Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437

Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ISBN 978-5-907192-54-6

**ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ВЫРАЖЕННОСТЬ
ДЕПРЕССИВНОЙ И ТРЕВОЖНОЙ СИМПТОМАТИКИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**Александров А.В.^{1,2}, Никитина Н.В.¹,
Александров В.А.^{1,2}, Шилова Л.Н.², Алехина И.Ю.³,
Александрова Н.В.¹, Зборовская И.А.^{1,2}**

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Депрессивные состояния часто сопровождают течение ревматоидного артрита (РА), находясь в прямой зависимости от активности заболевания. Витамин D опосредовано участвует и в воспалительных процессах в суставе, и в центральной сенситизации, которая провоцирует хроническую боль и психологические расстройства у пациентов с РА. Важно своевременно диагностировать у больных РА как недостаточность витамина D, так и развитие депрессивных расстройств, ведь боль и депрессия взаимно усугубляют друг друга. Восстановление нормального уровня 25(ОН)D у больных РА способно положительно влиять на уменьшение выраженности депрессии и болевого синдрома.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, витамин D, депрессия, дефицит витамина D

**EFFECT OF VITAMIN D ON THE ANXIETY
AND DEPRESSIVE SYMPTOMATICS IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

**Aleksandrov A.V.^{1,2}, Nikitina N.V.¹, Aleksandrov V.A.^{1,2},
Shilova L.N.², Alekhina I.Y.³, Aleksandrova N.V.¹, Zborovskaya I.A.^{1,2}**

¹ FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

² FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia,
Volgograd, Russia;

³ FSBEI HE «Stavropol State Medical University» MOH Russia,
Stavropol, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is often associated with depressive states and depending on the activity of the disease. Vitamin D is indirectly involved in inflammatory processes in joints and in central sensitization, which provokes chronic pain and psychological disorders in patients with RA. It is important to timely diagnose both RA vitamin D deficiency and the development of depressive disorders in patients with RA, because pain and depression aggravate each other. Restoration of the normal level of 25 (OH) D in RA patients can positively affect the reduction of the severity of depression and pain.

Keywords: rheumatoid arthritis, vitamin D, depression, vitamin D deficiency

Введение/цель

Витамин D давно известен своей важной ролью в регулировании уровня кальция и фосфора в организме, играя жизненно важную роль в формировании и поддержании крепких и здоровых костей. Основным метаболитом витамина D, присутствующим в крови человека, является 25(OH)D в виде двух основных форм: холекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂). В последние годы витамин D выступает в качестве показателя общего состояния здоровья, так как была установлена связь дефицита витамина D не только с метаболизмом костной ткани, сердечно-сосудистыми и аутоиммунными заболеваниями, диабетом, но и показателями психического здоровья. Депрессивные состояния часто сопровождают течение ревматоидного артрита (РА), находясь в прямой зависимости от активности заболевания [12]. У пациентов с РА наблюдается высокая распространенность депрессии и тревоги [1], а также их связь с низким уровнем сывороточного 25(OH)D₃ [11].

Цель исследования – изучить зависимость депрессивных расстройств у больных РА от наличия витамина D в сыворотке крови.

Материал и методы

Под наблюдением находились 88 женщин (средний возраст – 54,2±12,0 года, длительность заболевания – 9,0[3,5;16,0] лет) с достоверным диагнозом РА. Преобладали пациентки с умеренной активностью заболевания (68,2%), серопозитивные по антителам к циклическому цитрулли-

нированному пептиду (54,5%). Повышенные титры ревматоидного фактора выявлены у 36,4%. Для определения активности заболевания использовали индекс DAS28.

Основным методом оценки наличия депрессивных симптомов у больных РА являлся подсчет результатов заполнения опросника депрессивности Бека (BAI) с оценкой полученных результатов в баллах (≤ 9 – отсутствие депрессии, 10-15 – легкая депрессия, 16-19 – умеренная, 20-29 – выраженная, 30-63 – тяжёлая депрессия). Для определения уровня тревожности была использована шкала самооценки Spielberger (в адаптации Ю.Л.Ханина), позволяющая разграничивать тревожность как постоянную черту характера от тревоги как временного состояния. Кроме того, проводили оценку уровня тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) с интерпретацией результатов в соответствии с оригинальной версией: субклиническая тревога/депрессия – суммарный показатель от 8 до 10 баллов; клинически выраженная тревога/депрессия – суммарный показатель > 10 баллов [14].

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови больных РА измеряли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы «25-ОН-Vitamin D Total» (EIA-5396; DRG, Германия) и выражали в нмоль/л: <25 нмоль/л – дефицит, 25-74 – недостаточность, 75-250 – достаточный уровень. Комплекс дополнительных лабораторных исследований включал определение уровня паратгормона, креатинина, кальция, фосфора крови и магния (для исключения состояний, связанных с патологией почек и дефицитом магния).

