

На правах рукописи

Припутневич Денис Николаевич

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ
ГИПОТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ
С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.06 – психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж -2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научные руководители: Будневский Андрей Валериевич

доктор медицинских наук, профессор

Куташов Вячеслав Анатольевич

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета

Самушия Мария Антиповна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «02» апреля 2019 года в 10.00 на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.А. Звягин

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Сложность проблемы психических нарушений при гиподисфункции щитовидной железы заключается в том, что для своевременного их распознавания и адекватной коррекции требуется совместные координированные усилия как врачей-интернистов, так и психиатров. Известно, что тиреоидные гормоны необходимы для нормального функционирования всех органов. При их дефиците могут развиваться необратимые изменения во всех системах организма, прежде всего, со стороны психической сферы [Будневский А.В. и соавт., 2004; Петунина Н.А., 2006; Вербовой А. Ф., 2011; Петунина Н. А., 2016; Arem R. 1996; Brundtland G. H., 2000; Samuels M.H., 2014; Pääkilä F. et al., 2015].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что общая распространенность манифестного гипотиреоза составляет 0,2 - 2%, субклинического - около 7 - 10%, а у лиц женского пола старших возрастных групп распространенность гипотиреоза достигает 12% [Vanderpump M.P. et al., 1995]. Фрамингемское исследование показало, что из 2139 наблюдаемых лиц (892 мужчин и 1256 женщин) старше 60 лет гипотиреоз в субклинической стадии отмечен в 5,9% случаев, причем у женщин встречался в 2 раза чаще – в 7,7% случаев против 3,3% у мужчин [Sawin C.T. et al., 1985; Cooper D. S. et al., 2012; Hennessey J.V. et al., 2015], что позволяет сделать вывод, что гипотиреоз представляет собой одно из самых распространенных эндокринных заболеваний.

Среди психических заболеваний ВОЗ сравнивает распространение аффективных расстройств и, прежде всего, депрессии с эпидемией, которая охватила все человечество, указывая, что депрессия уже вышла на первое место в мире среди всех причин неявки на работу и на второе – среди болезней, которые приводят к потере трудоспособности. Согласно прогнозам ВОЗ, уже к 2020 году среди всех заболеваний депрессия выйдет на первое место в мире, обогнав при этом сегодняшних лидеров – сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания. В случае если не будут приняты соответствующие меры, эксперты прогнозируют, что к 2020 году депрессия парализует экономическую жизнь не только развитых, но даже и развивающихся стран [Герасимчук М.Ю., 2017; Краснов В.Н., 2012; Смулевич А.Б., 2007; Хамон М., 2009; Kleinman A., 2004].

По данным ряда исследователей [Левченко И.А., 2002; Терещенко И.В. и соавт., 2008; Фадеев В.В., 2012; Fountoulakis et al., 2004; Wimalawansa S. J., 2016] наиболее частыми психопатологическими проявлениями субклинического и манифестного гипотиреоза являются аффективные расстройства. При нелеченном гипотиреозе может развиваться гипотиреоидный хронический психосиндром. Отмечены также психозы, по своей структуре приближающиеся к эндогенным [Ковалев Ю.В., 2001; Иванова С.А., 2005; Винобер А.В., 2017].

Сложность изучения клинического течения гипотиреоза и аффективных нарушений обусловлена неоднородностью психических расстройств. Отмечены случаи, когда психические расстройства являются доминирующими в клинической картине синдрома гипотиреоза [Петунина Н. А., 2016; Lackamp J. et al., 2016; An H. et al., 2017; Zhao T. et al., 2018].

Таким образом, актуальность исследования обусловлена значительным распространением в популяции гипотиреоза и психической патологии, типологическим полиморфизмом аффективных расстройств при гипофункции щитовидной железы и недостаточной изученностью психосоматических отношений у пациентов с гипотиреозом и аффективной патологией.

Степень разработанности темы исследования. До настоящего времени уделялось недостаточно внимания изучению вопросов раннего выявления, клинических особенностей и терапии аффективных расстройств при синдроме гипотиреоза. В литературе существуют противоречивые мнения о возможности использования тиреоидных гормонов для повышения ответа на терапию антидепрессантами, особенно нового поколения [Dayan С.М., 2013]. Практически неизученным остается вопрос об эффективности препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, в частности, венлафаксина, при лечении депрессий у пациентов с гипотиреозом [Eker S.S. et al., 2008]. Все это диктует необходимость проведения дальнейших исследований по этому вопросу.

Цель исследования

Цель работы - повышение эффективности терапевтических мероприятий при гипотиреозе у пациентов с аффективными расстройствами.

Задачи исследования

1. Установить частоту гипотиреоза у лиц, обращающихся за психиатрической помощью.
2. Изучить клинко-типологическую структуру аффективных расстройств у пациентов, страдающих гипотиреозом.
3. Оценить влияние терапии венлафаксином и L-тироксина на тиреоидный статус, экскрецию катехоламинов, уровни АКТГ и кортизола у пациентов с депрессивными расстройствами и гипотиреозом.
4. Определить эффективность фармакологической коррекции депрессивных расстройств с помощью венлафаксина и L-тироксина у больных с гипофункцией щитовидной железы.

Научная новизна исследования

Изучены топические особенности развития структурно-динамических вариантов депрессивных нарушений, встречаемых у больных с гипотиреозом.

Использован психофармакологически ориентированный подход для изучения патогенетических взаимосвязей соматопсихических и психосоматических проявлений у пациентов с гипотиреозом и аффективными расстройствами.

Установлено негативное влияние гипотиреоза на эффективность лечения аффективных расстройств.

Показана возможность повысить эффективность терапии аффективных расстройств с помощью медикаментозной коррекции гипофункции щитовидной железы с использованием тиреоидных гормонов.

