



Оригинальная статья

# Возможности коррекции депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Болотова Е.В.<sup>1</sup> • Дудникова А.В.<sup>1</sup> • Трембач В.В.<sup>2</sup>

**Актуальность.** Применение препаратов витамина D в терапии депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) патофизиологически обосновано, однако не всегда осуществимо в клинической практике. Это может быть связано с отсутствием рекомендаций для данной группы больных, а также неадекватной выборкой пациентов, имеющих на момент начала исследования высокие значения уровня витамина D либо невыраженные нарушения психоэмоционального статуса.

**Цель** – оценить динамику психоэмоционального статуса больных ХОБЛ на фоне поддержания витамина D на уровне более 34,3 нг/мл в течение года.

**Материал и методы.** В исследование включено 264 пациента с ХОБЛ (GOLD 2–4). Все пациенты были рандомизированно распределены в основную и контрольную группы (135 и 129 человек соответственно). Пациенты каждой группы, в свою очередь, были разделены

на 4 подгруппы в соответствии со значениями объема форсированного выдоха за 1 секунду и уровнем витамина D. Всем больным был назначен препарат неактивного витамина D (колекальциферол): в основной группе – по схеме, обеспечивающей поддержание значения микронутриента более целевого показателя в течение 12 месяцев, в контрольной – по стандартной схеме коррекции дефицита витамина D. Симптомы депрессии оценивали с помощью гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale-15, GDS-15) в начале исследования и после его окончания.

**Результаты.** Через 12 месяцев на фоне лечения витамином D в основной группе выявлено статистически значимое снижение частоты тяжелой депрессии (14,8 и 6,7%,  $\chi^2=4,67$ ,  $p=0,04$ ) и увеличение доли пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом (28,2 и 49,6%,  $\chi^2=13,11$ ,  $p=0,03$ ). Кроме того, зафиксированы значимые различия в отношении показателя частоты тяжелой депрессии в основной

и контрольной группах через 12 месяцев после лечения: 6,7 и 14,7% соответственно ( $\chi^2=4,52$ ,  $p=0,02$ ).

**Заключение.** Поддержание уровня витамина D более 34,3 нг/мл у пациентов с ХОБЛ в течение 12 месяцев позволяет уменьшить долю больных с тяжелой депрессией.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, депрессивные расстройства, витамин D, кардиоваскулярные нарушения

**Для цитирования:** Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Трембач ВВ. Возможности коррекции депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):299–306. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-063.

Поступила 12.12.2019; доработана 18.11.2020; принята к публикации 24.11.2020; опубликована онлайн 03.12.2020

Депрессивные расстройства представляют собой одно из важнейших коморбидных заболеваний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Систематический обзор показал, что пациенты с ХОБЛ совершают самоубийства в 1,9 раза чаще, чем люди без этого заболевания [1]. Взаимосвязь ХОБЛ и депрессивных расстройств считают двунаправленной: тяжелое течение ХОБЛ предрасполагает пациента к нарушению психоэмоционального статуса, а тяжелое депрессивное состояние увеличивает риск развития неблагоприятных исходов при ХОБЛ [2]. Таким образом, сформировавшийся «порочный круг» требует одновременного воздействия на оба механизма.

В литературе положительное влияние коррекции дефицита витамина D при ХОБЛ широко

обсуждается и, наряду с патофизиологической основой, чаще всего находит клиническое подтверждение [3, 4]. Мнения авторов относительно терапии депрессивных состояний расходятся [5, 6]. При этом такие аспекты, как наличие рецепторов к витамину D в головном мозге и выявление его способности синтезировать 1-альфа-гидроксилазу, участвующую в финальном превращении неактивного витамина D в активную фракцию, а также участие в регуляции синтеза NO-синтазы в спинном и головном мозге, ацетилхолина и дофамина, подтверждают обоснованность научного поиска [7, 8]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что прием витамина D может быть эффективным вспомогательным средством для лечения тяжелой депрессии. Однако возможные антидепрессивные



**Болотова Елена**

**Валентиновна** – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

**Дудникова Анна**

**Валерьевна** – канд. мед. наук, врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения Клиники<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>  
✉ 350010, г. Краснодар, ул. Зиповская, 4/1, Российская Федерация. Тел.: +7 (918) 471 21 22. E-mail: [avdudnikova@yandex.ru](mailto:avdudnikova@yandex.ru)

**Трембач Валерия**

**Валерьевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог эндокринологического отделения<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1463-2610>. Тел.: +7 (918) 471 21 22. E-mail: [rahill\\_de\\_novo@mail.ru](mailto:rahill_de_novo@mail.ru)

эффекты витамина D у больных ХОБЛ остаются недостаточно изученными.

