

Є.І. Шалковський
Н.В. Кузьміна
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
імені М.І. Пирогова

Ключові слова: ревматоїдний артрит, алекситимія, гліальний нейротрофічний фактор, біомаркери, лікування, глюкокортикоїди.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЗВ'ЯЗОК З АЛЕКСИТИМІЄЮ ТА ГЛІАЛЬНИМ НЕЙРОТРОФІЧНИМ ФАКТОРОМ

Вивчення ефективності лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА) з урахуванням факторів алекситимії та гліального нейротрофічного фактора (GDNF) є важливою передумовою удосконалення лікування. **Мета:** проаналізувати ефективність лікування хворих на РА за наявності та відсутності алекситимії та при різних рівнях GDNF у плазмі крові. **Матеріали і методи дослідження.** Клінічно обстежено з використанням індексів оцінки ревматоїдного артрити (disease activity score — DAS-28), активності хвороби (Simplified Disease Activity Index — SDAI), клінічної активності РА (Rheumatoid Arthritis Clinical Disease Activity Index — CDAI), візуальної аналогової шкали (ВАШ), опитувальника (Health Assessment Questionnaire — HAQ), індексу непрацездатності хворих на ревматоїдний артрит (Disability Rating Index — DRI) та Торонтської алекситимічної шкали (Toronto Alexithymia Scale — TAS-20), і визначено рівень GDNF у плазмі крові у 88 хворих на РА. **Результати.** Стан ремісії досягнуто у 2,3% хворих (0% з алекситимією, 3,8% без алекситимії), низька активність — відповідно у 12,5% (8,3%; 15,4%), середня — у 64,8% (61,1%; 67,3%), висока — у 20,5% (30,6%; 13,5%). Респондерами за критеріями ACR-20 були 60,2% (47,2%; 69,2%), ACR-50 — 26,1% (19,4%; 30,8%), ACR-70 — 2,3% (0%; 3,8%). Усі клінічні показники та показники якості життя в процесі 12-тижневої терапії значуще покращилися, при цьому пацієнти без алекситимії мали нижчу активність РА, кращу функціональну здатність та якість життя після лікування порівняно з такими з алекситимією. **Висновки.** Сучасна терапія РА дозволяє досягти значущого зниження активності захворювання, підвищити функціональну здатність та якість життя хворих, але не дозволяє досягти ремісії у більшості пацієнтів. Алекситимія і знижений рівень GDNF є предикторами гірших клінічних результатів терапії.

Вступ. Лікування ревматоїдного артрити (РА) залишається складною і досі неповністю вирішеною задачею [11, 18, 25]. Невизначеність етіології РА, складність і поліфакторність патогенезу, варіабельність клінічного перебігу захворювання та відповіді на лікування зумовлюють труднощі терапії РА та її недостатню ефективність [2, 15, 16].

Важливим чинником модифікації клінічного перебігу РА є алекситимія, труднощі з ідентифікацією та вербалізацією власних емоцій та відчуттів [13, 22]. Алекситимія асоційована з гіршими клінічними показниками і вищою активністю РА, більшою вираженістю больового синдрому і нижчим рівнем якості життя (ЯЖ) і функціонування хворих [12, 14, 26].

Гліальний нейротрофічний фактор (GDNF) відіграє важливу роль у регуляції нейрозапальних процесів та больового синдрому при багатьох захворюваннях завдяки його нейропротекторним властивостям і здат-

ності регулювати обмін дофаміну, покращуючи біорозподіл головного мозку [7, 10]. Водночас дослідження участі GDNF у патогенетичних механізмах РА є вельми нечисленними, однак наявні дані свідчать про істотний вплив захворювання на метаболізм GDNF, що зумовлює необхідність подальших досліджень цього нейротрофічного фактора на всіх етапах РА [3, 17].

Попередніми нашими дослідженнями встановлено, що наявність алекситимії викривлює патогенетичні механізми РА, включаючи обіг GDNF [19]. При цьому вивчення ефективності лікування РА з урахуванням алекситимії та рівнів GDNF не проводилося; результати такого дослідження є цінними для розуміння патогенетичних механізмів та удосконалення існуючих схем лікування РА.