Теоретическая и практическая значимость

Снижение функции щитовидной железы является одним из факторов недостаточной эффективности лечения аффективных расстройств с применением современных антидепрессантов.

Результат, полученный при сравнительном исследовании различных методик лечения аффективных расстройств при гипотиреозе, дает возможность оптимизации мероприятий, направленных, прежде всего, на адекватную коррекцию депрессивных нарушений, встречающихся у пациентов с гипопункцией щитовидной железы.

Полученные результаты позволяют расширить представления врачей-терапевтов о формировании и клинико-динамических особенностях аффективных расстройств у больных с гипотиреозом. Для врачей-психиатров будет полезны сведения о негативном влиянии гипотиреоза, в том числе субклинического, на течение и особенности депрессивных расстройств, что диктует необходимость адекватной коррекции тиреоидного статуса.

Разработан алгоритм ведения больных с гипотиреозом и депрессивными расстройствами врачами первичного звена здравоохранения и врачами-психиатрами.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер» в диспансерных подразделениях, расположенных в г. Воронеже (главный врач КУЗ ВО «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», к.м.н. В.Е. Левтеев), психосоматического отделения клиники ООО «Модус-Вивенди» (главный врач, к.м.н. А.В. Попов) и на кафедре психиатрии и неврологии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко). Исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап заключался в исследовании тиреоидного статуса у пациентов с аффективными расстройствами для выявления синдрома гипотиреоза, анализе клинико-динамических взаимоотношений гипотиреоза и аффективной патологии. Второй этап – оптимизация лечения пациентов с аффективными расстройствами в сочетании с гипотиреозом.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди аффективных расстройств преобладающими являются депрессии, среди которых чаще отмечаются умеренные и легкие депрессивные состояния. По типологии выделяются: тревожно-депрессивные, дисфорические, адинамические и тоскливо-депрессивные расстройства.

2. Высокая частота синдрома гипотиреоза среди лиц с аффективными расстройствами обуславливает необходимость его раннего выявления как врачами первичного звена здравоохранения, так и врачами-психиатрами.

3. При гипотиреозе аффективные расстройства формируются на фоне заболеваний внутренних органов, среди которых доминирующими являются болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата.

4. Гипофункция щитовидной железы снижает эффективность лечения депрессивных расстройств с помощью антидепрессантов. Улучшить результаты

терапии позволяет адекватная коррекция гипотиреоза с применением L-тироксина.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна и проведения диссертационного исследования, критическом анализе состояния изучаемой проблемы в современной научной литературе. Автором лично было обследовано 406 пациентов с аффективными расстройствами. Среди них 374 пациента исследованы клиническими, нейропсихологическими, функциональными и клиничко-психопатологическими методами. Изучен гормональный статус 116 пациентов с депрессивной симптоматикой. В работах, выполненных в соавторстве, доля личного участия автора составила не менее 90%.

Степень достоверности и апробация результатов

Обеспечена представительностью выборки пациентов, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на Всероссийской научно-практической конференции на научно-практической конференции «Научное наследие профессора Б.А.Лебедева» (Санкт-Петербург, 2015), на XVI Съезде психиатров России. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Казань, 2015), на V межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (Саратов, 2016), на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и психотерапии» (Воронеж, 2017), на межрегиональной научно-практической конференции «Инновации в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» (Воронеж, 2018), на расширенном межкафедральном совещании кафедр психиатрии и неврологии института дополнительного профессионального образования и кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, Воронежского областного общества врачей общей врачебной практики (семейной медицины), Воронежского областного общества врачей-психиатров.

Внедрение основных положений работы в практику

Материалы исследования внедрены в лечебную деятельность казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер», в лечебную работу бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая поликлиника №7», а также в учебный процесс кафедр психиатрии и неврологии ИДПО и факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 10 печатных работах, в том числе в 6 публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК РФ (включая 1 статью в журнале, рецензируемом в системе Scopus) и 1 монографии.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, заключения, списка литературы, изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 10 таблицами. Список литературы включает 290 источников, из них 176 отечественных и 114 - зарубежных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер» (главный врач - к.м.н. В.Е. Левтеев), психосоматического отделения клиники ООО «Модус-Вивенди» (главный врач, к.м.н. А.В. Попов) и на кафедре психиатрии и неврологии Института дополнительного профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко) в период с 2012 по 2015 год.

Дизайн исследования

Исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап заключался в исследовании тиреоидного статуса у пациентов с аффективными расстройствами для выявления синдрома гипотиреоза, анализе клинико-динамических взаимоотношений гипотиреоза и аффективной патологии.

Второй этап – оптимизация лечения пациентов с аффективными расстройствами в сочетании с гипотиреозом.

При первичном обследовании больных с аффективными расстройствами мы использовали следующие **критерии включения**:

1. Возраст пациентов 18-75 лет.
2. За время наблюдения пациенты имели более 2-х депрессивных эпизодов без психотической (галлюцинаторной и бредовой) симптоматики.
3. Каждый эпизод соответствовал клиническим критериям депрессии по МКБ-10.
4. Первый в жизни аффективный эпизод приходился на возраст до 40 лет.
5. Информированное согласие на участие пациента в исследовании.
6. Адекватный уровень комплаентности, который заключался в выполнении пациентами лечебно-диагностических предписаний, определенных врачами психиатрического и терапевтического профилей.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Алкоголизм, токсикомания, наркомания, подтвержденные документально.
2. Психотическое состояние, которое не позволяло бы обследовать пациента с использованием соответствующего клинического, параклинического и клинико-психопатологического видов исследований.

