

СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D С ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

^{1,2}Александров А.В., ²Хортиева С.С., ¹Александров В.А., ¹Александрова Н.В.,
¹Зборовская И.А.

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: imlab@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

Цель исследования – оценить влияние дефицита сывороточного витамина D на изменения психофизиологических показателей у больных ревматоидным артритом (РА). Пациентам с РА (88 женщин, средний возраст – 54,2±12,0 года, длительность заболевания – 9,0[3,5;16,0] лет) проведена оценка депрессивных симптомов (опросник Beck Depression Inventory), уровня реактивной и личностной тревожности (шкала Spielberger), уровня тревоги и депрессии по шкале Hospital Anxiety Depression Scale, функционального психоэмоционального состояния (тест «САН»: самочувствие, активность, настроение), усталости (по шкалам VAS и BRAF-NRS V2), а также уровня сывороточного витамина D (25(OH)D). У большинства пациентов (66%) отмечены депрессивные расстройства различной степени выраженности, преобладание личностной тревожности по сравнению с реактивной тревожностью, выраженная усталость и недостаточный (<30 нг/мл) уровень 25(OH)D в сыворотке крови (89,8%). Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем витамина D и выраженностью депрессии ($r=-0,53$, $n=88$, $p<0,001$) и усталости ($r=-0,21$, $n=64$, $p=0,04$). Уровень витамина D у больных РА с отсутствием депрессии достоверно превышал показатели в группах больных с выраженной ($p=0,028$) и тяжелой ($p<0,001$) депрессией. У пациентов с уровнем витамина D <30 нг/мл результаты теста «САН» показали достоверно более низкие показатели «Самочувствие», «Активность» и «Настроение» ($p=0,046$, $p=0,047$, $p=0,031$ соответственно), а исследование влияния недостаточности витамина D на усталость продемонстрировало противоречивые результаты: не было различий по шкалам VAS ($p=0,18$) и BRAF-NRS:преодоление ($p=0,09$), но отмечены достоверные изменения по шкалам BRAF-NRS:степень тяжести ($p=0,043$) и NRS-эффект ($p=0,041$). Витамин D опосредованно участвует в воспалительных процессах в суставах и в центральной сенсibilизации, его недостаток провоцирует хроническую боль и психологические расстройства при РА. Восстановление нормального уровня витамина D в сыворотке крови способно оказать положительное влияние на уменьшение выраженности депрессии и усталости у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, депрессия, тревожность, усталость, витамин D.

THE RELATION OF VITAMIN D DEFICIENCY TO PSYCHOPHYSIOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

^{1,2}Aleksandrov A.V., ²Hortieva S.S., ¹Aleksandrov V.A., ¹Aleksandrova N.V., ¹Zborovskaya I.A.

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru;

² Volgograd State Medical University, the Department of Hospital Therapy, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

The purpose of research - to evaluate the effect of serum vitamin D deficiency on the change of psycho-physiological parameters in patients with rheumatoid arthritis (RA). Patients with RA (88 women, mean age - 54.2 ± 12.0 years old, disease duration – 9.0 [3.5; 16.0] years) were assessed for depressive symptoms (Beck Depression Inventory questionnaire), the level of reactive and personal anxiety (Spielberger scale), the level of anxiety and depression on the Hospital Anxiety Depression Scale, functional psychoemotional state (WAM test: well-being, activity, mood), fatigue (on the VAS and BRAF-NRS V2 scales), and serum vitamin D levels (25(OH)D). The majority of patients (66%) had depressive disorders of varying severity, predominance of personal anxiety compared with reactive anxiety, severe fatigue, and insufficient (<30 ng / ml) level of 25(OH)D in serum (89.8%). A negative correlation was found between the level of vitamin D and the severity of depression ($r=-0.53$, $n=88$, $p<0.001$) and fatigue ($r=-0.21$, $n=64$, $p=0.04$). The level of vitamin D in RA patients with no depression was significantly higher than in the groups of patients with moderate ($p = 0.028$) and severe ($p <0.001$) depression. In patients with vitamin D level <30 ng / ml, the results of the WAM test showed significantly lower indicators of «well-being», «activity» and “mood” ($p=0.046$, $p=0.047$, $p=0.031$ respectively). The study of the effect of vitamin D deficiency on fatigue showed conflicting results: there was no difference in the VAS scale ($p=0.18$) and BRAF-NRS: overcoming ($p=0.09$), but there were found significant changes in the BRAF-NRS scale: severity ($p=0.043$) and NRS effect ($p=0.041$). Vitamin D is indirectly