Мета дослідження: проаналізувати ефективність лікування хворих на РА за наявності та відсутності алекситимії та при різних рівнях GDNF у плазмі крові.

Об'єктом дослідження є РА, предметом — ефективність лікування РА за наявності та відсутності алекситимії і при різних рівнях GDNF у крові.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З дотриманням принципів біомедичної етики та за інформованої згоди обстежено 88 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 р., і яким встановлено діагноз РА відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) 2010 р. Активність РА оцінювали за допомогою індексів оцінки РА (disease activity score — DAS-28) [23], активності хвороби (Simple Disease Activity Index — SDAI) [20] та клінічної активності РА (Rheumatoid Arthritis Clinical Disease Activity Index — CDAI) [1], загальний стан здоров'я та функцій — за опитувальником Health Assessment Questionnaire (HAQ) [5], стан працездатності — за допомогою валідизованої та крос-культурально адаптованої україномовної версії опитувальника Disability Rating Index (DRI) [21]. Якість життя оцінювали за SF-36® Health Survey [24]. Оцінку алекситимії проводили за допомогою україномовної

версії Торонтської алекситимічної шкали (TAS-20) [27]; при значенні шкали TAS-20 вище 60 балів у хворих діагностували алекситимію. Вміст GDNF в плазмі крові визначали імуноферментним методом ELISA за набором «Human GDNF (Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit» (Elabscience, США, Lot CV09NB482125) відповідно до інструкції виробника.

Статистичний аналіз розбіжностей виконано за допомогою непараметричних тестів Фішера та Манна — Утні. Прийнятним вважали рівень статистичної значущості розбіжностей понад 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів наведена у табл. 1. Так, досліджені пацієнти були представлені переважно особами середнього віку; більшість з них — 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 без неї — з I стадією.

Аналіз ефективності терапії хворих на РА свідчить, що у хворих без алекситимії зафіксована краща динаміка в процесі лікування за показниками швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), SDAI, візуальної аналогової шкали (ВАШ) (оцінка лікарем) та DRI (табл. 2).

Таблиця 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 – рівень статистичної значущості розбіжностей між групами «хворі з алекситимією» та «хворі без алекситимії».

Таблиця 2

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

Показник		Значення показника, M±CB		
		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 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	25,20±13,58**	33,01±12,15**	19,80±11,85***

Примітки. * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$ при порівнянні груп «хворі з алекситимією» та «хворі без алекситимії»; † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$ відносно стану «до лікування».

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

Вивчення результатів лікування у хворих на РА виявило також, що стан ремісії відповідно до критеріїв ACR/EULAR (показник за DAS-28 менше 2,6 бала) був досягнутий у 2,3% пацієнтів, при цьому в усіх хворих з ремісією не виявлено алекситимії (табл. 3).

Під впливом лікування питома вага пацієнтів 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 пацієнтів із 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 без алекситимії — до 13,5%.

Загалом після 12-тижневої терапії респондери 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 порівняно з такими з алекситимією (табл. 4).

Зменшення вираженості клінічних проявів РА, корекція больового синдрому та покращення функціональних можливостей під впливом лікування відобразилося у зростанні показників ЯЖ в усіх ключових сферах (табл. 5).

При цьому показники ЯЖ у сфері фізичного функціонування у хворих з алекситимією як до початку лікування, так і після 12-тижневої терапії були гіршими порівняно з хворими без алекситимії.

Нами також проаналізовано ефективність лікування залежно від вмісту GDNF в крові. Загальною тенден-

Таблиця 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 бала), n (%)	До лікування	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Через 12 тиж	2 (2,3)	0 (0,0)	2 (3,8)
Низька активність (показник за DAS-28 2,6–3,2 бала), n (%)	До лікування	3 (3,4)	0 (0,0)	3 (5,8)
	Через 12 тиж	11 (12,5)	3 (8,3)	8 (15,4)
Середня активність (показник за DAS-28 3,2–5,1 бала), n (%)	До лікування	20 (22,7)	1 (2,8)	19 (36,5)**
	Через 12 тиж	57 (64,8)**	22 (61,1)**	35 (67,3)**
Висока активність (показник за DAS-28 понад 5,1 бала), n (%)	До лікування	65 (73,9)	35 (97,2)	30 (57,7)**
	Через 12 тиж	18 (20,5)**	11 (30,6)**	7 (13,5)**

Примітки. *p<0,05 та **p<0,01 при порівнянні груп «хворі з алекситимією» та «хворі без алекситимії»; *p<0,05, **p<0,01 відносно стану «до лікування».

