term Alexithymic Features Indicate Poor Recovery from Depression and Psychopathology // *Psychother Psychosom.* 2007. 76. P. 312–314.

110. Horger B.A., Nishimura M.C., Armanini M.P., Wang L.C., Poulsen K.T., Rosenblad C., Kirik D., Moffat B., Simmons L., Johnson E., Jr. et al. Neurturin exerts potent actions on survival and function of midbrain dopaminergic neurons // *J. Neurosci.* 1998. 18. P. 4929–4937. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-13-04929.1998.

111. Hu J., Zhao G., Zhang L., Qiao C., Di A., Gao H. et al. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis // *Exp Ther Med.* 2016. 12(5). P. 2983–2989.

112. Hulander E., Bärebring L., Turesson Wadell A., Gjertsson I., Calder P.C., Winkvist A., Lindqvist H.M. Proposed Anti-Inflammatory Diet Reduces Inflammation in Compliant, Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis in a Randomized Controlled Crossover Trial // *J Nutr* 2021. 151(12). P. 3856-3864. doi: 10.1093/jn/nxab313.

113. Ibiza S., Garcia-Cassani B., Ribeiro H., Carvalho T., Almeida L., Marques R., Misic A.M., Bartow-McKenney C., Larson D.M., Pavan W.J., et al. Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence // *Nature.* 2016. 535. P. 440–443. doi: 10.1038/nature18644.

114. Ilar A. Klareskog L., Saevarsdottir S. et al. Occupational exposure to asbestos and silica and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study // *RMD Open* 2019. 5(2). P. e000978. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000978.

115. Ionescu C.E., Popescu C.C., Agache M., Dinache G., Codreanu C. Depression in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review-Diagnostic Challenges, Pathogenic Mechanisms and Effects // *Medicina (Kaunas).* 2022. 58(11). P. 1637. doi: 10.3390/medicina58111637.

116. Ishigaki K., Sakaue S., Terao C. et al. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis // *Nat Genet.* 2022. 54(11). P. 1640-1651. doi: 10.1038/s41588-022-01213-w.
117. Jafarinia M., Alsahebfosoul F., Salehi H., Eskandari N., Azimzadeh M., Mahmoodi M. et al. Therapeutic effects of extracellular vesicles from human adipose-derived mesenchymal stem cells on chronic experimental autoimmune encephalomyelitis // *J Cell Physiol.* 2020. 235(11). P. 8779–8790.
118. Jones Amaowei E.E., Anwar S., Kavanoor Sridhar K., Shabbir K., Mohammed E.H., Bahar A.R., Talpur A.S., Bhat S., Zafar S., Qadar L.T. Correlation of Depression and Anxiety With Rheumatoid Arthritis // *Cureus.* 2022. 14(3). P. e23137. doi: 10.7759/cureus.23137.
119. Jonsson A.H., Zhang F., Dunlap G. et al. Granzyme K+CD8 T cells form a core population in inflamed human tissue // *Sci Transl Med.* 2022. 14(649). P. eabo0686.
120. Joukamaa M., Taanila A., Miettunen J., Karvonen J.T., Koskinen M., Veijola J. Epidemiology of alexithymia among adolescents // *Journal of Psychosomatic Research.* 2007. 63. P. 373–376.
121. Kambey P.A., Kanwore K., Ayanlaja A.A., Nadeem I., Du Y., Buberwa W., Liu W., Gao D.. Failure of Glial Cell-Line Derived Neurotrophic Factor (GDNF) in Clinical Trials Orchestrated By Reduced NR4A2 (NURR1) Transcription Factor in Parkinson's Disease. A Systematic Review // *Front Aging Neurosci* 2021. 13. P. 645583. DOI: 10.3389/fnagi.2021.645583.
122. Kanthasamy A., Jin H., Charli A., Vellareddy A., Kanthasamy A. Environmental neurotoxicant-induced dopaminergic neurodegeneration: A potential link to impaired neuroinflammatory mechanisms // *Pharmacol. Ther.* 2019. 197. P. 61–82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.01.001.
123. Karabıçak D., Dođruöz Karatekin B., İçağasıođlu A. Alexithymia in ankylosing spondylitis // *Turk J Phys Med Rehabil.* 2021. 67(3). P. 344-350. doi: 10.5606/tftrd.2021.6415.

124. Karamini A., Bakopoulou A., Andreadis D., Gkiouras K., Kritis A. Therapeutic potential of mesenchymal stromal stem cells in rheumatoid arthritis: a systematic review of in vivo studies // *Stem Cell Rev Rep*. 2020. 16. P. 1–12.
125. Kench S., Irwin H.J. Alexithymia and childhood family environment // *J Clin Psychol*. 2000. 56(6):737-45.
126. Kim J.H., Lee S.J., Rim H.D., Kim H.W., Bae G.Y., Chang S.M. The Relationship between Alexithymia and General Symptoms of Patients with Depressive Disorders // *Psychiatry Investig*. 2008. 5. P. 179.
127. Kim J.W., Suh C.H. Systemic Manifestations and Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020. 9(6). P. 2008. doi: 10.3390/jcm9062008.
128. Kinnaird E., Stewart C., Tchanturia K. Investigating alexithymia in autism: A systematic review and meta-analysis // *Eur psychiatr*. 2019. 55. P. 80–89.
129. Kirik D., Rosenblad C., Bjorklund A., Mandel R.J. Long-term rAAV-mediated gene transfer of GDNF in the rat Parkinson's model: Intrastratial but not intranigral transduction promotes functional regeneration in the lesioned nigrostriatal system // *J. Neurosci*. 2000. 20. P. 4686–4700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04686.2000.
130. Kojima M., Kojima T., Suzuki S., Takahashi N., Funahashi K., Kato D., Hanabayashi M., Hirabara S., Asai S., Ishiguro N. Alexithymia, depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 66(5). P. 679-86. doi: 10.1002/acr.22203.
131. Komatsu N., Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis—immune cell- fibroblast- bone interactions // *Nat Rev Rheumatol*. 2022. 18(7). P. 415- 429.
132. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Int J Mol Sci*. 2021. 22(20). P. 10922.
133. Kondo Y., Yokosawa M., Kaneko S. et al. Review: transcriptional regulation of CD4+ T cell differentiation in experimentally induced arthritis and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2018. 70(5). P. 653- 661.
134. Kooiman C.G., van Rees Vellinga S., Spinhoven P., Draijer N., Trijsburg R.W., Rooijmans H.G.M. Childhood Adversities as Risk Factors for Alexithymia and Other

Aspects of Affect Dysregulation in Adulthood // *Psychother Psychosom.* 2004. 73. P. 107–116.