involved in inflammatory processes in the joints and in central sensitization, provoking chronic pain and psychological disorders in RA. Restoration of the normal level of vitamin D in blood serum can have a positive effect on reducing the severity of depression and fatigue in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, depression, anxiety, fatigue, vitamin D.

Витамин D играет жизненно важную роль в формировании и поддержании крепких и здоровых костей, участвуя в регулировании уровня кальция и фосфора в организме. Однако благодаря новым данным о метаболических путях и рецепторно опосредованных механизмах иммунологического действия витамин D можно рассматривать уже как фактор обеспечения важнейших физиологических функций организма. Витамин D (общий) представлен в виде двух основных форм: витамин D₃ – холекальциферол и витамин D₂ – эргокальциферол. Количественная оценка витамина D проводится по содержанию в сыворотке крови его основного компонента с периодом полураспада до 3 недель – 25-гидрокси-витамин D (кальцидиол, 25(OH)D), отражающего суммарную концентрацию метаболитов 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃.

Витамин D может влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Ассоциации между витамином D и аутоиммунными заболеваниями были подтверждены при рассеянном склерозе и ревматоидном артрите (РА) [1]. Исходный уровень 25(OH)D может иметь потенциал в качестве предиктора тяжести раннего РА [2]. Связь дефицита витамина D с активностью патологического процесса при РА имеет противоречивые доказательства [3, 4]. Кроме того, витамин D может выступать в качестве показателя общего состояния здоровья, так как определена достоверная связь его дефицита не только с нарушениями метаболизма костной ткани и аутоиммунными нарушениями, но также с сердечно-сосудистыми, инфекционными, аллергическими заболеваниями и отдельными показателями психического здоровья.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе наиболее значимых для больных РА симптомов (боль, тревожность, депрессия, усталость, нарушения сна и когнитивный дефицит различной степени выраженности), имеют много общего и часто встречаются вместе, что затрудняет определение их взаимозависимости. У пациентов с РА наблюдаются высокая распространенность тревоги и депрессии [5, 6], определяемых во многом структурой личности и влиянием стрессовых факторов, а также связь данных показателей с низким уровнем сывороточного витамина D [7]. Витамин D оказывает модулирующее действие на клетки иммунной системы и может потенциально влиять на активность заболевания и, следовательно, на усталость, связанную с РА.

Цель исследования – оценить влияние дефицита сывороточного витамина D на изменения психофизиологических показателей у больных РА.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 88 женщин (средний возраст – $54,2 \pm 12,0$ года, длительность заболевания – $9,0[3,5;16,0]$ лет) с достоверным диагнозом РА, проходивших обследование в ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» в соответствии со стандартами, рекомендованными Ассоциацией ревматологов России. Большинство пациенток (86,4%) были старше 40 лет; индекс DAS28 ($M \pm m$) составил $3,52 \pm 1,14$ балла; преобладали лица с умеренной активностью заболевания (68,2%), серопозитивные как по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (54,5%), так и по ревматоидному фактору (36,4%). 76,1% пациенток на момент забора крови принимали нестероидные противовоспалительные препараты (ежедневно или более 3 раз в неделю), 64,8% – малые дозы (от 2,5 до 10 мг/сут) глюкокортикоидов и 60,2% – базисные противовоспалительные препараты.

Депрессивные симптомы у больных РА оценивались при подсчете результатов заполнения опросника депрессивности Бека (Beck Depression Inventory, BAI) с оценкой полученных результатов в баллах (≤ 9 – отсутствие депрессии, 10–15 – легкая депрессия, 16–19 – умеренная, 20–29 – выраженная, 30–63 – тяжелая депрессия). Для определения уровня тревожности была использована шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина – единственная методика, позволяющая дифференцированно измерять тревожность как личностное свойство и как состояние (адаптирована на русский язык Ю.Л. Ханиным в 1976 г.).