Для статистического анализа использовали программу «STATISTICA 6.0 for Windows» с предварительным анализом на нормальность распределения количественных признаков: для величин с нормальным распределением показатели представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD); для величин, закон распределения которых отличался от нормального, – медиана и интерквантильный интервал (Me [P25:P75]).

Результаты/обсуждение

Результаты психологического исследования с помощью шкалы Бека позволили определить наличие депрессии у 66% больных РА (рис. 1).

Рисунок 1. Распространенность депрессии у больных РА (шкала BAI)

При использовании шкалы HADS тревожно-депрессивные расстройства у больных РА были выявлены у 36 больных (45,6%) (в 27,3% случаев определялась субклинически выраженная депрессия, в 10,2% случаях – клинически выраженная депрессия; в 21,6% случаев – субклинически выраженная тревога, в 7,9% случаев – клинически выраженная тревога), что подтверждает данные о высокой распространенности депрессивной и тревожной симптоматики среди больных РА.

Рисунок 2. Распространенность тревожных расстройств у больных РА (шкала Spielberger-Ханина); по оси X – количество пациентов, в %; по оси Y – степень выраженности тревожности

Уровень тревожности может рассматриваться и как эмоциональная нестабильность, и как самостоятельная черта. Тревожность сопряжена с возбуждением нервной системы, что проявляется в изменении физиологического состояния и оценки ситуации как угрожающей [4].

Результаты нашего исследования демонстрируют преобладание пациентов со средним уровнем как реактивной, так и личностной тревожности (рис. 2), причем очень низкий, низкий и высокий уровни тревожности больше реализовывались за счет личностного компонента. Преобладание личностной тревожности по сравнению с реактивной тревожностью у больных РА можно объяснить как неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией и отчетливым ощущением психологического дискомфорта, так и тревожной оценкой перспективы, что характерно для пациентов с данной патологией.

Не было обнаружено статистически значимых корреляционных связей между «тревожностью» и «депрессией» (при исследовании различных шкал), что вписывается в концепцию «различия данных феноменов» [6]. Однако снижение уровня депрессии в группах со средней и низкой тревожностью, описанное Корниенко Д.С. и соавт., позволяет полагать наличие определенных связей между «тревожностью» и «депрессией» [3].

Среднее значение показателей 25(ОН)D у больных РА, включенных в исследование, составило $50,04 \pm 17,49$ нмоль/л, причем у подавляющего большинства пациентов (89,8%) наблюдался недостаточный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. Примерно у равного количества больных РА был установлен как достаточный уровень (4,5%), так и дефицит витамина D (5,7%).

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови больных РА не отличался от показателей в группах больных с различной степенью выраженности тревожных расстройств ($p > 0,05$). Была обнаружена тенденция к снижению уровня 25(ОН)D при сравнении групп пациентов со средней и очень низкой реактивной тревожностью ($p = 0,604$), групп пациентов с высокой и низкой личностной тревожностью ($p = 0,748$).

У больных РА с отсутствием признаков депрессии уровень 25(ОН)D показывал максимальные значения (табл.2) и достоверно (Mann-Whitney U Test) отличался от показателей в группах больных с выраженной ($Z = 2,20$, $p = 0,028$) и тяжелой депрессией ($Z = 3,49$, $p < 0,001$); но не было вы-

явлено различий с группами пациентов с легкой и умеренной депрессией ($p>0,05$). Достоверные различия в содержании 25(ОН)D были обнаружены также у пациентов с легкой и тяжелой ($Z=3,02$, $p=0,003$), умеренной и тяжелой ($Z=2,42$, $p=0,02$) депрессией.

Таблица 2

Показатели 25(ОН)D в зависимости от выраженности депрессии у больных РА

Показатели	Степень выраженности депрессии				
	Отсутствие депрессии (n=30)	Легкая депрессия (n=23)	Умеренная депрессия (n=17)	Выраженная депрессия (n=10)	Тяжелая депрессия (n=8)
25(ОН)D (нмоль/л)	58,26 ± 20,30	49,76 ± 12,18	48,73 ± 15,24	43,40 ± 12,52	31,13 ± 11,39

Между уровнем 25(ОН)D и выраженностью депрессии была установлена (коэффициент корреляции Спирмена) отрицательная корреляционная связь средней силы ($r= -0,38$, $n=88$, $p<0,05$). Также выявлена положительная связь 25(ОН)D с уровнями СОЭ ($r= 0,29$, $n=73$, $p<0,05$) и кальция в крови ($r= 0,37$, $n=81$, $p<0,05$). Отрицательная корреляционная связь слабой силы отмечена между уровнем депрессии и уровнем образования ($r= -0,21$, $n=88$, $p<0,05$), содержанием глюкозы в крови ($r= -0,215$, $n=87$, $p<0,05$), а положительная корреляционная связь – с патологическими изменениями в щитовидной железе ($r= 0,21$, $n=88$, $p<0,05$), приемом кортикостероидных гормонов ($r= 0,22$, $n=88$, $p<0,05$) и их дозой ($r= 0,26$, $n=80$, $p<0,05$), а также количеством болезненных суставов ($r= 0,25$, $n=88$, $p<0,05$) у больных РА.