Цель – оценить динамику психоэмоционального статуса больных ХОБЛ на фоне поддержания витамина D на уровне более 34,3 нг/мл в течение года.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** В исследование включено 264 пациента с ХОБЛ (GOLD 2–4). Все пациенты были рандомизированы на основную группу, состоящую из 135 человек, и контрольную группу, включавшую 129 человек. Пациенты каждой группы, в свою очередь, были разделены на 4 подгруппы в соответствии со значениями объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и уровнем витамина D. Всем пациентам был назначен препарат неактивного витамина D (колекальциферол). В основной группе контроль уровней витамина D, ионизированного кальция, фосфора крови, паратиреоидного гормона (ПТГ) проводили 1 раз в 12 недель до 12-го месяца исследования. В группе контроля исследование уровня 25(ОН)D проводили на этапе включения в исследование и через 12 месяцев. Психоэмоциональный статус пациентов основной и контрольной групп также оценивали на этапе включения в исследование и через 12 месяцев.

**Критерии соответствия.** Критериями включения были наличие документированного диагноза ХОБЛ и подписанное информированное согласие пациента. Критериями не включения послужили документированный диагноз ХОБЛ легкого течения (GOLD 1), острые инфекционные заболевания, активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, эпизод нарушения мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA), аутоиммунные заболевания почек, онкологические заболевания; любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; отказ от участия в исследовании. К критериям исключения были причислены прием препаратов, влияющих на уровень витамина D (противосудорожные, антиретровирусные, противогрибковые, холестирамин, системные глюкокортикостероиды); прием препаратов кальция и витамина D, перенесенное оперативное лечение на околощитовидных железах, заболевания паращитовидных желез.

**Условия проведения.** В исследование включены пациенты, получавшие плановое лечение ХОБЛ в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара.

**Продолжительность исследования:** с 2017 по 2019 г. Включение в исследование составило 4 месяца, проведение исследования – 12 месяцев.

**Описание медицинского вмешательства.** На этапе включения в исследование всем пациентам был назначен препарат неактивного витамина D (колекальциферол) в дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ) [9]. В предыдущем исследовании мы выявили точку отсечения уровня витамина D, соответствующую минимальному кардиоваскулярному риску у пациентов с ХОБЛ в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) 1–2-й стадии, определенную как значение 25(ОН)D более 34,3 нг/мл [10]. Расчет времени приема насыщающей дозы препарата (7000 МЕ) в основной группе проводили по разработанному нами калькулятору с учетом факторов риска снижения уровня витамина D [11]. Далее пациенты основной группы были переведены на прием поддерживающей дозы препарата (2000 МЕ). На 48-й неделе приема поддерживающей дозы витамина D в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3, 4) и исходным дефицитом витамина D, ввиду снижения уровня витамина D ниже целевых значений, проведен повторный расчет времени приема насыщающей дозы посредством разработанного нами калькулятора [11]. Целью проводимой в основной группе терапии стало достижение и поддержание уровня витамина D выше 34,3 нг/мл в течение 12 месяцев. Пациенты контрольной группы получали терапию препаратами неактивного витамина D в соответствии с рекомендациями РАЭ [9].

**Основной исход исследования.** Симптомы депрессии оценивали с помощью гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale-15, GDS-15).

**Дополнительные исходы исследования.** К дополнительным результатам исследования отнесено изменение уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ПТГ крови. Кроме того, выполняли оценку функции почек пациентов с ХОБЛ на фоне проводимой терапии, а именно контроль значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии, на этапе включения в исследование и через 12 месяцев.

**Анализ в подгруппах.** На этапе включения в исследование всем пациентам проводили спирометрию с распределением в подгруппу ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50%

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2, Российская Федерация



или  $ОФВ_1 < 50\%$ . Далее в каждой из подгрупп выполняли контроль уровня витамина D, на основании результатов причисляли пациента к группе дефицита ( $< 20$  нг/мл) либо недостаточности (20–30 нг/мл) витамина D.