Кроме того, проводили оценку уровня тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) с интерпретацией результатов в соответствии с оригинальной версией (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983): субклиническая тревога/депрессия – суммарный показатель от 8 до 10 баллов; клинически выраженная тревога/депрессия – суммарный показатель > 10 баллов. Общая оценка варьируется от 0 до 42 баллов, более высокие оценки указывают на повышенный уровень симптомов.

Также при оценке психоэмоционального состояния больных РА использовали тест дифференцированной самооценки функционального состояния (САН: самочувствие, активность, настроение) (Курганский Н.А., Немчин Т.А., 1997 г.).

Для оценки общей усталости использовали визуальную аналоговую шкалу (VAS), рекомендованную OMERACT 8 (2006 г.) для включения в базовый набор при проведении исследований у пациентов с РА: расстояние в миллиметрах от 0 («Отсутствие усталости») до 100 мм («Максимальная усталость»). При значениях, указанных пациентом, от 0 до 49 мм усталость классифицировалась как низкая/умеренная, от 50 до 100 мм – как выраженная/тяжелая.

Также для оценки аспектов усталости была применена Британская шкала усталости при ревматоидном артрите – числовая шкала оценки (Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales, BRAF-NRS V2), состоящая из трех компонентов: степень тяжести усталости, эффект/влияние усталости на повседневную жизнь и преодоление трудностей (за последние 7 дней) [8].

Уровень сывороточного 25(OH)D определяли иммуноферментным методом (тест-система «25-OH-Vitamin D Total», DRG, Германия) и выражали в нг/мл (коэффициент пересчета в нмоль/л равен 2,5): дефицит витамина D диагностировали при показателях <10 нг/мл, недостаточность – в диапазоне 10–29 нг/мл, достаточный уровень – в диапазоне 30–100 нг/мл.

Для статистической обработки данных использовали программу «STATISTICA 10.0 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 интерквартильный интервал (Me [P25:P75]). Для определения межгрупповых различий использовались критерий Манна–Уитни (M-W U Test) и дисперсионный анализ. Оценка связи между количественными признаками осуществлялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона, между порядковыми признаками – с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

О выраженном переутомлении пациентов с РА, обратившихся за специализированной помощью, можно было судить по исходно низким значениям показателей «Самочувствие», «Активность» и «Настроение» (шкала САН). Также более чем у 75% обследованных больных была определена выраженная усталость: показатель общей усталости ($n=64$) по шкале VAS составил $71,3 \pm 8,56$ балла.

По результатам психологического обследования удалось установить наличие депрессии почти у 66% больных РА (по шкале Бека): легкая – 26,1%, умеренная – 19,3%, выраженная – 11,4%, тяжелая депрессия – 9,1%. Не было отмечено прямой связи между активностью РА и симптомами депрессии ($\beta=0,086$; $p=0,079$).