3. Эпилептиформные (в том числе эпилепсия) расстройства.
4. Органические поражения головного мозга.
5. Злокачественные новообразования.
6. Умственная отсталость, в том числе при врожденном гипотиреозе.
7. Пациенты, лишенные дееспособности.
8. Беременные и кормящие матери.
9. Тяжелые сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Всего было обследовано 406 пациентов с аффективными расстройствами, средний возраст которых составил $51,3 \pm 4,7$ лет. Среди них клиническими и клинико-психопатологическими методами было верифицировано 374 пациента с депрессивными расстройствами легкой, средней и тяжелой степени (92,1%), а 7,9% приходилось на другие аффективные расстройства, в частности маниакальный эпизод встречался у 13 обследованных (3,2%), биполярное расстройство выявлено у 12 (3,0%), циклотимия - у 7 пациентов (1,7%).

Критерии диагноза гипотиреоза

Исходя из принципов медицины, основанной на доказательствах (Garber J.R. et al., 2012), для верификации синдрома гипотиреоза использовали определение концентрации в крови тиреотропного гормона (ТТГ). Критерию субклинического гипотиреоза соответствовало превышение верхнего значения референсного интервала концентрации ТТГ в крови - 4,0 мЕд/л, но не более 10,0 мЕд/л, при нормальных значениях свободного трийодтиронина (fT3) и тироксина (fT4). Манифестный гипотиреоз диагностировали при уровнях ТТГ выше 10,0 мЕд/л.

Методы исследования гормонального статуса и визуализации щитовидной железы

Концентрацию ТТГ в плазме крови, свободного Т3 и Т4 определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе компании «Оксис» (США) с использованием тест-систем фирмы «Диагностические системы» (Нижний Новгород). Лабораторное определение уровня ТТГ позволило подтвердить наличие гипотиреоза у 116 пациентов с аффективными расстройствами.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате UltrasonixOP (Канада).

Нами также проводилось определение плазменных уровней ряда нетиреоидных гормонов:

- адренкортикотропного гормона (АКТГ);
- кортизола.

Исследовалась также суточная экскреция с мочой норадреналина и адреналина.

Концентрацию кортизола и в плазме крови определяли методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite 2000 с использованием реагентов производства компании Siemens.

Содержание норадреналина и адреналина в моче оценивали с помощью иммуноферментного анализа с применением планшетного анализатора StatFax 2100 (AwarenessTechnologyInc., США) и реагентов компании LaborDiagnostikaNord (Германия). Поскольку многие лекарственные препараты

вливают на экскрецию катехоламинов, в ходе исследования пациентам не назначались трициклические антидепрессанты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы МАО, симпатомиметики, противопаркинсонические средства.

Методы исследования психического статуса

Учитывая медико-социальную значимость депрессивных расстройств, мы решили остановиться на более подробном изучении клинко-динамических взаимоотношений гипотиреоза и данного вида аффективной патологии.

При планировании и проведении исследования психического статуса в качестве главенствующего метода был принят клинический. Клинко-психологический, клинко-терапевтический, патопсихологический методы также использовались для всех пациентов.

В работе использована клинко-анамнестическая и клинко-психопатологическая карты [Краснов В.Н., 1997]. Клинко-психопатологическая, клинко-анамнестическая карты содержали в себе 130 признаков и симптомов, ранжированных по степени выраженности от 0 баллов до двух баллов. В них мы отмечали психопатологические симптомы.

Для детальной оценки выраженности депрессивного расстройства применялась шкала Гамильтона (HDRS-21), и шкала Монтгомери-Асберга (MADRS), включающая 10 вопросов.

Клинко-психопатологическое исследование больных осуществлялось с использованием:

1. Шкалы самооценки тревоги Ч.Д. Спилбергера, адаптированную Ю.Л.Ханиным (1976),
2. Опросника для определения акцентуации характера Г. Шмишека (1970),
3. Торонтской шкалы алекситимии (Toronto Alexithymia Scale, TAS-26).

Как показано на рисунке 1, по результатам обследования наличие синдрома гипотиреоза было установлено у 116 из 406 пациентов, страдающих аффективными расстройствами, или в 28,6% случаев.

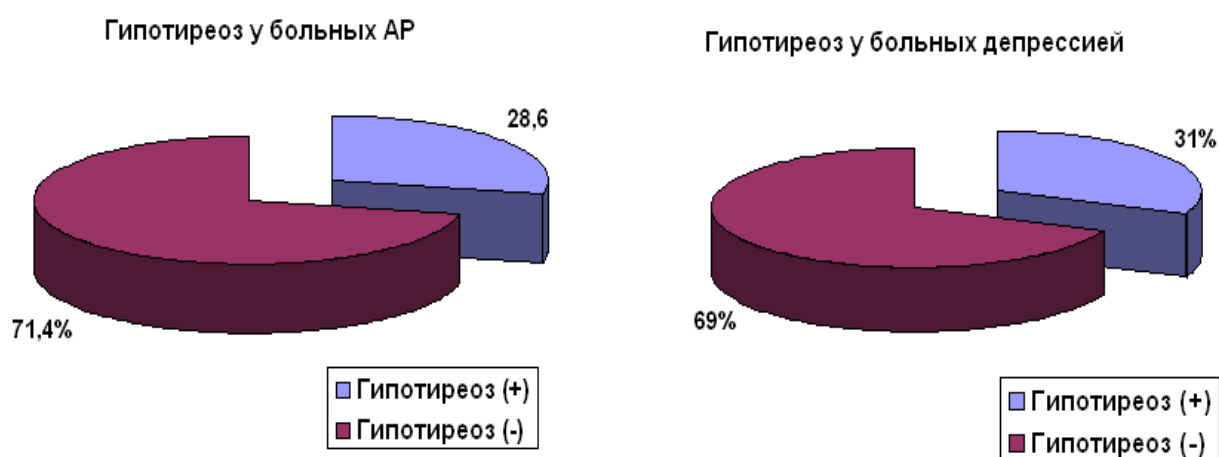


Рисунок 1. Частота гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами (АР) и депрессией

Среди 374 пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, гипотиреоз отмечен в 31% случаев. Гипотиреоз был субклиническим у 76 человек (65,5%) и манифестным – у 40 (34,5%).