**Методы регистрации исходов.** Используемая для оценки психоэмоционального статуса шкала GDS-15 включает в себя 15 вопросов. Нормальными считали показатели от 0 до 4 баллов, сумму баллов от 5 до 7 определяли как легкую депрессию, от 8 до 11 – как умеренную, от 12 до 15 – как тяжелую [12]. С целью оценки функционального состояния почек всем пациентам проводили расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ для европеоидной расы (KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), НОНР (Научное общество нефрологов России)). Стратификацию ХБП по степени снижения СКФ проводили по классификации KDIGO (2013) и НОНР (2012) [13]. Альбуминурию исследовали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе для клинической химии OLYMPUSAU 640с с использованием реагентов производства Beckman Coulter (США) и BioSystems (Испания) [14]. Стратификацию степени альбуминурии проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2013), НОНР (2012). Исследование содержания сывороточного витамина 25(ОН)D и уровня ПТГ выполняли с помощью коммерческих наборов для проведения иммуноферментного анализа фирмы «БиоХимМак» (Россия), производство DIAsource (Бельгия). Градация по степени снижения уровня витамина D проводилась согласно клиническим рекомендациям РАЭ 2014 г. Исследование уровня 25(ОН)D проводили после трехдневной отмены приема препарата.

**Этическая экспертиза.** До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 39 от 15.12.2015). Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013, пакета прикладных программ MedCalc для Windows (версия 17.4, Бельгия). Количественные переменные представлены

в виде медианы и интерквартильных интервалов (Ме (25–75-й перцентили)), качественные признаки – в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Различия между группами определяли с использованием критерия Манна – Уитни для непараметрического распределения, критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера – для качественных показателей. Применяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений для параметрических данных и критерий Краскела – Уоллиса для непараметрических. Корреляционные связи изучали с помощью рангового метода Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Объекты (участники) исследования

В основную группу вошли 135 больных ХОБЛ 2–4-й степени тяжести (мужчины, средний возраст –  $72,2 \pm 3,8$  года, средний стаж болезни –  $23,1 \pm 3,4$  года). ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) диагностирована у 70 (51,8%) пациентов, тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3, 4) – у 65 (48,2%) пациентов.

Больные были разделены на 4 подгруппы в соответствии со значениями  $ОФВ_1$  и уровнем витамина D: 1-я подгруппа включала 36 пациентов с  $ОФВ_1 \geq 50\%$  и уровнем витамина D  $\geq 20$  нг/мл, 2-я – 32 пациента с  $ОФВ_1 \geq 50\%$  и уровнем витамина D  $< 20$  нг/мл, 3-я – 28 пациентов с  $ОФВ_1 < 50\%$  и уровнем витамина D  $\geq 20$  нг/мл, 4-я – 33 пациента с  $ОФВ_1 < 50\%$  и уровнем витамина D  $< 20$  нг/мл.

Группу контроля составили 129 пациентов мужского пола, из которых ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) диагностирована у 68 (52,7%), тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3, 4) – у 61 (47,2%). Пациенты группы контроля также были разделены на 4 подгруппы в соответствии со значениями  $ОФВ_1$  и уровнем витамина D: 1-я подгруппа включала 36 пациентов с  $ОФВ_1 \geq 50\%$  и уровнем витамина D  $\geq 20$  нг/мл, 2-я – 32 пациента с  $ОФВ_1 \geq 50\%$  и уровнем витамина D  $< 20$  нг/мл, 3-я – 28 пациентов с  $ОФВ_1 < 50\%$  и уровнем витамина D  $\geq 20$  нг/мл, 4-я – 33 пациента с  $ОФВ_1 < 50\%$  и уровнем витамина D  $< 20$  нг/мл. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2.

Основные результаты исследования

На начальном этапе исследования показатели пациентов по степени выраженности депрессии в основной и контрольной группах были сопоставимы



(табл. 3). Нормальный психоэмоциональный статус диагностирован у 38 (28,2%) и 36 (27,9%), легкая депрессия – у 51 (37,8%) и 46 (35,7%), умеренная – у 26 (19,3%) и 25 (19,4%), тяжелая – у 20 (14,8%) и 22 (17,1%) пациентов основной и контрольной групп соответственно.

Положительные корреляции средней силы выявлены между суммой баллов по шкале GDS-15 и частотой обострений ХОБЛ в год как в основной, так и в контрольной группах ( $r_{осн}=0,59$ ,  $p=0,022$ / $r_{контр}=0,62$ ,  $p=0,031$ ), между выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ и суммой баллов по шкале GDS-15 ( $r_{осн}=0,66$ ,  $p=0,031$ / $r_{контр}=0,65$ ,  $p=0,022$ ).