135. Koskinen E., Hannonen P., Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84 // *J Rheumatol.* 2009. 36(9). P. 1873-1875.

136. Kravitz A.V., Tye L.D., Kreitzer A.C. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement // *Nature Neuroscience.* 2012. 15. P. 816–818.

137. Kronenberg J., Merkel L., Heckers S., Gudi V., Schwab M.H., Stangel M. Investigation of Neuregulin-1 and Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor in Rodent Astrocytes and Microglia // *J. Mol. Neurosci.* 2019. 67. P. 484–493. doi: 10.1007/s12031-019-1258-8.

138. Kuo D., Ding J., Cohn I.S. et al. HBEGF+ macrophages in rheumatoid arthritis induce fibroblast invasiveness // *Sci Transl Med.* 2019. 11(491). P. eaau8587.

139. Kwon E-J., Ju J.H. Impact of posttranslational modification in pathogenesis of rheumatoid arthritis: focusing on citrullination, carbamylation, and acetylation // *Int J Mol Sci.* 2021. 22(19). P. 10576.

140. Lee J.A., Mikuls T.R., Deane K.D. et al.. Serum antibodies to periodontal pathogens prior to rheumatoid arthritis diagnosis: a case-control study // *Semin Arthritis Rheum* 2023. 59(3). P. 152176. 10.1016/j.semarthrit.2023.152176.

141. Lehtinen J.T., Kaarela K., Belt E.A., Kautiainen H.J., Kauppi M.J., Lehto M.U. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study // *J Rheumatol.* 1999. 26(6). P. 1239-1241.

142. Lei Q., Yang J., Li L., Zhao N., Lu C., Lu A., He X. Lipid metabolism and rheumatoid arthritis // *Front Immunol.* 2023. 14. P. 1190607. doi: 10.3389/fimmu.2023.1190607.

143. Leweke F., Leichsenring F., Kruse J., Hermes S. Is Alexithymia Associated with Specific Mental Disorders? // *Psychopathology.* 2012. 45. P. 22–28.

144. Li J., Zhang Z., Wu X., Zhou J., Meng D., Zhu P. Risk of adverse events after anti-TNF treatment for inflammatory rheumatological disease. A Meta-Anal // *Front Pharmacol.* 2021. 12. P. 746396.

145. Li S., Zhang B., Guo Y., Zhang J. The association between alexithymia as assessed by the 20-item Toronto Alexithymia Scale and depression: A meta-analysis // *Psychiatry Research*. 2015. 227. P. 1–9.
146. Li X.F., Wu S., Yan Q., Wu Y.Y., Chen H., Yin S.Q., Chen X., Wang H., Li J. PTEN Methylation Promotes Inflammation and Activation of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis // *Front Pharmacol*. 2021. 12. P. 700373. doi: 10.3389/fphar.2021.700373.
147. Li Y., Hao J., Hu Z., Yang Y-G., Zhou Q., Sun L. et al. Current status of clinical trials assessing mesenchymal stem cell therapy for graft versus host disease: a systematic review // *Stem Cell Res Ther*. 2022. 13(1). P. 1–22.
148. Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D., Bektesh S., Collins F. GDNF: A glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons // *Science*. 1993. Vol. 260. P. 1130–1132. doi: 10.1126/science.8493557.
149. Lin P.Y., Tseng P.T. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study // *J Psychiatr Res*. 2015. 63. P. 20–7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.004.
150. Lindquist K.A. The role of language in emotion: existing evidence and future directions // *Current Opinion in Psychology*. 2017. 17. P. 135–139.
151. Lippoldt E.K., Elmes R.R., McCoy D.D., Knowlton W.M., McKemy D.D. Artemin, a glial cell line-derived neurotrophic factor family member, induces TRPM8-dependent cold pain // *J. Neurosci*. 2013. 33. P. 12543–12552. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5765-12.2013.
152. Liu Y., Mu R., Wang S., Long L., Liu X., Li R. et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2010. 12. P. 1–13.
153. Lundborg C., Hahn-Zoric M., Biber B., Hansson E. Glial cell line-derived neurotrophic factor is increased in cerebrospinal fluid but decreased in blood during long-term pain // *J Neuroimmunol* 2010. 220(1-2). P. 108-113. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.01.007.

154. Ma D., Xu K., Zhang G., Liu Y., Gao J., Tian M. et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on T lymphocytes in rheumatoid arthritis // *Int Immunopharmacol.* 2019. 74. P. 105687.
155. Malfait A.M., Miller R.E., Block J.A. Targeting neurotrophic factors: Novel approaches to musculoskeletal pain // *Pharmacol Ther.* 2020. 211. P. 107553. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107553.
156. Malin S., Molliver D., Christianson J.A., Schwartz E.S., Cornuet P., Albers K.M., Davis B.M. TRPV1 and TRPA1 function and modulation are target tissue dependent // *J. Neurosci.* 2011. 31. P. 10516–10528. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2992-10.2011.
157. Maneiro J.R., Souto A., Gomez-Reino J.J. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis // *Semin Arthritis Rheum.* 2017. 47(2). P. 149–156.
158. Mansour R.M., Ahmed M.A.E., El-Sahar A.E., El Sayed N.S. Montelukast attenuates rotenone-induced microglial activation/p38 MAPK expression in rats: Possible role of its antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018. Vol. 358. P. 76–85. doi: 10.1016/j.taap.2018.09.012.
159. Marchesi C., Brusamonti E., Maggini C. Are alexithymia, depression, and anxiety distinct constructs in affective disorders? // *Journal of Psychosomatic Research.* 2000. 49. P. 43–49.
160. Marchi L., Marzetti F., Orrù G., Lemmetti S., Miccoli M., Ciacchini R., Hitchcott P.K., Bazzicchi L., Gemignani A., Conversano C. Alexithymia and Psychological Distress in Patients With Fibromyalgia and Rheumatic Disease // *Front Psychol.* 2019. 10. P. 1735. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01735.
161. McGonagle D., Watad A., Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis // *Autoimmun Rev.* 2018. 17(11). P. 1115–1123.
162. McLornan D.P., Pope J.E., Gotlib J., Harrison C.N. Current and future status of JAK inhibitors // *Lancet.* 2021. 398(10302). P. 803-816. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00438-4.
163. McQueen F.M. The use of MRI in early RA // *Rheumatology (Oxford).* 2008. 47(11). P. 1597-1599.