После проведения психометрических и лабораторных тестов до начала лечения 116 пациентам с гипотиреозом и депрессивными расстройствами было предложено участие во 2-м этапе исследования, включавшем один из вариантов терапии. Дальнейшее разделение больных на группы отражено на рисунке 2.

Согласие на участие во втором этапе исследования дали 103 пациента, которые были затем разделены на 2 группы. В 1-ю группу включено 47 человек, которым в качестве антидепрессанта был назначен венлафаксин в дозе 75-150 мг в сутки (рисунок 2).

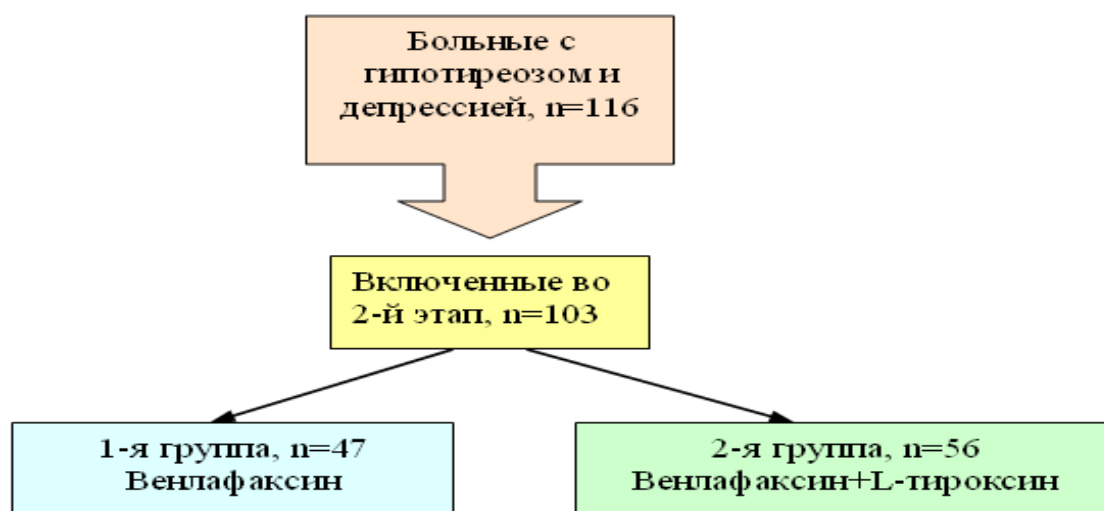


Рисунок 2. Формирование групп для дальнейшего наблюдения и лечения

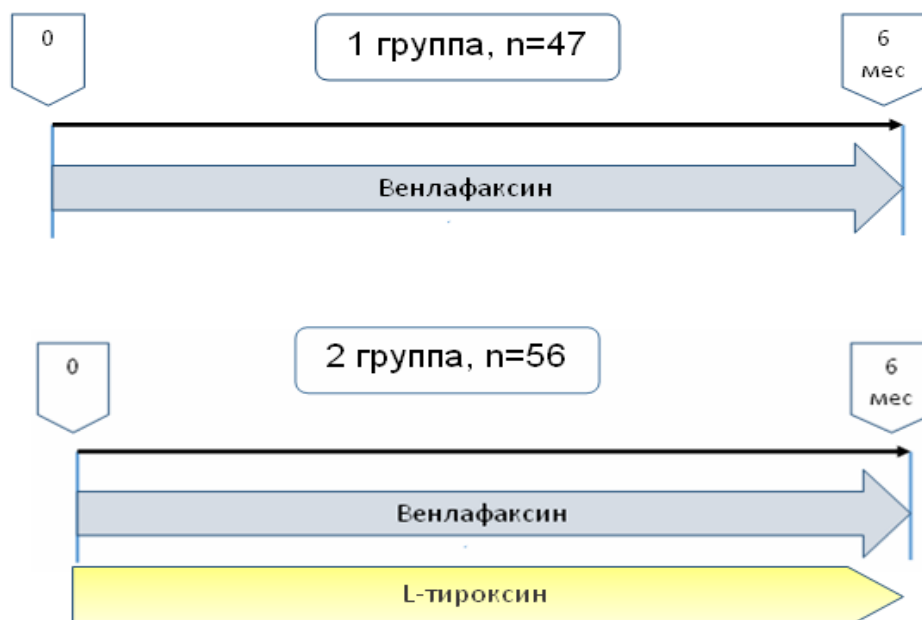


Рисунок 3. Схема, иллюстрирующая терапию в группах сравнения

При этом пациенты, вошедшие в 1-ю группу, отказались от назначения L-тироксина, мотивируя это нежеланием принимать какие-либо «гормональные препараты». Пациентам 2-й группы (n=56) также был назначен венлафаксин в

дозе 75-150 мг в сутки. После консультации врача-эндокринолога к лечению добавляли препарат L-тироксин, который пациенты согласны были принимать. Показания для назначения тиреоидных гормонов были следующие: уровень ТТГ выше 10 мЕд/л, а при его значении от 4 до 10 мЕд/л – наличие симптомов, предположительно связанных с гипотиреозом, а также факторов сердечно-сосудистого риска. Начальная доза L-тироксина составляла 12,5-25 мкг с последующим титрованием до дозирования, обеспечивающей достижение концентрации в крови ТТГ в пределах референсного диапазона. Максимальная суточная доза L-тироксина не превышала 100 мкг.

Критерием адекватности обозначенной терапии считалась стойкая нормализация уровня ТТГ. Обязательным условием терапии L-тироксином была достаточно хорошая переносимость препарата при отсутствии признаков ухудшения хронических соматических и психических заболеваний.