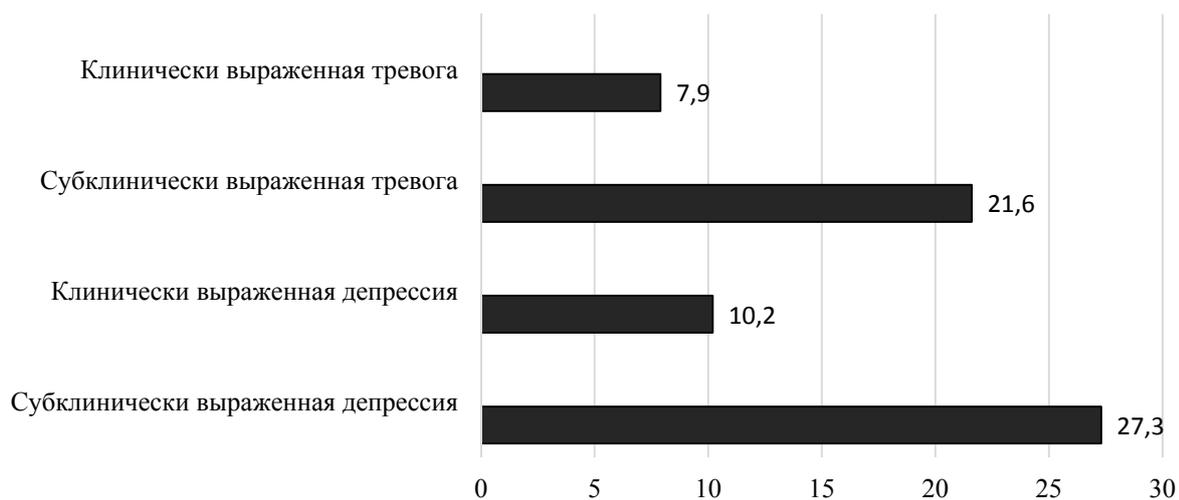


Рис. 1. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств у больных РА по шкале HADS (в %)

Данные о высокой распространенности тревожно-депрессивных расстройств у больных РА были подтверждены результатами, полученными при использовании шкалы HADS: депрессивная и тревожная симптоматика выявлена в 45,6% случаев (рис. 1).

При обработке результатов уровня тревожности по шкале самооценки Спилбергера–Ханина было отмечено преобладание больных 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 (включая неудовлетворенность актуальной жизненной ситуацией, тревожную оценку перспективы, психологический дискомфорт), что свойственно пациентам с РА.

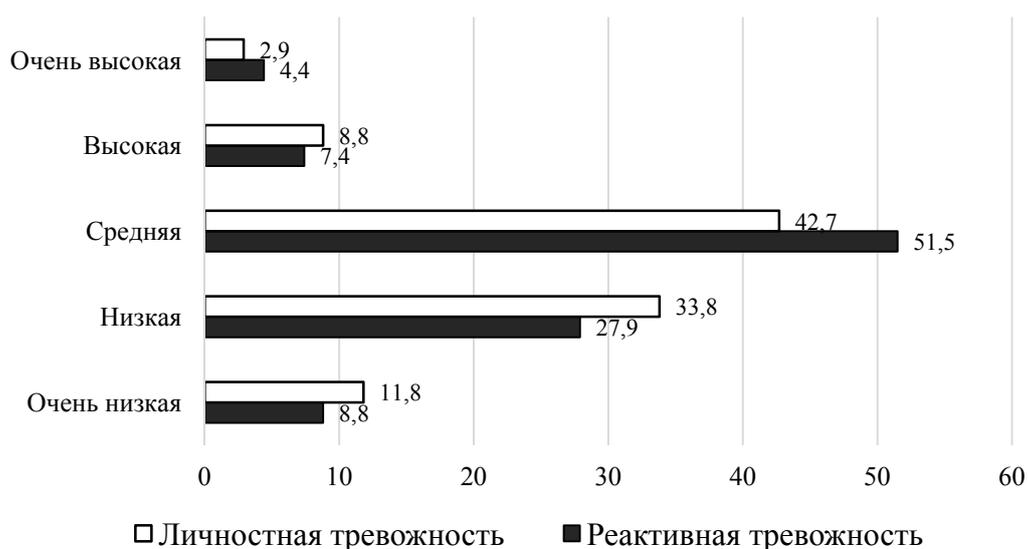


Рис. 2. Распространенность тревожных расстройств у больных РА по шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина (в %)

Уровень витамина D в сыворотке крови пациенток с РА составил 20,4[14,6;23,9] нг/мл: дефицит витамина D отмечен у 5,7%, недостаточный уровень – у 89,8%, достаточный уровень – у 4,5% больных РА. Корреляционный анализ показал значимую обратную связь между уровнем витамина D и DAS28 ($r=-0,283$, $p<0,001$), а также положительную связь с приемом глюкокортикоидов ($r=0,22$, $p<0,05$) и их дозой ($r=0,26$, $p<0,05$).

Не было выявлено корреляционных связей между содержанием сывороточного витамина D и уровнем тревожности как при использовании шкалы самооценки Спилбергера–Ханина ($p>0,1$), так и при подсчете по шкале HADS ($p>0,05$). Однако отмечена тенденция к снижению уровня витамина D в группе пациентов со средней реактивной тревожностью ($p=0,6$ по сравнению с пациентами в группе с очень низкой реактивной тревожностью) и в группе с высокой личностной тревожностью ($p=0,75$ по сравнению с пациентами в группе с низкой личностной тревожностью).