164. Meednu N., Rangel- Moreno J., Zhang F. et al. Dynamic spectrum of ectopic lymphoid B cell activation and hypermutation in the RA synovium characterized by NR4A nuclear receptor expression // *Cell Rep.* 2022. 39(5). P. 110766.
165. Meir M., Flemming S., Burkard N., Bergauer L., Metzger M., Germer C.T., Schlegel N. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells in vitro // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2015. 309. P. G613–G624. doi: 10.1152/ajpgi.00357.2014.
166. Merighi A. Targeting the glial-derived neurotrophic factor and related molecules for controlling normal and pathologic pain // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2016. 20. P. 193–208. doi: 10.1517/14728222.2016.1085972.
167. Meyer A., Sandler D.P., Freeman L.E. et al. Pesticide exposure and risk of rheumatoid arthritis among licensed male pesticide applicators in the agricultural health study // *Environ Health Perspect.* 2017. 125(7). P. 077010.
168. Morel L., Domingues O., Zimmer J., Michel T. Revisiting the Role of Neurotrophic Factors in Inflammation // *Cells.* 2020. 9(4). P. 865. doi: 10.3390/cells9040865.
169. Murphy J., Catmur C., Bird G. Alexithymia is associated with a multidomain, multidimensional failure of interoception: Evidence from novel tests // *Journal of Experimental Psychology: General.* 2018. 147. P. 398–408.
170. Nakayama S., Iida K., Tsuzuki T., Iwashita T., Murakami H., Asai N., Iwata Y., Ichihara M., Ito S., Kawai K., et al. Implication of expression of GDNF/Ret signalling components in differentiation of bone marrow haemopoietic cells // *Br. J. Haematol.* 1999. 105. P. 50–57. doi: 10.1111/j.1365-2141.1999.01311.x.
171. Nemiah J.C., Freyberger H., Sifneos P.E. Alexithymia: A view of the psychosomatic process // *Modern Trends in Psychosomatic Medicine.* 1976. 3. P. 430–439.
172. Nencini S., Ringuet M., Kim D.H., Greenhill C., Ivanusic J.J. GDNF, Neurturin, and Artemin Activate and Sensitize Bone Afferent Neurons and Contribute to Inflammatory Bone Pain // *J. Neurosci.* 2018. 38. P. 4899–4911. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0421-18.2018.

173. Neunlist M., Aubert P., Bonnaud S., Van Landeghem L., Coron E., Wedel T., Naveilhan P., Ruhl A., Lardeux B., Savidge T., et al. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2007. 292. P. G231–G241. doi: 10.1152/ajpgi.00276.2005.
174. Ng K.J, Huang K.Y., Tung C.H., Hsu B.B., Wu C.H., Lu M.C., Lai N.S. Risk factors, including different biologics, associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional observational study // *Clin Rheumatol.* 2020. 39. P. 737–746. doi: 10.1007/s10067-019-04820-x.
175. Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W., van de Stadt R.J., van der Horst-Bruinsma I.E., de Koning M.H., Habibuw M.R., Vandenbroucke J.P., Dijkmans B.A. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors // *Arthritis Rheum.* 2004. 50(2). P. 380-386.
176. Nishimura K., Sugiyama D., Kogata Y., Tsuji G., Nakazawa T., Kawano S., Saigo K., Morinobu A., Koshiha M., Kuntz K.M., Kamae I., Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis // *Ann Intern Med.* 2007. 146(11). P. 797-808.
177. Niu Q., Gao J., Wang L., Liu J., Zhang L. Regulation of differentiation and generation of osteoclasts in rheumatoid arthritis // *Front Immunol.* 2022. 13. P. 1034050.
178. Novella-Navarro M., Plasencia-Rodríguez C., Nuño L., Balsa A. Risk Factors for Developing Rheumatoid Arthritis in Patients With Undifferentiated Arthritis and Inflammatory Arthralgia // *Front Med (Lausanne).* 2021. 8. P. 668898. doi: 10.3389/fmed.2021.668898.
179. Nugrahaningsih D.A.A., Purwadi P., Sarifin I., Bachtiar I., Sunarto S., Ubaidillah U. et al. In vivo immunomodulatory effect and safety of MSC-derived secretome // *F1000Research.* 2023. 12(421). P. 421.
180. Nygaard G., Firestein G.S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast- like synoviocytes // *Nat Rev Rheumatol.* 2020. 16(6). P. 316- 333.
181. Okkerse P., Hay J.L., Versage E., Tang Y., Galluppi G., Ravina B., Verma A., Williams L., Aycardi E., Groeneveld G.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of

multiple doses of BG00010, a neurotrophic factor with anti-hyperalgesic effects, in patients with sciatica // *Br J Clin Pharmacol*. 2016. 82(1). P. 108–117.

182. Onur E., Alkin T., Sheridan M.J., Wise T.N. Alexithymia and Emotional Intelligence in Patients with Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder // *Psychiatr Q*. 2013. 84. P. 303–311.

183. Orange D.E., Yao V., Sawicka K., Fak J., Frank M.O., Parveen S., Blachere N.E., Hale C., Zhang F., Raychaudhuri S., Troyanskaya O.G., Darnell R.B. RNA Identification of PRIME Cells Predicting Rheumatoid Arthritis Flares // *N Engl J Med*. 2020. 383(3). P. 218-228. doi: 10.1056/NEJMoa2004114.

184. Pan J.X., Deng F.L., Zeng B.H., Zheng P., Liang W.W., Yin B.M., Wu J., Dong M.X., Luo Y.Y., Wang H.Y. et al. Absence of gut microbiota during early life affects anxiolytic Behaviors and monoamine neurotransmitters system in the hippocampal of mice // *J. Neurol. Sci*. 2019. 400. P. 160–168. doi: 10.1016/j.jns.2019.03.027.

185. Pandolfi F., Franza L., Carusi V., Altamura S., Andriollo G., Nucera E. Interleukin- 6 in rheumatoid arthritis // *Int J Mol Sci*. 2020. 21(15). P. 5238.

186. Panfili E., Gerli R., Grohmann U., Pallotta M.T. Amino Acid Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Friend or Foe? // *Biomolecules*. 2020. 10(9). P. 1280. doi: 10.3390/biom10091280.

187. Paratcha G., Ledda F., Ibanez C.F. The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands // *Cell*. 2003. 113. P. 867–879. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00435-5.

188. Parker J.D.A., Bagby R.M., Taylor G.J. Alexithymia and depression: Distinct or overlapping constructs? // *Comprehensive Psychiatry*. 1991. 32. P. 387–394.

189. Parks C., Meyer A., Freeman L.E.B. et al. Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study // *Occup Environ Med*. 2019. 76(4). P. 243–249.