Пациенты, получавшие лечение по поводу гипотиреоза и депрессивных расстройств, находились под наблюдением в течение 12 месяцев. За этот период оценивались такие показатели эффективности терапии депрессии, как частота обострений и длительность рецидива.

Анализ первичного материала позволил обнаружить, что среди аффективных расстройств у пациентов с гипотиреозом, так и при его отсутствии, преобладают депрессивные расстройства – легкие и умеренно выраженные. Аффективная патология протекает на фоне разнообразных, не всегда благоприятных, социальных факторов. У большинства пациентов с депрессивными расстройствами отмечаются внутренние заболевания, которые не относятся к эндокринным.

Методы статистической обработки

На первом этапе обработки полученного материала нами создавались базы данных в виде электронных таблиц в программе MSOfficeExcel. На втором этапе для анализа различий и выявления связей между анализируемыми признаками использовался стандартный пакет прикладных программ STATISTICAver. 6.0. Количественные данные представлены в виде $M \pm CO$, где M – среднее значение, CO – стандартное отклонение.

Оценка различий частот качественных показателей была произведена с помощью точного метода Фишера. Для сравнения количественных данных, учитывая сравнительно небольшое количество пациентов в группах, использовались непараметрические критерии: Вилкоксона (для парных сравнений) и Манн-Уитни (для несвязанных выборок). Сравнение нескольких групп осуществляли с использованием критерия Краскел-Уоллиса. Анализ связи между признаками проводили с применением непараметрического критерия Спирмена.

Достоверными считали различия, когда уровень статистической значимости был 95%, то есть $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Сравнительная характеристика соматического статуса больных с аффективными расстройствами

Для выявления психосоматических особенностей пациентов с аффективными расстройствами в зависимости от наличия или отсутствия у них гипотиреоза были выделены 2 группы. Первая группа – 258 пациентов с депрессивными расстройствами в отсутствие синдрома гипотиреоза. Вторая группа – 116 пациентов с депрессией и гипотиреозом. У пациентов 2-й группы (с гипотиреозом) частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний была выше, чем в 1-й группе – 48,3% и 41,9% соответственно ($p=0,014$). На втором месте по частоте находились заболевания желудочно-кишечного тракта, в отношении которых не выявлено различий между группами по частоте встречаемости – 26,0% в 1-й группе и 25,9% - во 2-й группе ($p>0,05$). Заболевания опорно-двигательного аппарата отмечены у 12,8% больных 1-й группы и 11,2% - 2-й группы ($p>0,05$).

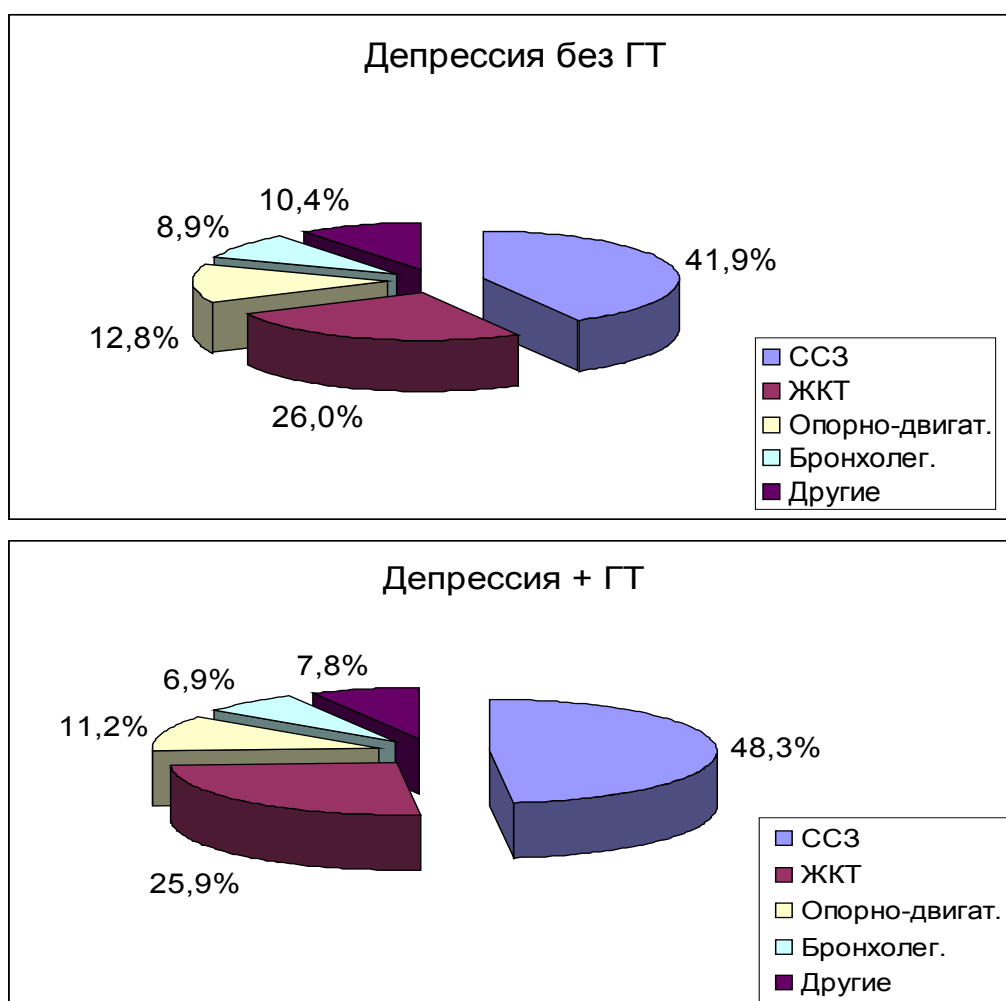


Рисунок 3. Структура сопутствующей соматической патологии у пациентов сравниваемых групп.