Через 12 месяцев на фоне лечения витамином D в основной группе выявлено статистически значимое снижение частоты тяжелой депрессии (14,8 против 6,7% в контрольной группе,  $\chi^2=4,67$ ,  $p=0,04$ ) и увеличение доли пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом (28,2 против 49,6%,  $\chi^2=13,11$ ,  $p=0,03$ ). Кроме того, зарегистрированы значимые различия между частотой

тяжелой депрессии в основной и контрольной группах через 12 месяцев после лечения: 6,7 против 14,7% ( $\chi^2=4,52$ ,  $p=0,02$ ).

Дополнительные результаты исследования

На фоне лечения произошло увеличение уровня кальция сыворотки крови, тогда как уровень щелочной фосфатазы снизились (средняя разница в группах до и после лечения составила 0,69 мг/дл (95% доверительный интервал (ДИ) 0,31–1,06;  $p=0,001$ ) и -20,25 Е/л (95% ДИ -35,14 – -5,38;  $p=0,005$ ) для сывороточного кальция и щелочной фосфатазы соответственно). Уровень сывороточного фосфора в крови статистически значимо не изменился ни в одной группе ( $p>0,5$ ). Следует также отметить улучшение функции почек, определяемое на основании повышения СКФ у 58 (42,9%) пациентов. На фоне приема витамина D частота протеинурии у пациентов с ХОБЛ статистически значимо не изменилась (80/73,3%;  $p=0,71$ ), при этом у 16 (24,1%) пациентов уменьшилась степень тяжести альбуминурии с А3 до А2.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы (n = 135)

| Показатель, Ме (Q1–Q3)          | Первая подгруппа (n = 36) | Вторая подгруппа (n = 34) | Третья подгруппа (n = 31) | Четвертая подгруппа (n = 34) | Значение p  |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|---|
| ОФВ <sub>1</sub> , %            | 72 (62–77)                | 52 (51–56)                | 46 (32–48)                | 40 (38–47)                   | $p_{1-2}=0,005$<br>$p_{2-3}=0,001$                    |
| Обострения ХОБЛ, количество/год | 1 (0–1)                   | 1 (1–2)                   | 2 (1–3)                   | 3 (2–4)                      | $p_{1-2}=0,01$<br>$p_{2-3}=0,02$<br>$p_{3-4}=0,001$   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 29,3 (27,1–37,5)          | 26,3 (25,4–28,6)          | 24,5 (21,5–27,1)          | 21,6 (20,9–26,8)             | $p_{2-3}=0,03$<br>$p_{3-4}=0,03$                      |
| ИКЧ, пачка/лет                  | 10 (5–23)                 | 18 (11–27)                | 30 (18–38)                | 34 (21–38)                   | $p_{2-3}=0,007$                                       |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 76 (69–78)                | 72 (62–76)                | 69 (63–75)                | 62 (60–73)                   | $p_{2-3}=0,03$<br>$p_{3-4}=0,02$                      |
| Витамин D, нг/мл                | 25 (20–26)                | 13 (9–18)                 | 24 (22–25)                | 11 (5–14)                    | $p_{1-2}=0,001$<br>$p_{3-4}=0,001$                    |
| Кальций общий, ммоль/л          | 2,38 (2,34–2,46)          | 2,4 (2,39–2,51)           | 2,37 (2,36–2,41)          | 2,41 (2,4–2,45)              | Нд  |
| Кальций ионизированный, ммоль/л | 1,21 (1,18–1,25)          | 1,19 (1,17–1,23)          | 1,2 (1,19–1,21)           | 1,22 (1,17–1,26)             | Нд  |
| ПТГ, пг/мл                      | 65 (64–68)                | 69 (68–70)                | 62 (55–67)                | 76 (68–79)                   | $p_{1-2}=0,01$<br>$p_{2-4}=0,001$<br>$p_{3-4}=0,001$  |
| САТ                             | 19 (16–22)                | 22 (18–27)                | 24 (22–29)                | 28 (24–34)                   | $p_{2-4}=0,001$<br>$p_{3-4}=0,024$                    |
| mMRC                            | 2 (0–2)                   | 2 (1–2)                   | 2 (2–3)                   | 3 (2–4)                      | $p_{1-2}=0,031$<br>$p_{2-4}=0,001$<br>$p_{3-4}=0,039$ |