190. Parks C.G., Hoppin J.A., De Roos A.J. et al. Rheumatoid arthritis in agricultural health study spouses: associations with pesticides and other farm exposures // *Environ Health Perspect*. 2016. 124(11). P. 1728–34. doi: 10.1289/EHP129.

191. Parsons H., Bruce J., Achten J., Costa M.L., Parsons N.R. Measurement properties of the Disability Rating Index in patients undergoing hip replacement // *Rheumatology* (Oxford, England). 2015. 54(1). P. 64–71. doi: 10.1093/rheumatology/keu293.
192. Pavlov-Dolijanovic S., Bogojevic M., Nozica-Radulovic T., Radunovic G., Mujovic N. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Characteristics and Treatment Options // *Medicina* (Kaunas). 2023. 59(10). P. 1878. doi: 10.3390/medicina59101878.
193. Perniola S., Chimenti M.S., Spinelli F.R., Frediani B., Foti R., Ferrigno S., Garufi C., Cassone G., Venerito V., Atzeni F., Caporali R., Conti F., Favalli E.G., Iannone F., Sebastiani M., Ferraccioli G.F., Lapadula G., Gremese E. Rheumatoid Arthritis from Easy to Complex Disease: From the "2022 GISEA International Symposium" // *J Clin Med*. 2023. 12(8). P. 2781. doi: 10.3390/jcm12082781.
194. Petersen L.E., Baptista T.S.A., Molina J.K., Motta J.G., do Prado A., Piovesan D.M., de Nardi T., Viola T.W., Vieira É.L.M., Teixeira A.L., et al. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: Role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors // *Clin. Rheumatol*. 2018. 37. P. 1171–1181. doi: 10.1007/s10067-018-3990-9.
195. Piovezana Bossolani G.D., Silva B.T., Colombo Martins Perles J.V., Lima M.M., Vieira Frez F.C., Garcia de Souza S.R., Sehaber-Sierakowski C.C., Bersani-Amado C.A., Zanoni J.N. Rheumatoid arthritis induces enteric neurodegeneration and jejunal inflammation, and quercetin promotes neuroprotective and anti-inflammatory actions // *Life Sci*. 2019. 238. P. 116956. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116956.
196. Poyhonen S., Er S., Domanskyi A., Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: Expression and properties in neurodegeneration and injury // *Front. Physiol*. 2019. 10. P. 486. doi: 10.3389/fphys.2019.00486.
197. Preece D., Becerra R., Allan A., Robinson K., Dandy J. Establishing the theoretical components of alexithymia via factor analysis: Introduction and validation of the attention-appraisal model of alexithymia // *Personality and Individual Differences*. 2017. 119. P. 341–352.

198. Qin Y., Cai M.L., Jin H.Z. et al. Age- associated B cells contribute to the pathogenesis of rheumatoid arthritis by inducing activation of fibroblast- like synoviocytes via TNF- α - mediated ERK1/2 and JAK- STAT1 pathways // *Ann Rheum Dis.* 2022. 81(11). P. 1504- 1514.
199. Rady A., Alamrawy R.G., Ramadan I., El Raouf M.A. Prevalence of Alexithymia in Patients with Medically Unexplained Physical Symptoms: A Cross-sectional Study in Egypt // *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2021. 17. P. 136-145. doi: 10.2174/1745017902117010136.
200. Ramaswamy S., McBride J.L., Han I., Berry-Kravis E.M., Zhou L., Herzog C.D., Gasmi M., Bartus R.T., Kordower J.H. Intrastratial CERE-120 (AAV-Neurturin) protects striatal and cortical neurons and delays motor deficits in a transgenic mouse model of Huntington's disease // *Neurobiol. Dis.* 2009. 34. P. 40–50. doi: 10.1016/j.nbd.2008.12.005.
201. Ramos-Remus C., Castillo-Ortiz J.D., Aguilar-Lozano L., Padilla-Ibarra J., Sandoval-Castro C., Vargas-Serafin C.O., de la Mora-Molina H., Ramos-Gomez A., Sanchez-Ortiz A., Avila-Armengol H., Aceves-Avila F.J. Autoantibodies in prediction of the development of rheumatoid arthritis among healthy relatives of patients with the disease // *Arthritis Rheumatol.* 2015. 67(11). P. 2837-2844.
202. Rao D.A., Gurish M.F., Marshall J.L. et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis // *Nature.* 2017. 542(7639). P. 110- 114.
203. Ren G., Chen X., Dong F., Li W., Ren X., Zhang Y. et al. Concise review: mesenchymal stem cells and translational medicine: emerging issues // *Stem Cells Transl Med.* 2012. 1(1). P. 51–58.
204. Rickert U., Grampp S., Wilms H., Spreu J., Knerlich-Lukoschus F., Held-Feindt J., Lucius R. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Members Reduce Microglial Activation via Inhibiting p38MAPKs-Mediated Inflammatory Responses // *J. Neurodegener Dis.* 2014. 2014. P. 369468. doi: 10.1155/2014/369468.

205. Rider P., Carmi Y., Cohen I. Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical Uses, and Limitations // *Int J Cell Biol*. 2016. 2016. P. 9259646. doi: 10.1155/2016/9259646.
206. Rivellese F., Lobasso A., Barbieri L., Liccardo B., de Paulis A., Rossi F.W. Novel therapeutic approaches in rheumatoid arthritis: Role of janus kinases inhibitors // *Curr Med Chem*. 2019. 26(16). P. 2823–2843.
207. Robinson G., Pineda-Torra I., Ciurtin C., Jury E.C. Lipid metabolism in autoimmune rheumatic disease: implications for modern and conventional therapies // *J Clin Invest*. 2022. 132(2). P. e148552. doi: 10.1172/JCI148552.
208. Rolan P.E., O'Neill G., Versage E., Rana J., Tang Y., Galluppi G., Aycardi E.: First-In-Human, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Dose-Escalation Study of BG00010, a Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Member, in Subjects with Unilateral Sciatica // *PLoS One*. 2015. 10(5). P. e0125034.
209. Rusmini M., Griseri P., Lantieri F., Matera I., Hudspeth K.L., Roberto A., Mikulak J., Avanzini S., Rossi V., Mattioli G., et al. Induction of RET dependent and independent pro-inflammatory programs in human peripheral blood mononuclear cells from Hirschsprung patients // *PLoS ONE*. 2013. 8. P. e59066. doi: 10.1371/annotation/d3a96ff5-2a66-4454-8d8d-932ad4cfe906.
210. Rusmini M., Griseri P., Matera I., Pontarini E., Ravazzolo R., Mavilio D., Ceccherini I. Expression variability and function of the RET gene in adult peripheral blood mononuclear cells // *J. Cell Physiol*. 2014. 229. P. 2027–2037. doi: 10.1002/jcp.24660.
211. Russell J.P., Mohammadi E., Ligon C.O., Johnson A.C., Gershon M.D., Rao M., Shen Y., Chan C.C., Eidam H.S., DeMartino M.P., et al. Exploring the Potential of RET Kinase Inhibition for Irritable Bowel Syndrome: A Preclinical Investigation in Rodent Models of Colonic Hypersensitivity // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2019. 368. P. 299–307. doi: 10.1124/jpet.118.252973.
212. Saeki N., Inoue K., Ideta-Otsuka M., Watamori K., Mizuki S., Takenaka K., Igarashi K., Miura H., Takeda S., Imai Y. Epigenetic regulator UHRF1 orchestrates proinflammatory gene expression in rheumatoid arthritis in a suppressive manner // *J Clin Invest*. 2022. 132(11). P. e150533. doi: 10.1172/JCI150533.

213. Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D., Smith E., Bettampadi D., Mansournia M.A., Almasi-Hashiani A., Ashrafi-Asgarabad A., Moradi-Lakeh M., Qorbani M., Collins G., Woolf A.D., March L., Cross M. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 // *Ann Rheum Dis*. 2019. 78(11). P. 1463-1471.
214. Salén B.A., Spangfort E.V., Nygren A.L., Nordemar R. The Disability Rating Index: an instrument for the assessment of disability in clinical settings // *Journal of clinical epidemiology*. 1994. 47(12). P. 1423–1435. doi: 10.1016/0895-4356(94)90086-8.
215. Samhuri B.F., Vassallo R., Achenbach S.J., Kronzer V.L., Davis J.M., Myasoedova E., Crowson C.S. Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022. 74(12). P. 2042-2049.
216. Sareen J., Henriksen C.A., Bolton S-L., Afifi T.O., Stein M.B., Asmundson G.J.G. Adverse childhood experiences in relation to mood and anxiety disorders in a population-based sample of active military personnel // *Psychol Med*. 2013. 43. P. 73–84.
217. Sargin G., Baygin H., Senturk T. The Anxiety and Depression in Rheumatoid Arthritis Patients Treating with Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs during the COVID-19 Pandemic // *Mediterr J Rheumatol*. 2022. 33(4). P. 430-436. doi: 10.31138/mjr.33.4.430.
218. Savidge T.C., Newman P., Pothoulakis C., Ruhl A., Neunlist M., Bourreille A., Hurst R., Sofroniew M.V. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione // *Gastroenterology*. 2007. 132. P. 1344–1358. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.051.
219. Sayah A., English J.C. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations // *J Am Acad Dermatol*. 2005. 53(2). P. 191-209.
220. Scherer H.U., Häupl T., Burmester G.R. The etiology of rheumatoid arthritis // *J Autoimmun*. 2020. 110. P. 102400.
221. Scherer H.U., van der Woude D., Toes R.E.M. From risk to chronicity: evolution of autoreactive B cell and antibody responses in rheumatoid arthritis // *Nat Rev Rheumatol*. 2022. 18(7). P. 371- 383.

222. Schimmenti A., Passanisi A., Caretti V., La Marca L., Granieri A., Iacolino C., Gervasi A.M., Maganuco N.R., Billieux J. Traumatic experiences, alexithymia, and Internet addiction symptoms among late adolescents: A moderated mediation analysis // *Addictive Behaviors*. 2017. 64. P. 314–320.
223. Schmajuk G., Trupin L., Yelin E. et al. Prevalence of arthritis and rheumatoid arthritis in coal mining counties of the US // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019. 71(9). P. 1209–1215.
224. Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology // *Nat Rev Rheumatol*. 2020. 16(3). P. 155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
225. Sedger L.M., McDermott M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014. 25(4). P. 453–472.
226. Sharma A.N., da Costa e Silva B.F., Soares J.C., Carvalho A.F., Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies // *J Affect Disord*. 2016. 197. P. 9-20. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.067.
227. Shipko S., Alvarez W.A., Noviello N. Towards a Teleological Model of Alexithymia: Alexithymia and Post-Traumatic Stress Disorder // *Psychother Psychosom*. 1983. 39. P. 122–126.
228. Shirai Y., Nakanishi Y., Suzuki A. et al. Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component // *Ann Rheum Dis*. 2022. 81(9). P. 1301-1312. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222460.
229. Sifneos P.E. "The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients". // *Psychotherapy and Psychosomatics*. 1973. 22 (2). P. 255–262. doi:10.1159/000286529.
230. Singh G., Mahajan N., Abrol S., Raina A. Anxiety and depression are common in rheumatoid arthritis and correlate with poor quality of life in Indian patients // *Reumatologia*. 2021. 59(6). P. 386-393. doi: 10.5114/reum.2021.112351.

231. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L., Akl E.A., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Vaysbrot E., McNaughton C., Osani M., Shmerling R.H., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Care Res.* 2016. 68. P. 1–25. doi: 10.1002/acr.22783.
232. Smith M.H., Berman J.R. What is rheumatoid arthritis? // *JAMA.* 2022. 327(12). P. 1194.
233. Smith R., Steklis H.D., Steklis N.G., Weihs K.L., Lane R.D. The evolution and development of the uniquely human capacity for emotional awareness: A synthesis of comparative anatomical, cognitive, neurocomputational, and evolutionary psychological perspectives // *Biological Psychology.* 2020. 154. P. 107925.
234. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet.* 2016. 388(10055). P. 2023-2038.
235. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force // *Ann Rheum Dis.* 2016. 75(1). P. 3-15.
236. Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // *Rheumatology.* 2003. 42(2). P. 244–257. DOI:10.1093/rheumatology/keg072.
237. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update // *Ann Rheum Dis.* 2023. 82(1). P. 3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
238. Sokolova M.V., Schett G., Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022. 63(2). P. 138-151.
239. Sotoyama H., Iwakura Y., Oda K., Sasaoka T., Takei N., Kakita A., Enomoto H., Nawa H. Striatal hypodopamine phenotypes found in transgenic mice that overexpress glial cell line-derived neurotrophic factor // *Neurosci. Lett.* 2017. Vol. 654. P. 99–106. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.005.