Частота бронхолегочной патологии также не имела статистически значимых различий между сравниваемыми группами – 8,9% в 1-й группе и 6,9% - во 2-й группе ($p>0,05$).

Тиреоидный статус больных с аффективными расстройствами

Во всей группе больных с аффективными расстройствами гипотиреоз был определен как субклинический у 65,5% и манифестный – у 34,5% обследованных.

Как показано на рисунке 4, средний уровень ТТГ у лиц, страдающих аффективными расстройствами без нарушения функции щитовидной железы, был в 5,2 раза ниже такового у пациентов с гипотиреозом - $2,7 \pm 0,13$ vs. $14,1 \pm 1,21$ мЕд/л ($p < 0,001$). Уровень свободного Т4 (fT4) у пациентов без гипотиреоза превышал аналогичных показатель у лиц с синдромом гипотиреоза в 1,99 раза – $14,4 \pm 1,36$ vs. $7,1 \pm 1,16$ пмоль/л ($p < 0,001$).

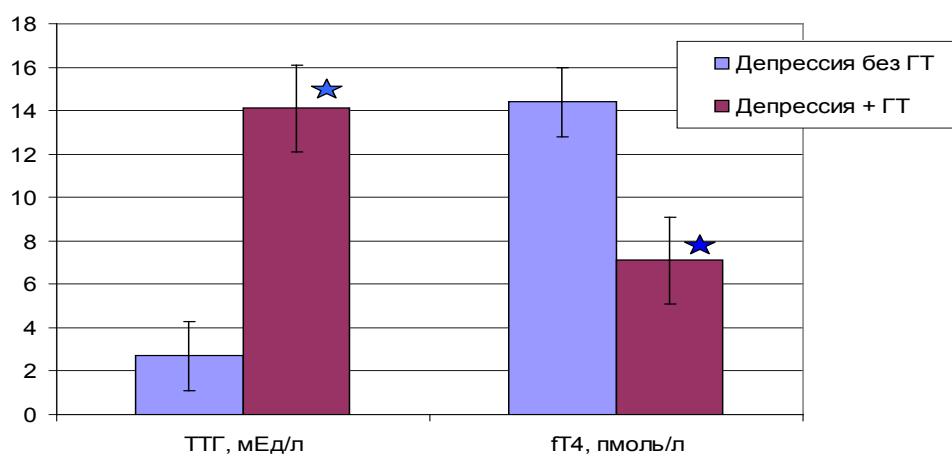


Рисунок 4. Уровни ТТГ и fT4 в крови больных депрессией сравниваемых групп

(★ - межгрупповые различия значимы при $p < 0,001$).

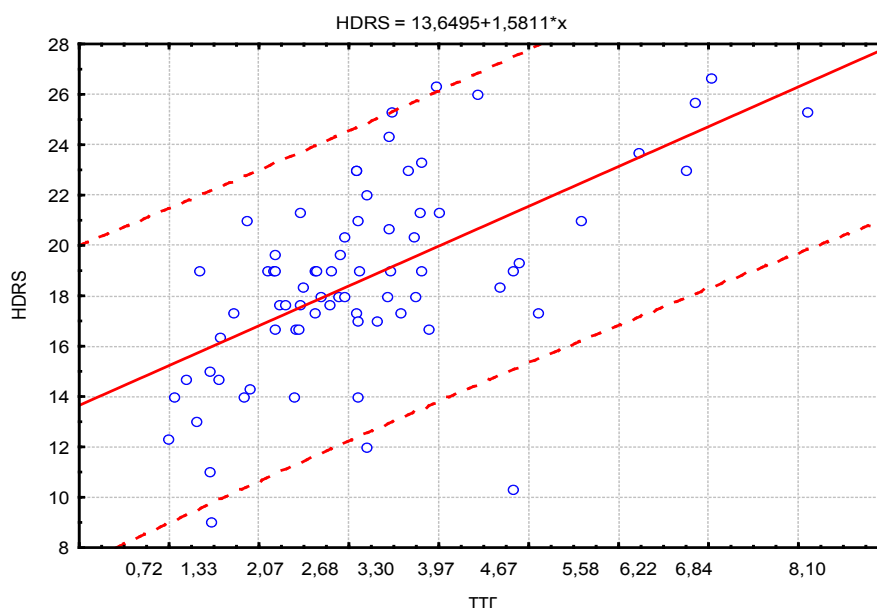


Рисунок 5. Линейная регрессионная зависимость балла HDRS и уровня ТТГ

Выраженность гипотиреоза соотносилась с тяжестью психической патологии. Как показал корреляционный анализ, нарастание уровня ТТГ сопровождалось увеличением балльной оценки депрессии по шкале Гамильтона (коэффициент корреляции Спирмена $R = 0,62$; $p < 0,001$).

Как наглядно показано на рисунке 5, зависимость между выраженностью депрессии в баллах по шкале Гамильтона (HDRS) и уровнем ТТГ в крови может быть описана уравнением регрессии линейного типа.

Клинико-динамические аспекты аффективных расстройств при гипотиреозе

В нашем исследовании среди аффективных расстройств в качестве основных рассматривались депрессивные состояния, так как именно они составляли абсолютно преобладающую группу аффективной патологии.