CAT – Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test (Оценочный тест по ХОБЛ), mMRS – modified Medical Research Council (Шкала оценки степени одышки), ИКЧ – индекс курящего человека, ИМТ – индекс массы тела, нд – недостоверно, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПТГ – паратиреоидный гормон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких



| Показатель, Ме (Q1–Q3)          | Первая подгруппа (n = 36) | Вторая подгруппа (n = 32) | Третья подгруппа (n = 28) | Четвертая подгруппа (n = 33) | Значение p   |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|--|
| ОФВ <sub>1</sub> , %            | 74 (67–76)                | 53 (49–59)                | 44 (31–47)                | 37 (35–49)                   | p <sub>1-2</sub> = 0,009<br>p <sub>2-3</sub> = 0,015                             |
| Обострения ХОБЛ, количество/год | 1 (0–1)                   | 1 (1–2)                   | 2 (1–3)                   | 3 (2–4)                      | p <sub>1-2</sub> = 0,034<br>p <sub>2-3</sub> = 0,031<br>p <sub>3-4</sub> = 0,003 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 31,2 (24,9–35,1)          | 27,2 (24,3–29,7)          | 23,7 (21,8–28,2)          | 20,6 (19,8–25,8)             | p <sub>2-3</sub> = 0,027<br>p <sub>3-4</sub> = 0,042                             |
| ИКЧ, пачка/лет                  | 12 (5–27)                 | 20 (10–25)                | 32 (18–34)                | 36 (19–39)                   | p <sub>2-3</sub> = 0,001   |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 77 (67–81)                | 71 (60–74)                | 69 (60–72)                | 64 (60–78)                   | p <sub>3-4</sub> = 0,009   |
| Витамин D, нг/мл                | 23 (20–25)                | 12 (8–19)                 | 25 (21–27)                | 12 (6–15)                    | p <sub>1-2</sub> = 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,001                             |
| Кальций общий, ммоль/л          | 2,37 (2,30–2,45)          | 2,38 (2,36–2,49)          | 2,36 (2,35–2,41)          | 2,36 (2,30–2,45)             | Нд   |
| Кальций ионизированный, ммоль/л | 1,20 (1,17–1,25)          | 1,19 (1,15–1,24)          | 1,21 (1,19–1,22)          | 1,22 (1,16–1,26)             | Нд   |
| ПТГ, пг/мл                      | 65 (63–68)                | 69 (68–71)                | 63 (57–68)                | 74 (68–79)                   | p <sub>1-2</sub> = 0,029<br>p <sub>2-4</sub> = 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,001 |
| CAT                             | 19 (15–23)                | 21 (15–26)                | 23 (22–29)                | 28 (26–32)                   | p <sub>2-4</sub> = 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,034                             |
| mMRC                            | 2 (0–2)                   | 2 (1–2)                   | 2 (2–3)                   | 3 (2–4)                      | p <sub>1-2</sub> = 0,024<br>p <sub>2-4</sub> = 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,042 |

**Таблица 2.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов контрольной группы (n = 129)

CAT – Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test (Оценочный тест по ХОБЛ), mMRS – modified Medical Research Council (Шкала оценки степени одышки), ИКЧ – индекс курящего человека, ИМТ – индекс массы тела, нд – недостоверно, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПТГ – паратиреоидный гормон, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## Нежелательные явления

Нежелательных эффектов терапии в ходе исследования отмечено не было.

## Обсуждение

В нашей работе мы показали: поддержание значений уровня витамина D более 34,3 нг/мл в течение года у больных ХОБЛ позволяет улучшить их психоэмоциональный статус, что, в свою очередь, может опосредовать улучшение течения основного заболевания и повышение качества жизни пациентов.

Частота депрессивных расстройств в нашем исследовании составила 72%, что в целом соотносится с данными литературы, демонстрирующими, однако, достаточно большой разброс значений (6–80%), что может быть обусловлено как различными методами оценки наличия и тяжести данного состояния, так и высокой дисперсией обследуемых когорт пациентов. Тенденция к гиподиагностике депрессивных расстройств, отмечаемая рядом авторов, объясняется отсутствием систематического скрининга на амбулаторном этапе, сопряженным

с низкой информированностью пациентов и врачей, воспринимающих депрессивную симптоматику как «нормальное» течение ХОБЛ, и повышенной изоляцией пациентов как вследствие тяжести течения заболевания, так и в результате прогрессирования когнитивных нарушений.