Таблиця 4

Відповідність критеріям ACR-20, ACR-50 і ACR-70 у хворих на РА з наявністю та відсутністю алекситимії під впливом лікування

Відповідність критеріям	Усі хворі, n=88		Хворі з алекситимією, n=36		Хворі без алекситимії, n=52		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ACR-20	53	60,2	17	47,2	36	69,2	0,032
ACR-50	23	26,1	7	19,4	16	30,8	0,173
ACR-70	2	2,3	0	0,0	2	3,8	0,346

Таблиця 5

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

Показник		Значення показника, M±CB		
		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 тиж	69,49±15,59**	65,28±12,01**	72,40±17,16***
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	До лікування	50,85±27,97	37,50±23,53	60,10±27,23**
	Через 12 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	59,32±17,02**	43,11±11,07**	70,54±9,80***
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	До лікування	52,65±24,12	35,15±19,44	64,76±19,16**
	Через 12 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	62,27±15,55**	47,59±7,51**	72,43±10,78***

Примітки. *p<0,05 та **p<0,01 при порівнянні груп «хворі з алекситимією» та «хворі без алекситимії»; *p<0,05, **p<0,01 відносно стану «до лікування».

цією, 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 фактора алекситимії та рівня GDNF 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 тиж лікування це співвідношення зберігається. При цьому найкраща динаміка за показниками ШОЕ, DAS-28, SDAI та CDAI у процесі лікування зафіксована у хворих без алекситимії і з рівнем GDNF вище ме-

діани, 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 виражена динаміка показників загальної оцінки активності захворювання (за оцінкою лікаря) 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 рівнем GDNF вище медіани незалежно від наявності алекситимії, і найменше — у хворих з рівнем GDNF нижче медіани (табл. 6).

При вивченні динаміки показників ЯЖ в процесі лікування з урахуванням фактора алекситимії та рівнів GDNF встановлено, що найнижчими показниками ЯЖ до початку лікування і через 12 тиж терапії характеризувалася група хворих з алекситимією і рівнем GDNF

Таблиця 6

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	
		3 рівнем GDNF нижче медіани, n=15	3 рівнем GDNF вище медіани, n=21	3 рівнем GDNF нижче медіани, n=29	3 рівнем GDNF вище медіани, n=23
Клінічні показники					
ШОЕ, мм/год	До лікування	22,73±12,03	34,29±14,22**	20,28±14,63	17,70±10,93^^
	Через 12 тиж	21,60±15,14	24,24±16,47**	13,93±13,03**	10,52±11,11^^**
DAS-28, бали	До лікування	6,09±0,55	6,53±0,66**	5,29±0,99**	5,06±1,40^^
	Через 12 тиж	4,96±1,16*	5,30±1,30**	4,58±1,07**	4,11±1,59^^**
SDAI, бали	До лікування	37,98±9,68	39,98±7,70	30,59±9,51*	30,17±15,69^^
	Через 12 тиж	32,30±8,24**	31,98±6,16**	22,96±7,13**	21,72±11,30^^**
CDAI, бали	До лікування	36,04±10,35	38,60±7,50	29,81±8,93	29,67±16,40^^
	Через 12 тиж	26,15±12,16**	29,59±8,46**	25,41±8,63**	24,26±15,06^^**
ВАШ (пацієнт), бали	До лікування	7,27±0,59	7,90±0,98	5,86±1,36**	5,61±1,37^^
	Через 12 тиж	4,33±0,49**	4,71±0,64**	3,55±0,87**	3,35±0,88^^**
ВАШ (лікар), бали	До лікування	6,53±0,83	7,19±0,81*	5,41±1,15**	5,09±1,20^^
	Через 12 тиж	4,07±0,46**	4,24±0,54**	3,28±0,84**	3,04±0,88^^**
HAQ, бали	До лікування	1,51±0,54	1,78±0,58*	0,97±0,62**	0,90±0,60^^
	Через 12 тиж	1,14±0,58	1,17±0,47**	0,79±0,57*	0,64±0,71^^
DRI, бали	До лікування	40,31±16,34	47,49±16,95	28,76±16,98*	24,73±14,78^^
	Через 12 тиж	30,29±12,24**	34,95±11,99**	21,69±12,77**	17,41±10,36^^**
Показники якості життя					
Фізичне функціонування	До лікування	51,00±14,90	39,52±13,78*	62,76±17,45*	61,09±19,30^^
	Через 12 тиж	71,00±11,98**	61,19±10,48**	69,31±18,98**	76,30±14,00^^**
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	До лікування	46,67±24,76	30,95±20,77*	60,34±26,32	59,78±28,94^^
	Через 12 тиж	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 тиж	55,47±19,23**	47,33±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 тиж	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 тиж	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 тиж	47,20±12,30**	40,19±9,34*	70,21±8,85**	70,96±11,07^^**
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	До лікування	37,75±24,79	33,30±14,91	66,68±19,93**	62,33±18,29^^
	Через 12 тиж	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 тиж	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 тиж	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 тиж	50,51±8,33**	45,50±6,26**	70,21±11,14**	75,23±9,84^^**