240. Sparks J.A., Jin Y., Cho S.K., Vine S., Desai R., Doyle T.J., Kim S.C. Prevalence, incidence and cause-specific mortality of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease among older rheumatoid arthritis patients // *Rheumatology (Oxford)*. 2021. 60(8). P. 3689-3698.
241. Sparks J.A. Rheumatoid Arthritis // *Ann Intern Med*. 2019. 170(1). P. ITC1-ITC16.
242. Stasiewicz P.R., Bradizza C.M., Gudleski G.D., Coffey S.F., Schlauch R.C., Bailey S.T., Bole C.W., Gulliver S.B. The relationship of alexithymia to emotional dysregulation within an alcohol dependent treatment sample // *Addictive Behaviors*. 2012. 37. P. 469–476.
243. Steklis H.D., Lane R.D. The Unique Human Capacity for Emotional Awareness: Psychological, Neuroanatomical, Comparative and Evolutionary Perspectives. In: *Emotions of Animals and Humans: Comparative Perspectives* (Watanabe S, Kuczaj S, eds), 2013. P. 165–205 *The Science of the Mind*. Tokyo: Springer Japan. doi: 10.1007/978-4-431-54123-3_8.
244. Stuber G.D., Sparta D.R., Stamatakis A.M., van Leeuwen W.A., Hardjoprajitno J.E., Cho S., Tye K.M., Kempadoo K.A., Zhang F., Deisseroth K., Bonci A. Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking // *Nature*. 2011. 475. P. 377–380.
245. Taams L.S. Interleukin- 17 in rheumatoid arthritis: trials and tribulations // *J Exp Med*. 2020. 217(3). P. e20192048.
246. Tanabe K., Nishimura K., Dohi S., Kozawa O. Mechanisms of interleukin-1beta-induced GDNF release from rat glioma cells // *Brain Res*. 2009. 1274. P. 11–20. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.063.
247. Tanaka F., Tominaga K., Fujikawa Y., Nagami Y., Kamata N., Yamagami H., Tanigawa T., Shiba M., Watanabe T., Fujiwara Y., et al. Concentration of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Positively Correlates with Symptoms in Functional Dyspepsia // *Dig. Dis. Sci*. 2016. 61. P. 3478–3485. doi: 10.1007/s10620-016-4329-5.
248. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis // *Korean J Intern Med*. 2016. 31(2). P. 210

249. Tang B., Liu Q., Ilar A. et al. Occupational inhalable agents constitute major risk factors for rheumatoid arthritis, particularly in the context of genetic predisposition and smoking // *Ann Rheum Dis* 2023. 82(3). P. 316–23. doi: 10.1136/ard-2022-223134
250. Tenenbaum L., Humbert-Claude M. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene Delivery in Parkinson's Disease: A Delicate Balance between Neuroprotection, Trophic Effects, and Unwanted Compensatory Mechanisms // *Front. Neuroanat.* 2017. 11. P. 29. doi: 10.3389/fnana.2017.00029.
251. Trupp M., Ryden M., Jornvall H., Funakoshi H., Timmusk T., Arenas E., Ibanez C.F. Peripheral expression and biological activities of GDNF, a new neurotrophic factor for avian and mammalian peripheral neurons // *J. Cell Biol.* 1995. 130. P. 137–148. doi: 10.1083/jcb.130.1.137.
252. Tye K.M. Neural Circuit Motifs in Valence Processing // *Neuron.* 2018. 100. P. 436–452.
253. Vadacca M., Bruni R., Cacciapaglia F., Serino F., Arcarese L., Buzzulini F., Coppolino G., Rigon A., Terminio N., Afeltra A. Alessitimia e pathway immunoendocrino nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide [Alexithymia and immunoendocrine parameters in patients affected by systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis]. // *Reumatismo.* 2008. 60(1). P. 50-56. doi: 10.4081/reumatismo.2008.50.
254. Vadacca M., Bruni R., Terminio N., Sambataro G., Margiotta D., Serino F.M., Afeltra A. Alexithymia, mood states and pain experience in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol* 2014. 33. P. 1443–1450. doi:10.1007/s10067-014-2593-3.
255. van Delft M.A.M., Huizinga T.W.J. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis // *J Autoimmun.* 2020. 110. P. 102392.
256. van der Velde J., Servaas M.N., Goerlich K.S., Bruggeman R., Horton P., Costafreda S.G., Aleman A. Neural correlates of alexithymia: A meta-analysis of emotion processing studies // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2013. 37. P. 1774–1785.

257. van Riel P.L., Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. 2016. 34(5). P. S40-S44. PMID: 27762189.

258. Vihlborg P., Bryngelsson I.L., Andersson L. et al. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study // *BMJ Open*. 2017. 7(7). P. e016839. 10.1136/bmjopen-2017-016839.

259. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J., Krampera M., Leblanc K., Martin I. et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature // *Cytotherapy*. 2019. 21(10). P. 1019–1024.

260. Wei K., Korsunsky I., Marshall J.L., Gao A., Watts G.F.M., Major T., Croft A.P., Watts J., Blazar P.E., Lange J.K., Thornhill T.S., Filer A., Raza K., Donlin L.T. Accelerating Medicines Partnership Rheumatoid Arthritis & Systemic Lupus Erythematosus (AMP RA/SLE) Consortium; Siebel C.W., Buckley C.D., Raychaudhuri S., Brenner M.B. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology // *Nature*. 2020. 582(7811). P. 259-264. doi: 10.1038/s41586-020-2222-z.

261. Weyand C.M., Goronzy J.J. Immunometabolism in the development of rheumatoid arthritis // *Immunol Rev*. 2020. 294(1). P. 177-187. doi: 10.1111/imr.12838.

262. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. 1995. [Электронный ресурс] URL//who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf. Дата звернення: 22.09.2021.

263. Widenfalk J., Nosrat C., Tomac A., Westphal H., Hoffer B., Olson L. Neurturin and glial cell line-derived neurotrophic factor receptor-beta (GDNFR-beta), novel proteins related to GDNF and GDNFR-alpha with specific cellular patterns of expression suggesting roles in the developing and adult nervous system and in peripheral organs // *J. Neurosci*. 1997. 17. P. 8506–8519.

264. Wu B., Zhao T.V., Jin K., Hu Z., Abdel M.P., Warrington K.J., Goronzy J.J., Weyand C.M. Mitochondrial aspartate regulates TNF biogenesis and autoimmune tissue

inflammation // *Nat Immunol.* 2021. 22(12). P. 1551-1562. doi: 10.1038/s41590-021-01065-2.

265. Wu F., Gao J., Kang J. et al. B cells in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and treatment prospects // *Front in Immunol.* 2021. 12. P. 750753.

266. Xiao W., Wang W., Chen W., Sun L., Li X., Zhang C., Yang H. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation // *Mol. Neurobiol.* 2014. 50. P. 274–289. doi: 10.1007/s12035-014-8730-9.