В нашем исследовании выявлены отрицательные корреляции суммы баллов по шкале GDS-15 с детерминантами тяжести течения ХОБЛ (частотой обострений ХОБЛ, суммой баллов по шкале CAT) в различных подгруппах, что соотносится с данными метаанализа D.L. Matte и соавт., где отмечено повышение тяжести депрессивных расстройств по мере ухудшения течения основного заболевания [15]. В другом метаанализе, проведенном U. Gowda и соавт., обсуждалось влияние терапии витамином D на динамику депрессивных расстройств у больных ХОБЛ, однако однозначного заключения получено не было ввиду большой разнородности обследуемых групп, стартовых уровней витамина D, длительности терапии и режимов дозирования, на что указывают сами авторы [16]. Вместе с тем

**Таблица 3.** Динамика выраженности депрессивной симптоматики на фоне терапии витамином D (n = 264)

|                            | Тяжесть депрессии, баллы | Количество пациентов, абс. (%) |                  |                              |                  | Значение $\chi^2$ |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|-------------------|
|                            |                          | основная группа (n = 135)      |                  | контрольная группа (n = 129) |                  |                   |
|                            |                          | на этапе включения             | через 12 месяцев | на этапе включения           | через 12 месяцев |                   |
| 0–4 (нормальный уровень)   | 38 (28,2)*               | 67 (49,6)                      | 36 (27,9)        | 45 (34,9)                    | 13,11*           |                   |
| 5–7 (легкая депрессия)     | 51 (37,8)                | 36 (26,7)                      | 46 (35,7)        | 40 (31,0)                    | –                |                   |
| 8–11 (умеренная депрессия) | 26 (19,3)                | 23 (17,03)                     | 25 (19,4)        | 27 (20,9)                    | –                |                   |
| 12–15 (тяжелая депрессия)  | 20 (14,8)*               | 9 (6,7)**                      | 22 (17,1)        | 19 (14,7)                    | 4,67*<br>4,52**  |                   |

\* Статистическая значимость различий в основной группе на этапе включения в исследование и через 12 месяцев

\*\* Статистическая значимость различий между основной и контрольной группами через 12 месяцев ( $p < 0,05$ )

при детальном рассмотрении когорты исследований в данном метаанализе, в которых препарат назначали сроком более 8 недель, оказалось, что в работе V. Yalamanchili и J.C. Gallagher был изначально низкий уровень депрессивных расстройств ( $4,8 \pm 4,6$  балла по шкале GDS-15) и достаточно высокий стартовый уровень витамина D ( $31,3 \pm 10,5$  нг/мл), что расходится с мнением ряда авторов об эффективности терапии витамином D умеренной и тяжелой депрессии [17]. В нашем исследовании отклик на терапию получен у пациентов с изначальным уровнем витамина D 18 (15–21) нг/мл, что подтверждает данную гипотезу. При этом значимой динамики у пациентов с тяжелой депрессией выявлено не было. Часть пациентов с умеренной депрессией перешла в категорию легкой депрессии, за счет чего уменьшилась доля пациентов с подобными изменениями в группе исследования и увеличилась доля пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом. Схожие результаты зафиксированы в исследовании N.M. Alavi и соавт. [8], при этом стартовый уровень витамина D составлял 21 нг/мл, что выше аналогичного показателя в нашем исследовании; этот факт может объяснить более значимое изменение когнитивного статуса, отмеченное в ходе нашей работы.

Важность полученного результата определяется тесной связью депрессивных расстройств и сердечно-сосудистой заболеваемости. Так, в метаанализе Y. Gan и соавт. описана взаимосвязь депрессивных расстройств с частотой ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [18]. В более позднем исследовании, оценивавшем частоту коронарных событий у женщин в течение 18 лет, депрессия также показала себя независимым предиктором развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Зафиксированное в нашем исследовании снижение уровня протеинурии согласуется

с данными зарубежных авторов. Так, прием колекальциферола оказывал значимое влияние на снижение альбуминурии при ХБП [19, 20]. В экспериментах витамин D снижал внутривисцеральное давление и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тем самым уменьшая повреждение почек, предупреждая развитие фиброза, апоптоза и воспаления [21]. Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали преимущество витамина D в снижении протеинурии [21, 22]. Увеличение СКФ у 42,9% больных ХОБЛ на фоне приема витамина D может быть обусловлено влиянием неактивного витамина D на проксимальные канальцы, а также его противовоспалительным, антифибротическим, иммуномодулирующим действием, отмеченным в экспериментальных и клинических исследованиях [21, 22].