Корреляция между усталостью и сывороточными концентрациями витамина D была слабой, но статистически значимой ($r=-0,21$, $n=64$, $p=0,04$).

Между показателями сывороточного 25(OH)D и выраженностью депрессии была отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы ($r_s=-0,53$, $n=88$, $p<0,001$).

При отсутствии признаков депрессии (по шкале BAI) у больных РА уровень витамина D в сыворотке крови составил $23,3\pm 8,2$ нг/мл; отмечены достоверные различия данного показателя от показателей больных РА с выраженной ($17,4\pm 5,03$ нг/мл; M-W U Test, $Z=2,2$, $p=0,028$) и тяжелой депрессией ($12,5\pm 4,57$ нг/мл; M-W U Test, $Z=3,49$, $p<0,001$).

При сравнении группы больных РА, включающей пациентов с низким (недостаточным) уровнем витамина D (<30 нг/мл) (группа I), с остальными пациентами (уровень витамина D ≥ 30 нг/мл) (группа II), при обработке результатов теста «САН» были получены достоверно более низкие показатели «Самочувствие», «Активность» и «Настроение» ($p=0,046$, $p=0,047$, $p=0,031$ соответственно), свидетельствующие о выраженном переутомлении пациентов группы I (табл. 1).

Таблица 1

Психофизиологические показатели у больных РА, баллы (M±SD)

Показатели	Группа I (n=54)	Группа II (n=34)
САН: «Самочувствие»	40,34±4,62	42,63±5,93 *
САН: «Активность»	42,68±5,39	45,19±6,13 *
САН: «Настроение»	41,67±4,88	44,35±6,52 *
Усталость по VAS	72,9±6,97	70,6±8,73
BRAF-NRS: степень тяжести	5,83±1,08	5,36±0,99 *
BRAF-NRS: эффект	5,74±1,24	5,21±1,03 *
BRAF-NRS: преодоление	4,96±1,33	4,48±1,18

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны, $p<0,05$

Исследование влияния недостаточности витамина D на усталость показало противоречивые результаты (табл. 1): не было отмечено достоверных различий при использовании шкал VAS ($p=0,18$) и BRAF-NRS:преодоление ($p=0,09$), но отмечены достоверные изменения по шкалам опросника BRAF-NRS:степень тяжести ($p=0,043$) и NRS-эффект ($p=0,041$).

В единственном на данный момент исследовании [9], посвященном непосредственному изучению связей между утомляемостью и содержанием витамина D у пациентов с РА, не было представлено данных об ассоциации витамина D с усталостью ($r=-0,14$, 95%-ный ДИ от $-0,29$ до $0,03$, $n=169$, $p=0,08$). И, хотя данные норвежских авторов о содержании витамина D были получены с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (данный метод считается эталонным при измерении сывороточного 25(OH)D), но использование других критериев оценки усталости (опросник Чалдера), преобладание разнополюх пациентов с низкой активностью РА (69% с DAS28-CRP $<3,2$), различный уровень солнечной инсоляции в регионах проведения исследований затрудняют сравнение наших результатов.

Для своевременной диагностики депрессивных проявлений у пациентов с РА выявление дефицита сывороточного витамина D приобретает немаловажное значение, так как витамин D принимает (скорее всего опосредованно) участие как в воспалительных процессах, так и в центральной сенсibilизации, провоцирующих развитие хронических болевых и психологических расстройств у больных РА [10].

Установлена прямая зависимость между проявлениями когнитивной дисфункции и недостаточным уровнем витамина D, причем отмечается защитная роль данного витамина при развитии различных центральных и периферических неврологических заболеваний [11]. Доказано нейропротекторное действие витамина D на функцию мозга посредством ингибирования синтеза индуцибельной синтазы оксида азота и гамма-глутамил-транспептидазы – важного элемента в синтезе глутатиона (фактор антиоксидантной защиты нейронов). Кроме того, витамин D снижает уровень ионизированного кальция в клетках мозга и может действовать как нейротрофический фактор, участвуя в созревании и дифференцировке нервной ткани.