Примітки. *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»; †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»; ‡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»; †††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»; †††††p<0,05, ††††††p<0,01 відносно стану «до лікування».

вище медіани. Найкращі показники після лікування відмічені 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.

ДИСКУСІЯ

Результати нашого дослідження узгоджуються з сучасними літературними даними щодо того, що досягти ремісії вдається лише у незначній кількості хворих на РА [2, 9, 25]. Водночас значуще покращення усіх клінічних показників у процесі лікування, позитивна динаміка змін ЯЖ свідчать, що «за останні 20 років РА перетворився із захворювання, яке невблаганно призводить до інвалідності та обмежує якість життя, до тривалого стану, який можна контролювати» [16].

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 M.S. Chimenti та співавторів (2019), які встановили асоційованість алекситимії з потребою у більш складній терапії [6]. Складність патогенетичних механізмів РА, особливо коморбідного з алекситимією, на яких наголошується у ряді сучасних досліджень [8, 26], обґрунтовують необхідність комплексної оцінки та терапевтичного впливу на прояви захворювання. Клінічні показники у хворих без алекситимії продемонстрували кращу динаміку в процесі лікування порівняно 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 її наявністю. Це дає нам підстави вважати алекситимію обтяжувальним фактором щодо терапії РА, який погіршує клінічні результати та ЯЖ хворих.

Особливості рівнів GDNF у хворих на РА з різною відповіддю на терапію вивчено вперше, однак наявні дослідження підтверджують асоційованість низьких рівнів GDNF з вищою резистентністю до лікування при аутоімунних захворюваннях [28]. Наші дані також узгоджуються з повідомленням L.E. Petersen та співавторів (2018) щодо зниження рівня GDNF при РА [17], а також з думкою M.E. Bauer (2020), який вважає знижений рівень GDNF предиктором порушень психічного функціонування при РА [4]. Таким чином, GDNF відіграє позитивну роль в ефективності терапії: хворим з відсутністю алекситимії і рівнем GDNF вище медіани були притаманні краща динаміка і кращі показники клініко-лабораторних маркерів, індикаторів стану психічної сфери та ЯЖ порівняно з хворими з рівнем GDNF нижче медіани. Водночас у хворих з алекситимією і рівнем GDNF нижче медіани відмічені найгірша динаміка показників і найнижчі показники клінічних маркерів та ЯЖ.

Виявлені закономірності дають підстави стверджувати, що алекситимія та низькі рівні GDNF значною мірою погіршують перебіг РА, що слід враховувати при плануванні лікувально-реабілітаційних заходів для цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Сучасна терапія РА не зумовлює формування ремісії у 97,7% хворих, але дозволяє досягти значущого зниження активності захворювання, функціонального стану та ЯЖ хворих. Питома вага респондерів за критеріями ACR-20 становила 60,2%, ACR-50 — 26,1%, ACR-70 — 2,3%.