## Заключение

Коррекция уровня витамина D представляется перспективным терапевтическим подходом, позволяющим помимо своего основного эффекта решать задачи, направленные на повышение качества жизни пациентов, что может способствовать улучшению течения основного заболевания. Вместе с тем остаются нерешенными вопросы индивидуализации схем введения препаратов для достижения и поддержания целевых значений уровня витамина D у пациентов с различной коморбидностью. Настоящая работа демонстрирует эффективность применения колекальциферола в отношении депрессии в группе пациентов с ХОБЛ, основанного на поддержании уровня витамина D выше целевых значений в течение 12 месяцев.

Таким образом, лечение депрессии следует рассматривать как возможный терапевтический подход к снижению риска развития кардиоваскулярных нарушений – одной из основных причин летальности пациентов с ХОБЛ. ☺



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена в рамках диссертационного исследования В.В. Трембач «Повышение эффективности коррекции кардиоваскулярных нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких на ранних стадиях хронической болезни почек» (руководитель – д.м.н., проф. Е.В. Болотова).

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Е.В. Болотова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.В. Дудникова – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста; В.В. Трембач – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Available from: <https://goldcopd.org/>.
- Lutsey PL, Chen N, Mirabelli MC, Lakshminarayan K, Knopman DS, Vossel KA, Gottesman RF, Mosley TH, Alonso A. Impaired Lung Function, Lung Disease, and Risk of Incident Dementia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1385–96. doi: 10.1164/rccm.201807-1220OC.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, Camargo CA, Griffiths CJ, Janssens W, Martineau AR. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337–45. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092.
- Sluyster JD, Camargo CA Jr, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Khaw KT, Thom SAM, Hametner B, Wassertheurer S, Parker KH, Hughes AD, Scragg R. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized Controlled Trial Substudy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006802. doi: 10.1161/JAHA.117.006802.
- Davison KM, Lung Y, Lin SL, Tong H, Kobayashi KM, Fuller-Thomson E. Depression in middle and older adulthood: the role of immigration, nutrition, and other determinants of health in the Canadian longitudinal study on aging. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):329. doi: 10.1186/s12888-019-2309-y.
- Yavuz YC, Biyik Z, Ozkul D, Abusoglu S, Eryavuz D, Dag M, Korez MK, Guney I, Altintepe L. Association of depressive symptoms with 25(OH) vitamin D in hemodialysis patients and effect of gender. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(1):63–72. doi: 10.1007/s10157-019-01794-7.
- Iyer AS, Bhatt SP, Garner JJ, Wells JM, Trevor JL, Patel NM, Kirkpatrick D, Williams JC, Dransfield MT. Depression Is Associated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):197–203. doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-439OC.
- Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2065–70. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.011.
- Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. [Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. Russian. doi: 10.14341/probl201662460-84.]
- Болотова ЕВ, Являнская ВВ, Дудникова АВ. Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. Кардиология. 2019;59(35):52–60. doi: 10.18087/cardio.2539. [Bolotova EV, Yavlyanskaya VV, Dudnikova AV. [Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2019;59(35):52–60. Russian. doi: 10.18087/cardio.2539.]
- Болотова ЕВ, Являнская ВВ, авторы, правообладатели. Система расчета времени достижения целевого уровня витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек. Свид. 2019612850 Рос. Федерация. Оpubl. 01.03.2019 [Bolotova EV, Yavlyanskaya VV, authors, rightholders. [System for calculating the time to reach the target level of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of renal dysfunction]. Russian Federation certificate 2019612850. 2019 Mar 1.]
- Malakouti SK, Fatollahi P, Mirabzadeh A, Salavati M, Zandi T. Reliability, validity and factor structure of the GDS-15 in Iranian elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(6):588–93. doi: 10.1002/gps.1533.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1). 150 p. Available from: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
- Инюткина НВ, Шатохина ИС. Определение протеинурии: какой метод выбрать? Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2015;(4):33–9. [Inyutkina NV, Shatokhina IS. [Determination of proteinuria: which method to choose?]. *Handbook of the head of the clinical diagnostic laboratory*]. 2015;(4):33–9. Russian.]
- Matte DL, Pizzichini MM, Hoepers AT, Diaz AP, Karloh M, Dias M, Pizzichini E. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med*. 2016;117:154–61. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.006.
- Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(3):421–9. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.017.
- Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms. *Menopause*. 2012;19(6):697–703. doi: 10.1097/gme.0b013e31823bce5c.
- Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y, Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. doi: 10.1186/s12888-014-0371-z.
- Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, Escudero R, Romero R, Pallardó LM. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial*