В повседневной клинической практике крайне важно своевременно диагностировать у больных РА как недостаточность витамина D и связанные с ней остеопоротические и анальгетические проявления [2], так и развитие депрессивных расстройств, ведь боль и депрессия взаимно усугубляют друг друга. Вероятно, витамин D опосредовано участвует и в воспалительных процессах в суставе, и в центральной сенсibilизации, которая

провоцирует хроническую боль и психологические расстройства у пациентов с РА [7].

Витамин D оказывает нейропротекторное действие на функцию мозга. Дефицит витамина D также приводит к нарушению нейрональной регуляции кальция и нейромедиаторов, снижая антиоксидантную активность и оказывая негативное влияние на некоторые нейротрофические факторы и процесс иммуномодуляции [15]. Появляется все больше данных о влиянии дефицита витамина D как фактора, способствующего развитию различных центральных или периферических неврологических заболеваний, особенно подчеркивается роль витамина D как защитного и/или прогностического фактора в возникновении и развитии таких неврологических состояний [8, 10].

Снижение качества жизни и развитие депрессии ассоциируются с низким уровнем витамина D у 56,3% в общей популяции [13], а недостаток витамина D связан с мышечно-скелетными болями у 83,8% пациентов с депрессией и тревогой, причем медикаментозная терапия, направленная на коррекцию недостаточности 25(OH)D, способна значительно улучшить физическое и психическое состояние таких пациентов [5]. Добавление витамина D к основной терапии хорошо переносится больными РА и может улучшить психологические показатели через регуляцию синтеза нейромедиаторов, нейрональную кальциевую регуляцию, иммуномодуляцию, повышение фактора роста нервов и антиоксидантные свойства, за счет уменьшения выраженности депрессии [9].

Выводы/заключение

При проведении индивидуальной оценки и выборе тактики лечения пациентов с РА следует обращать особое внимание на улучшение метаболических и психологических параметров, так как восстановление нормального уровня 25(OH)D способно положительно влиять на уменьшение выраженности депрессии и болевого синдрома.

Список литературы

1. Александров А.В., Ненашева Н.В., Дегтярев В.К., Александрова Н.В., Мозговая Е.Э., Александров В.А., Никитин М.В. Динамика отдельных параметров психологического статуса больных ревматоидным артритом и

остеоартрозом под влиянием общей магнитотерапии // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25595> (дата обращения: 16.04.2019).

2. Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) // РМЖ. – 2017. – №1. – С. 53-56.

3. Корниенко Д.С., Козлов А.И., Отавина М.Л. Характеристики психологического благополучия, депрессии и гормональной стрессовой реакции в связи с уровнем тревожности // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9733> (дата обращения: 08.06.2019).

4. Либин А.В. Дифференциальная психология: на пересечении европейских, российских и американских традиций. – 2-е изд. – М.: Смысл; PerSe, 2000.

5. Abdul-Razzak K.K., Almanasrah S.O., Obeidat B.A. Vitamin D is a potential antidepressant in psychiatric outpatients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018 Dec;56(12):585-596. doi: 10.5414/CP203309.

6. Endler N.S., Cox B.J., Parker J. A., Bagby M.R. Self-Reports of Depression and State-Trait Anxiety: Evidence for Differential Assessment // *Journal of Personality and Social Psychology.* – 1992. – Vol. 63, No. 5. – P. 832-838.

7. Harth M., Nielson W.R. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Jan 23. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675.

8. Máčová L., Bičíková M., Ostatníková D., Hill M., Stárka L. Vitamin D, Neurosteroids and Autism // *Physiol. Res.*, 2017; 66 (Suppl. 3): S333-S340.

9. Marsh W.K., Penny J.L., Rothschild A.J. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2017 Dec;95:48-53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.021.

10. Mpandzou G., Aït Ben Haddou E., Regragui W., Benomar A., Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review // *Rev Neurol (Paris).* 2016 Feb;172(2):109-22. doi: 10.1016/j.neurol.2015.11.005.

11. Pu D, Luo J, Wang Y. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin Rheumatol.* 2018 Jan;37(1):179-184. doi: 10.1007/s10067-017-3874-4.

12. Santos E.F., Duarte C.M., Ferreira R.O. Multifactorial explanatory model of depression in patients with rheumatoid arthritis: a structural equation approach. Clin Exp Rheumatol. 2018, Nov 12.
13. Srivastava S., Bhatia M.S., Gautam P. Hydroxyvitamin D levels, quality of life, and disability in long-standing patients of somatization. Ind Psychiatry J. 2018 Jan-Jun;27(1):87-91. doi: 10.4103/ipj.ipj_73_17. 25
14. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – №6. – P.361-370.
15. Zhang H.L., Wu J. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. Neurosci Bull. 2010;26(6):445-54.