2. Алекситимія є предиктором як гіршого клінічного перебігу РА, так і гірших клінічних результатів терапії. Хворим з алекситимією притаманні гірші показники активності, функціонального стану та ЯЖ після 12-тижневої терапії.

3. Знижений рівень GDNF може розглядатися як предиктор резистентності до лікування РА. У поєднанні з алекситимією знижений рівень GDNF асоціюється з найгіршими клінічними результатами протиревматичної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Aletaha D., Smolen J.** (2005) 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.*, 23(5): S100–108. PMID: 16273793.
2. **Babaahmadi M., Tayebi B., Gholipour N.M. et al.** (2023) Rheumatoid arthritis: the old issue, the new therapeutic approach. *Stem. Cell Res. Ther.*, 14(1): 268. doi: 10.1186/s13287-023-03473-7.
3. **Basile M.S., Ciurleo R., Bramanti A. et al.** (2021) Cognitive Decline in Rheumatoid Arthritis: Insight into the Molecular Pathogenetic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(3): 1185. doi: 10.3390/ijms22031185.
4. **Bauer M.E.** (2020) Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: Impact on clinical progression. *Immun. Ageing.*, 17. doi: 10.1186/s12979-020-00178-w.
5. **Bruce B., Fries J.F.** (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of rheumatology*, 30(1): 167–178. PMID: 12508408.
6. **Chimenti M.S., Fonti G.L., Conigliaro P.** (2019) Evaluation of alexithymia in patients affected by rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 98(4): e13955. doi: 10.1097/MD.00000000000013955.
7. **Cintrón-Colón A.F., Almeida-Alves G., Boynton A.M. et al.** (2020) GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. *Cell Tissue Res.*, 382(1): 47–56. doi: 10.1007/s00441-020-03287-6.
8. **Di Trani M., Metallo C., Renzi A. et al.** (2023) Childhood traumatic events, alexithymia and perceived stress in patients with rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic. *Psychol. Health Med.*, 28(8): 2169–2181. doi: 10.1080/13548506.2023.2229243.
9. **Ding Q., Hu W., Wang R. et al.** (2023) Signaling pathways in rheumatoid arthritis: Implications for targeted therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 8: 68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9.
10. **Grondin R., Littrell O.M., Zhang Z. et al.** (2019) GDNF revisited: A novel mammalian cell-derived variant form of GDNF increases dopamine turnover and improves brain biodistribution. *Neuropharmacology*. 147: 28–36. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.05.014.
11. **Guagnano M.T., D'Angelo C., Caniglia D. et al.** (2021) Improvement of inflammation and pain after three months' exclusion diet in rheumatoid arthritis patients. *Nutrients*, 13: 3535. doi: 10.3390/nu13103535.
12. **Kojima M., Kojima T., Suzuki S. et al.** (2014) Alexithymia, depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 66(5): 679–686. doi: 10.1002/acr.22203.
13. **La Barbera D., Bonanno B., Rumeo M.V. et al.** (2017) Alexithymia and personality traits of patients with inflammatory bowel disease. *Sci. Rep.*, 7: 41786. doi: 10.1038/srep41786.
14. **Marchi L., Marzetti F., Orrù G. et al.** (2019) Alexithymia and Psychological Distress in Patients With Fibromyalgia and Rheumatic Disease. *Front Psychol.*, 10: 1735. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01735.

15. **Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M.J. et al.** (2021) EULAR Definition of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 80: 31–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.

16. **Perniola S., Chimenti M.S., Spinelli F.R. et al.** (2023) Rheumatoid Arthritis from Easy to Complex Disease: From the «2022 GISEA International Symposium». *J. Clin. Med.*, 12(8): 2781. doi: 10.3390/jcm12082781.

17. **Petersen L.E., Baptista T.S.A., Molina J.K. et al.** (2018) Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: Role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors. *Clin. Rheumatol.*, 37: 1171–1181. doi: 10.1007/s10067-018-3990-9.

18. **Santos E.J., Duarte C., Ferreira R.J. et al.** (2021) Portuguese multidisciplinary recommendations for non-pharmacological and non-surgical interventions in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port.*, 46(1): 40–54. PMID: 33820895.