- Transplant. 2014;29(1):97–109. doi: 10.1093/ndt/gft360.
20. Krairitichai U, Mahannopkul R, Bunnag S. An open label, randomized controlled study of oral calcitriol for the treatment of proteinuria in patients with diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai.* 2012;95 Suppl 3:S41–7.
21. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(11):1863–71. doi: 10.1681/ASN.2013030203.
22. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, Kaski JC, Banerjee D. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One.* 2014;9(3):e91363. doi: 10.1371/journal.pone.0091363.

## The potential for correction of depressive disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.V. Bolotova<sup>1</sup> • A.V. Dudnikova<sup>1</sup> • V.V. Trembach<sup>2</sup>

**Background:** The use of vitamin D in the treatment of depressive disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is justified by its pathophysiology, but it is not always feasible in clinical practice. This may be related to the lack of guidelines for implementation for this patient group, as well as to the inadequate sample of patients with baseline high vitamin D levels or mild psychoemotional distress.

**Objective:** To assess the changes of psychoemotional status over time in COPD patients against the maintenance of vitamin D levels at > 34.3 ng/ml for one year.

**Materials and methods:** The study included 264 COPD patients randomized into the treatment and control groups (135 and 129 patients, respectively). The patients in both groups were divided into 4 subgroups according to their forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) values and vitamin D levels. All the patients were administered an inactive vitamin D (colecalciferol): in the main group, according to the scheme ensuring maintenance of the micronutrient value above the goal for 12 months, and in the control group according to the standard scheme of correction of vitamin D deficiency. Depression symptoms were assessed in Geriatric Depression Scale (GDS-15) at the beginning of the study and at its end.

**Results:** After 12 months of vitamin D treatment, the main group showed a statistically significant decrease in the rate of severe depression (14.8% vs 6.7%,  $\chi^2 = 4.67$ ,  $p = 0.04$ ) and an increase in the proportion of patients with normal psychoemotional status (28.2% vs 49.6%,  $\chi^2 = 13.11$ ,  $p = 0.03$ ). In addition, there was a significant difference between the rates of severe depression in the main and control groups after 12 months of treatment: 6.7% vs 14.7% ( $\chi^2 = 4.52$ ,  $p = 0.02$ ).

**Conclusion:** Maintenance of vitamin D levels above 34.3 ng/ml in COPD patients for 12 months reduces the proportion of patients with severe depression.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, depressive disorders, vitamin D, cardiovascular diseases

**For citation:** Bolotova EV, Dudnikova AV, Trembach VV. The potential for correction of depressive disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(5):299–306. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-063.

Received 12 December 2019; revised 18 November 2020; accepted 24 November 2020; published online 3 December 2020

### Funding

The study was performed as a part of the thesis by V.V. Trembach "Improvement of the efficacy of correction of cardiovascular abnormalities in the patients with chronic obstructive pulmonary disease at early stages of chronic kidney disease" (tutor, Professor E.V. Bolotova, MD, PhD).

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

E.V. Bolotova, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.V. Dudnikova, design of experimental part of the study, analysis of the results, text writing; V.V. Trembach, design of the project, recruitment of the patient groups, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text writing. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

**Elena V. Bolotova** – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

**Anna V. Dudnikova** – MD, PhD, Internist, Consultative-Diagnostic Department, Clinic<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>  
✉ 4/1 Zipovskaya ul., Krasnodar, 350010, Russian Federation. Tel.: +7 (918) 471 21 22.  
E-mail: [avdudnikova@yandex.ru](mailto:avdudnikova@yandex.ru)

**Valeria V. Trembach** – MD, PhD, Endocrinologist, Department of Endocrinology<sup>2</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1463-2610>. Tel.: +7 (918) 471 21 22.  
E-mail: [rahill\\_de\\_novo@mail.ru](mailto:rahill_de_novo@mail.ru)

<sup>1</sup> Kuban State Medical University; 4 Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2 Krasnykh partizan ul., Krasnodar, 350012, Russian Federation