«Своевременное выявление дефицита витамина D и его коррекция ... минимизирует риск развития многих хронических заболеваний и соответственно затраты на их лечение» [12]. Добавление витамина D в схему лечения РА хорошо переносится пациентами и может улучшить их психологические показатели через регуляцию синтеза нейромедиаторов, нейрональную кальциевую регуляцию, иммуномодуляцию, повышение фактора роста нервов и антиоксидантные свойства за счет уменьшения выраженности депрессии [13].

Необходимо помнить, что, помимо успешной терапии, направленной на уменьшение воспалительных проявлений РА, у пациентов с сопутствующей депрессией и усталостью могут возникать болевые ощущения и без клинических признаков активности заболевания. Пациенты с РА должны регулярно обследоваться на наличие симптомов депрессии и усталости для своевременной коррекции терапевтического воздействия. Совокупность правильно подобранных психотерапевтических (групповая психотерапия, индивидуальные психотерапевтические программы, другие психологические вмешательства) и профилактических (здоровый образ жизни, режим отдыха и сна, исключение стрессов и др.) методов в дополнение к стандартному медикаментозному лечению приобретает огромное значение в борьбе с соматогенной депрессией [14, 15].

Заключение

Недостаток витамина D негативно воздействует на психофизиологические показатели пациентов с РА. Восстановление нормального уровня витамина D в сыворотке крови способно оказать положительное влияние на уменьшение выраженности депрессии и усталости у больных РА.

Список литературы

1. 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. Vol. 26(6). P. 445-454. DOI: 10.1007/s12264-010-0731-8.
2. Quintana-Duque M.A., Caminos J.E., Varela-Nariño A., Calvo-Paramo E., Yunis J.J., Iglesias-Gamarra A. The Role of 25-Hydroxyvitamin D as a Predictor of Clinical and Radiological Outcomes in Early Onset Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 23 (1). P. 33-39. DOI:10.1097/RHU.0000000000000477.
3. Lee Y.H., Bae S.C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016. Vol. 34 (5). P. 827-833.
4. Raczkiwicz A., Kisiel B., Kulig M., Tlustochowicz W. Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *J. Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 21 (3). P. 126–30. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000233.
5. Santos E.F., Duarte C.M., Ferreira R.O., Pinto A.M., Geenen R., da Silva J.P. Multifactorial explanatory model of depression in patients with rheumatoid arthritis: a structural equation approach. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019. Vol. 37 (4). P. 641-648.
6. 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. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25595> (дата обращения: 15.08.2020).

7. 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. Vol. 37 (1). P. 179-184. DOI: 10.1007/s10067-017-3874-4.

8. Hewlett S., Kirwan J., Bode C., Cramp F., Carmona L., Dures E., Englbrecht M., Fransen J., Greenwood R., Hagel S., van de Laar M., Molto A., Nicklin J., Petersson I.F., Redondo M., Schett G., Gossec L. The revised Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue measures and the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease scale: validation in six countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2018. Vol. 57 (2). P. 300-308. DOI:10.1093/rheumatology/kex370.

9. Jelsness-Jørgensen L.P., Grøvle L., Julsrud Haugen A. Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020. Vol. 10 (2). P. e034935. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034935.

10. Harth M., Nielson W.R. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019. Vol. 15(5). P. 541-552. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1573675.

11. Mpranzou 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. Vol. 172 (2). P. 109-22. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.11.005.

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

13. 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. Vol. 95. P. 48-53. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.021.

14. Кукшина А.А., Верещагина Д.А., Котельникова А.В., Зайцев В.П. Особенности психоэмоционального состояния и психотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. № 94 (3). P. 54-61. DOI: 10.17116/kurort201794354-61.

15. Prothero L., Barley E., Galloway J., Georgopoulou S., Sturt J. The evidence base for psychological interventions for rheumatoid arthritis: A systematic review of reviews. *Int. J. Nurs. Stud.* 2018. Vol. 82. P. 20-29. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2018.03.008.