267. Yang C., Hutto D., Sah D.W. Distribution of GDNF family receptor alpha3 and RET in rat and human non-neural tissues // *J. Mol. Histol.* 2006. 37. P. 69–77. doi: 10.1007/s10735-006-9035-8.

268. Yeap S.S. Rheumatoid arthritis in paintings: a tale of two origins // *Int J Rheum Dis.* 2009. 12(4). P. 343- 347.

269. Yin Y., Yang X., Wu S., Ding X., Zhu H., Long X., Wang Y., Zhai S., Chen Y., Che N., Chen J., Wang X. Jmjd1c demethylates STAT3 to restrain plasma cell differentiation and rheumatoid arthritis // *Nat Immunol.* 2022. 23(9). P. 1342-1354. doi: 10.1038/s41590-022-01287-y.

270. Zeitlin S.B., McNally R.J. Alexithymia and anxiety sensitivity in panic disorder and obsessive-compulsive disorder // *American Journal of Psychiatry.* 1993. 150. P. 658–660.

271. Zeng L., Yang K., Zhang T. et al. Research progress of single-cell transcriptome sequencing in autoimmune diseases and autoinflammatory disease: a review // *J Autoimmun.* 2022. 133. P. 102919.

272. Zeng P., Bengtsson C., Klareskog L. et al. Alfredsson L Working in cold environment and risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study // *RMD Open* 2017. 3(2). P. e000488. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000488.

273. Zhang D.K., He F.Q., Li T.K., Pang X.H., Cui D.J., Xie Q., Huang X.L., Gan H.T. Glial-derived neurotrophic factor regulates intestinal epithelial barrier function and

inflammation and is therapeutic for murine colitis // *J. Pathol.* 2010. 222. P. 213–222. doi: 10.1002/path.2749.

274. Zhang Y., Gao Y., Jiang Y., Ding Y., Chen H., Xiang Y., Zhan Z., Liu X. Histone demethylase KDM5B licenses macrophage-mediated inflammatory responses by repressing Nfkb transcription // *Cell Death Differ.* 2023. 30(5). P. 1279-1292. doi: 10.1038/s41418-023-01136-x.

275. Zhang Y., Gao Y., Ding Y., Jiang Y., Chen H., Zhan Z., Liu X. Targeting KAT2A inhibits inflammatory macrophage activation and rheumatoid arthritis through epigenetic and metabolic reprogramming // *MedComm.* 2023. 4(3). P. e306. doi: 10.1002/mco2.306.

276. Zhao Q., Ren H., Han Z. Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases // *J Cellular Immunother.* 2016. 2(1). P. 3–20.

277. Zhu D., Song W., Jiang Z., Zhou H., Wang S. Citrullination: a modification important in the pathogenesis of autoimmune diseases // *Clin Immunol.* 2022. 245. P. 109134.

278. Zhu M., Ding Q., Lin Z., Fu R., Zhang F., Li Z., Zhang M., Zhu Y. New Targets and Strategies for Rheumatoid Arthritis: From Signal Transduction to Epigenetic Aspect // *Biomolecules.* 2023. 13(5). P. 766. doi: 10.3390/biom13050766.

279. Ziarko M., Grobelny B., Sikorska D., Jasielska A., Maseda A., Millán-Calenti J., Samborski W., Mojs E., Pigłowska A. Pain as a mediator in the temperament-alexithymia relationship in individuals suffering from rheumatoid arthritis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021. 25(24). P. 7840-7846. doi: 10.26355/eurrev_202112_27631.

ДОДАТКИ**Додаток А****Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk M.A. Level of glial cell derived neurotrophic factor in the blood plasma of rheumatoid arthritis patients and its relationship with alexithymia // Reumatologia. 2024. 62(2). P. 94-100.

Stanislavchuk M.A. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання, консультація під-час написання статті.

2. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (the disability rating index) – індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 2(88). С. 1-4.

Станіславчуку М.А. – належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання, консультація під-час написання статті.

3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Психоемоційне реагування і якість життя хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2024. № 1(28). С. 80-84.

Станіславчуку М.А. – належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

4. Шалковський Є.І., Кузьміна Н.В., Станіславчук М.А. Ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією та гліальним нейротрофічним фактором // Український ревматологічний журнал. 2024. № 1(95) С. 57-62.

Станіславчуку М.А. – належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.
Кузьміна Н.В. – приймала участь у розробці методології дослідження.

5. Шалковський Є.І., Кузьміна Н.В., Остапчук О.І., Станіславчук М.А. Клінічні особливості ревматоїдного артриту за умови коморбідності з алекситимією // Український ревматологічний журнал. 2024. № 2(96). С. 1-6.

Станіславчуку М.А. – належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.
Кузьміна Н.В. – приймала участь у статистичній обробці даних.

Остапчук О.І. - приймала участь у розробці методології дослідження.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Визначення рівня втрати працездатності у хворих на РА за опитувальником The Disability Rating Index (DRI) – Індекс непрацездатності // Український ревматологічний журнал. 2021. № 3(85). С. 90.

Станіславчуку М.А. – належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

2. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk M.A. Alexithymia in a patient with rheumatoid arthritis: connection with diseases and functional ability // Annals of the rheumatic diseases. The EULAR journal. 2022. 22 (Sup 1). P. 1262.

Stanislavchuk M.A. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

3. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Поширеність алекситимії у хворих на ревматоїдний артрит // Український ревматологічний журнал. 2022. № 3(89). С. 12.

Станіславчуку М.А. – належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

4. Shalkovskyi Y.I., Bombela V.O., Stanislavchuk M.A. The Relationship Between The Central Sensitization And Alexithymia In Patients With Rheumatoid Arthritis // PANLAR 2023 – Abstract submission. 2023. P. 88-89.

Stanislavchuk M.A. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

Bombela V.O. – статистична обробка даних.

5. Shalkovskyi Y.I., Shkarivskyi Y.L., Stanislavchuk M.A. Disability in patients with rheumatoid arthritis: relationship with alexithymia. Annals of the rheumatic diseases // The EULAR journal. 2023. 82 (Sup 1). P. 1313.

Stanislavchuk M.A. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

Shkarivskiy Y.L. - статистична обробка даних, підбір пацієнтів.

6. Шалковський Є.І., Станіславчук М.А. Стан працездатності хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з алекситимією, демографічними та хворобоспецифічними показниками // Український ревматологічний журнал. 2023. № 3(93). С. 59-60.