Используя клинические наблюдения и клинико-психологическое обследование (шкала Гамильтона) у пациентов с депрессивными нарушениями и синдромом гипотиреоза, мы получили следующее сравнительное распределение пациентов в группах по тяжести депрессии. Как представлено на рисунке 6, в обеих группах чаще всего встречалась депрессия легкой степени, причем практически с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

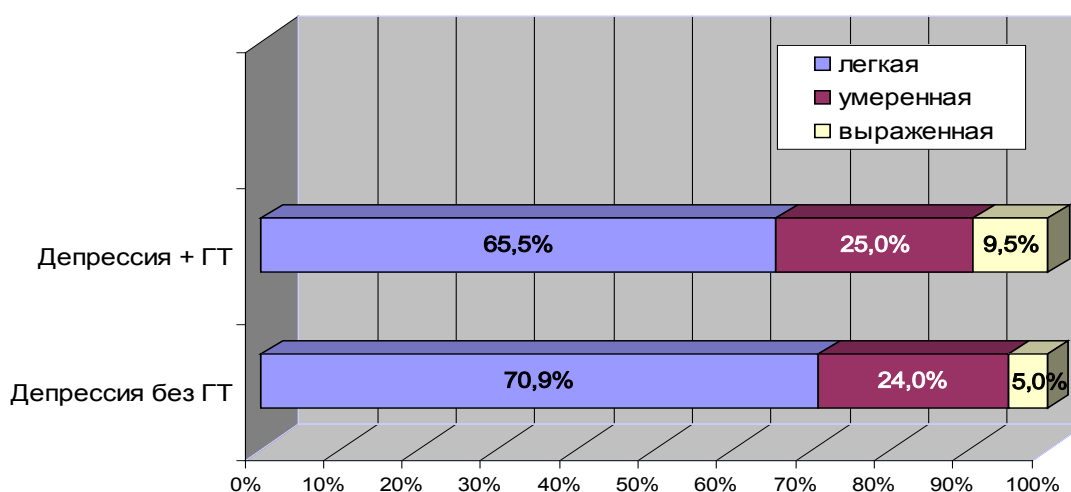


Рисунок 6. Распределение больных сравниваемых групп по выраженности депрессии

Реже присутствовала умеренная депрессия – также без статистически значимых межгрупповых отличий. Наряду с тем были выявлены достоверные различия по частоте выраженной депрессии, которая в группе больных с гипотиреозом встречалась в 2 раза чаще ($p = 0,029$). Это свидетельствует об отягощающем влиянии гипофункции щитовидной железы на течение депрессивных расстройств. Особенности формирования клинических и динамических проявлений аффективных нарушений, которые мы наблюдали при синдроме гипотиреоза, заключаются в следующем. При гипофункции со стороны щитовидной железы депрессивные нарушения развиваются на предварительно измененной основе. Наши наблюдения показали, что аффективные нарушения при синдроме гипотиреоза по структуре отличаются друг от друга клиническими типологическими проявлениями.

По клинической структурно-динамической картины различаются: а) тревожно-депрессивные; б) тоскливо-депрессивные; в) адинамические депрессии.

Исследуя динамику аффективных расстройств при гипотиреозе у обследованных больных, мы выделили следующие типы их течения: рекуррентный; транзиторно-рекуррентный; прогрессивно-затяжной.

Типологические особенности депрессивных нарушений при гипотиреозе

Согласно обозначенной цели нашего исследования, мы подробно остановились на изучении клинической типологии депрессивных расстройств, которые встречаются при гипотиреозе. Нарушения в форме тревожного компонента, дисфорической составляющей, а также синдрома тоски и симптомокомплекса, соответствующего адинамическому депрессивному эпизоду обнаружены у трети исследованных больных.

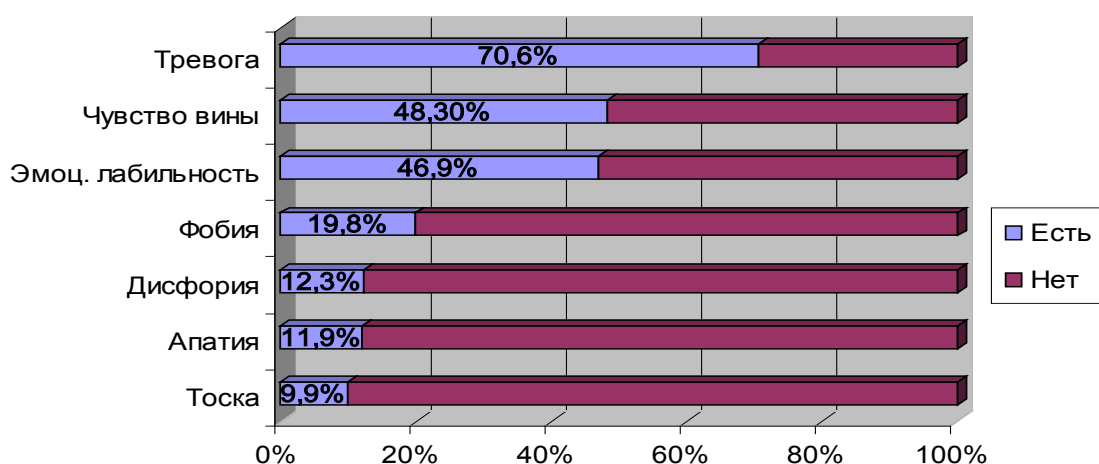


Рисунок 7. Основные клинические симптомокомплексы в рамках депрессивных расстройств, обнаруженных при гипотиреозе

Как показано на рис. 7, при гипотиреозе самым частым симптомокомплексом в рамках депрессивного расстройства отмечена тревога. Эмоциональная лабильность и чувство собственной вины встречались с одинаковой частотой – у каждого второго пациента. Реже встречались: дисфория, апатия, чувство тоски – примерно у каждого десятого больного. Подчеркнем, что дисфория зачастую сочеталась с тревогой. Отметим, что влияния возраста на изучаемый диапазон депрессивных расстройств установлено не было.