19. **Shalkovskiy Y., Stanislavchuk M.** (2024) Level of glial cell derived neurotrophic factor in the blood plasma of rheumatoid arthritis patients and its relationship with alexithymia. *Reumatologia*, 62(2): 94–100. doi.org/10.5114/reum/187110.

20. **Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al.** (2003) A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*, 42(2): 244–257. doi: 10.1093/rheumatology/keg072.

21. **Stanislavchuk M.A., Shalkovskiy Y.I.** (2022) Validation and cross-cultural adaptation of the Ukrainian language version of the questionnaire DRI (The Disability Rating Index) – Index of disability in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainian Rheumatology Journal*, 2(88): 1–4. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17123.

22. **Talamonti M., Galluzzo M., Servoli S. et al.** (2016) Alexithymia and plaque psoriasis: preliminary investigation in a clinical sample of 250 patients. *Dermatology*; 232: 648–654. doi: 10.1159/000453661.

23. **van Riel P.L., Renskers L.** (2016) The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 34(5): S40–S44. PMID: 27762189.

24. **Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al.** (1993) SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.

25. **Zhu M., Ding Q., Lin Z. et al.** (2023) New Targets and Strategies for Rheumatoid Arthritis: From Signal Transduction to Epigenetic Aspect. *Biomolecules*, 13(5): 766. doi: 10.3390/biom13050766.

26. **Ziarko M., Grobelny B., Sikorska D. et al.** (2021) Pain as a mediator in the temperament-alexithymia relationship in individuals suffering from rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 25(24): 7840–7846. doi: 10.26355/eurrev_202112_27631.

27. **Василець В.В., Шаповал І.І., Шалковський Є.І. та ін.** (2023) Крос-культурна адаптація україномовної версії торонтської шкали алекситимії TAS-20: апробація у хворих на анкілозивний спондиліт. *Український ревматологічний журнал*, 1: 1–7. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17556.

28. **Кедик І.О.** (2023) Гліальний нейротрофічний фактор як предиктор резистентності до лікування хворих на анкілозивний спондиліт. *Український ревматологічний журнал*, 93(3): 36–39. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.93.18200.

EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP WITH ALEXITHYMIA AND GLIAL NEUROTROPHIC FACTOR (GDNF)

Y.I. Shalkovskiy, N.V. Kuzminova, M.A. Stanislavchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Abstract. *Studying the effectiveness of treatment of RA patients taking into account the factors of alexithymia and GDNF is an important prerequisite for improving treatment. Aim: to analyze the effectiveness of treatment of RA patients in the presence and absence of alexithymia and at different levels of GDNF in blood plasma.*

Materials and methods. *It was clinically examined using the DAS-28, SDAI, CDAI, VAS, HAQ, DRI and TAS-20 indices, and the level of GDNF in blood plasma was determined in 88 patients with RA.*

Results. *A state of remission was achieved in 2.3% of patients (0% with alexithymia, 3.8% without alexithymia), low activity – respectively in 12.5% (8.3%, 15.4%), average – in 64.8% (61.1%, 67.3%), high – in 20.5% (30.6%, 13.5%). Respondents according to ACR-20 criteria were 60.2% (47.2%, 69.2%), ACR-50 – 26.1% (19.4%, 30.8%), ACR-70 – 2.3% (0%, 3.8%). All clinical and quality-of-life scores improved significantly over the course of 12 weeks of therapy, with non-alexithymic patients having lower RA activity, better functional capacity, and quality of life at post-treatment compared to alexithymic patients.*

Conclusions. *Modern therapy of RA allows to achieve a significant decrease in disease activity, to increase the functional capacity and quality of life of patients, but does not allow to achieve remission in most patients. Alexithymia and a reduced level of GDNF are predictors of worse clinical results of therapy.*

Key words: rheumatoid arthritis, alexithymia, glial neurotrophic factor, biomarkers, treatment, glucocorticoids.

Відомості про авторів:

Шалковський Євгеній Ігорович — аспірант, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

E-mail: craftsong13@ukr.net

ORCID ID: 0009-0003-2792-7201

Кузьміна Наталя Віталіївна — докторка медичних наук, професорка, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.

ORCID ID: 0000-0003-4718-8218

Станіславчук Микола Адамович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.

E-mail: mstanislav53@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0001-8505-5999