Станіславчук М.А. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

7. Shalkovskyi Y.I., Stanislavchuk, M.A. The Relationship Between The Central Sensitization And Alexithymia In Patients With Rheumatoid Arthritis // ABSTRACTS PANLAR. 2024 (vol 5). P. 335.

Stanislavchuk, M.A. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

Праці, які додатково відображують наукові результати дисертації

1. Шалковський Є.І., Василюк В.В., Шаповал І.І., Клебанська А.О., Станіславчук М. А. Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт // Український ревматологічний журнал. 2023. № 1(91). С. 1-7.

Станіславчук М. А. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

Василюк В.В. – підбір пацієнтів.

Шаповал І.І. – перевірка даних дослідження.

Клебанська А.О. – статистична обробка даних.

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XVIII Наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021. (Вінниця, 15 квітня 2021р.) – усна доповідь.
2. VIII Національний конгрес ревматологів України з міжнародною участю (Київ, 26-29 жовтня, 2021р.) - усна доповідь і публікація тез.

3. European Congress of Rheumatology (EULAR-2022) (Copenhagen, Denmark, 1-4 June, 2022) – публікація тез.
4. Науково-практична конференція «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю» (м. Київ, 26-28 жовтня 2022) – усна доповідь і публікація тез.
5. The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2023) (Rio de Janeiro, Brasil, 26-29 April 2023) – стендова доповідь та публікація тез.
6. European Congress of Rheumatology (EULAR-2023) (Milan, Italy, 31 May – 3 June, 2023) – публікація тез.
7. Науково-практична конференція «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2023 з міжнародною участю» (м. Київ, 25-27 жовтня 2023) – публікація тез.
8. The Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR 2024) (Barranquilla, Colombia. 10 – 13 April 2024) – стендова доповідь та публікація тез.

Додаток Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Вінницька обласна клінічна лікарня
імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради»
Василь ПАНЕНКО
_____ 17 травня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (The Disability Rating Index) — індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Шалковський Євгеній Ігорович.

3. Джерела інформації:

1. М.А. Станіславчук, Є.І. Шалковський. (2022). ВАЛІДИЗАЦІЯ ТА КРОС-КУЛЬТУРНА АДАПТАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ ВЕРСІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА DRI (THE DISABILITY RATING INDEX) — ІНДЕКС НЕПРАЦЕЗДАТНОСТІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. Український ревматологічний журнал, №2 (88), 1-4.

4. Де і коли впроваджено: в науково-практичну діяльність у високоспеціалізований клінічний центр ревматології, остеопорозу та біологічної терапії ВОКЛ імені М.І. Пирогова у 2024 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Є. І. Шалковського, щодо наявності україномовної версії опитувальника DRI дозволить підвищити ефективність діагностики та оцінку стану здоров'я у пацієнтів ревматологічними захворюваннями та коморбідними станами.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка
Високоспеціалізованого клінічного
центру ревматології,
остеопорозу та біологічної терапії

Наталія ШКОЛІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
Науково-дослідного інституту реабілітації
осіб з інвалідністю

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., проф. Віктор ШЕВЧУК



Шевчук
Шевчук 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (The Disability Rating Index) — індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Шалковський Євгеній Ігорович.

3. Джерела інформації:

1. М. А. Станіславчук, Є. І. Шалковський. (2022). ВАЛІДИЗАЦІЯ ТА КРОС-КУЛЬТУРНА АДАПТАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ ВЕРСІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА DRI (THE DISABILITY RATING INDEX) — ІНДЕКС НЕПРАЦЕЗДАТНОСТІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. Український ревматологічний журнал, №2 (88), 1-4.

4. Де і коли впроваджено: в науково-практичну діяльність ревматологічного відділення НДІ реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова у 2024 році.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Є. І. Шалковського, щодо наявності україномовної версії опитувальника DRI дозволить підвищити ефективність діагностики та оцінку стану здоров'я у пацієнтів рематологічними захворюваннями та коморбідними станами.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка ревматологічним відділенням,
к.мед.н., доцент

Олена ГАЛЮТІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний Директор
Комунального некомерційного підприємства
«Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської
обласної ради»

Остап РИДУК

«07» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (The Disability Rating Index) — індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит.
- 2. Установа-розробник, її адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Шалковський Євгеній Ігорович.
- 3. Джерела інформації:**
 1. М. А. Станіславчук, Є. І. Шалковський. (2022). ВАЛІДИЗАЦІЯ ТА КРОС-КУЛЬТУРНА АДАПТАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ ВЕРСІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА DRI (THE DISABILITY RATING INDEX) — ІНДЕКС НЕПРАЦЕЗДАТНОСТІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. Український ревматологічний журнал, №2 (88), 1-4.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-практичну діяльність у ревматологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» у 2024 році.
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Є. І. Шалковського, щодо наявності україномовної версії опитувальника DRI дозволить підвищити ефективність діагностики та оцінку стану здоров'я у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями та коморбідними станами.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка
Ревматологічного відділення
КНП «Обласної клінічної лікарні
Івано-Франківської обласної ради»

Христина ФЕДОРОВИЧ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т. в.о. ректора

ЗВО Вінницького національного

медичного університету імені М.І. Пирогова

Проректор ЗВО з науково-педагогічної

та лікувальної роботи

д.мед.н., проф. Василь ПОГОРІЛИЙ



10 травня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Валідизація та крос-культурна адаптація україномовної версії опитувальника DRI (The Disability Rating Index) — індекс непрацездатності у хворих на ревматоїдний артрит.

2. Установа-розробник, її адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, аспірант Шалковський Євгеній Ігорович.

3. Джерела інформації:

1. М. А. Станіславчук, Є. І. Шалковський. (2022). ВАЛІДИЗАЦІЯ ТА КРОС-КУЛЬТУРНА АДАПТАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ ВЕРСІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА DRI (THE DISABILITY RATING INDEX) — ІНДЕКС НЕПРАЦЕЗДАТНОСТІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. Український ревматологічний журнал, №2 (88), 1-4.

4. Де і коли впроваджено: в науково-педагогічну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на методичному засіданні кафедри №11 04.02.2024 року.

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Є. І. Шалковського в науково-навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів, аспірантів, лікарів-інтернів щодо покращення діагностики хворих на ревматоїдний артрит, а також розширити їх уявлення про наукові принципи валідизації, крос-культурної адаптації клінічних опитувальників з метою підвищення ефективності діагностики та оцінки стану здоров'я та визначення лікувальної тактики у пацієнтів ревматологічними захворюваннями та коморбідними станами.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор ЗВО

Микола СТАНІСЛАВЧУК