Наши данные продемонстрировали, что наличие гипотиреоза повышает вероятность выявления алекситимии в структуре личности больных с аффективными расстройствами. Оказалось, что в группе пациентов с гипотиреозом алекситимия присутствовала у абсолютного большинства - 101 из 116 обследованных (87,1%), не определялась – всего у 6 (5,9%), а остальные 9 больных (7,8%) были отнесены к «зоне неопределенности».

Оценка экскреции катехоламинов и уровней нетиреоидных гормонов у пациентов с аффективными расстройствами и гипотиреозом

Изучив клинико-психологические и типологические особенности депрессивных расстройств у больных с гипотиреозом, мы попытались оценить те соматические нарушения, которые могли бы в какой-то мере их объяснить. Более

выраженная тревожная окраска депрессий при гипопункции щитовидной железы привлекала наше внимание к изучению обмена катехоламинов у наших пациентов. Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что аффективные расстройства, протекающие у пациентов с гипотиреозом, характеризуются достоверно более выраженной активацией симпатической нервной системы, о чем косвенно свидетельствует повышенная экскреция адреналина и норадреналина по сравнению с лицами без гипотиреоза.

Таблица 1

Суточная экскреция катехоламинов у пациентов сравниваемых групп

Исследуемые показатели	Группы больных		Уровень р
	С гипотиреозом, %	Без гипотиреоза, %	
Адреналин в суточной моче, нмоль/сут	37,8±2,18	31,1±2,06	<0,001
Норадреналин в суточной моче, нмоль/сут	39,2±2,14	33,4±2,1	<0,001

Проведена оценка уровней некоторых стресс-реализующих гормонов у пациентов с различной функцией щитовидной железы. При изучении содержания в крови гормонов гипотизарно-надпочечниковой оси было установлено, что у пациентов с гипотиреозом уровень кортизола статистически значимо превышает таковой у больных с аффективными расстройствами, но без гипопункции щитовидной железы (таблица 2), а уровень АКТГ оказался достоверно более низким.

Таблица 2

Уровни нетиреоидных гормонов в крови у пациентов сравниваемых групп

Исследуемые показатели	Группы больных		Уровень р
	С гипотиреозом, %	Без гипотиреоза, %	
АКТГ, пг/мл	12,9±3,07	15,3±3,4	<0,001
Кортизол, нмоль/л	503±12,1	420±10,9	<0,001

Таким образом, сочетание аффективных расстройств и гипотиреоза, с одной стороны, усугубляет дисфункцию щитовидной железы, с другой – потенцирует более тяжелое течение депрессивных расстройств, что требует совместных усилий интерниста и психиатра по ведению таких пациентов.

Характеристика групп пациентов с гипотиреозом и депрессией с различными терапевтическими программами

Второй этап исследования заключался в оценке эффективности терапии депрессивных расстройств в сочетании с гипотиреозом. Для этого всем 116-ти пациентам были разъяснены цели и задачи данного этапа, в результате чего информированное согласие на участие в нём дали 103 человека. Указанная когорта пациентов, страдавших гипотиреозом и депрессивными расстройствами,

была разделена на 2 группы. Первую группу составили 47 больных, наблюдавшихся у врача-психиатра, которые отказались от приема L-тироксина для коррекции гипотиреоза по причине отрицательного отношения ко всем «гормональным препаратам». Во вторую группу вошли 56 пациентов, которым был назначен L-тироксин для коррекции синдрома гипотиреоза. Стартовая доза L-тироксина составляла 12,5-25 мкг с последующим титрованием до дозировки, обеспечивающей достижение концентрации в ТТГ крови в пределах референсного диапазона. Максимальная суточная доза L-тироксина не превышала 100 мкг. Терапия считалась адекватной при стойком нормальном уровне тиреотропного гормона в крови. Терапия L-тироксином назначалась по схеме:

- а) первые 2-е недели больные принимают 12,5 мкг L-тироксина;
- б) через 2 недели доза L-тироксина повышается на 25 мкг. Так каждые 2 недели;
- в) эффективная доза достигает 50-100 мкг препарата L-тироксин.

Все больные (1-й и 2-й групп) получали в качестве антидепрессанта препарат венлафаксин в дозе от 75 до 150 мг/сут.

Через 3 и 6 месяцев терапии у всех пациентов изучали уровень ТТГ и fT4, уровни нетиреоидных гормонов и суточную экскрецию катехоламинов. Через 3 и 6 месяцев оценивали эффективность терапии депрессии по шкале Монтомери-Асберга.

Таблица 3

Характеристика психического и тиреоидного статуса пациентов сравниваемых групп

Характеристики	1 группа (n=47)	2 группа (n=56)
Длительность депрессивного расстройства, годы	5,2±0,81	5,0±0,93
Длительность рецидива, мес.	2,21±0,51	2,18±0,46
Впервые выявленный гипотиреоз, n (%)	36 (76,6%)	43 (75,0%)
ТТГ, мЕд/л	11,2±1,12	11,4±1,15
fT4, пмоль/л	6,42±0,31	6,39±0,29

Динамика тиреоидного статуса и аффективных расстройств при различных вариантах лечения

Пациентов с гипотиреозом и аффективными расстройствами наблюдали в течение 6 месяцев. Через 3 месяцев от начала лечения проводилась оценка тиреоидного статуса. Согласно данным, приведенным в таблице 4, в 1-й группе пациентов, не получавших L-тироксин, исходный уровень ТТГ и fT4 статистически значимо не изменился. Во 2-й группе отмечено достоверное снижение уровня ТТГ и повышение fT4 ($p<0,001$).

Таблица 4

Динамика уровней ТТГ и fT4 в группах сравнения через 3 мес терапии

	1 группа		2 группа	
	До	3 месяца	До	3 месяца
ТТГ, мЕд/л	11,2±1,12	11,4±1,14	11,5±1,15	6,73±0,41
<i>p</i>	>0,05		<0,001	
fT4, пмоль/л	6,42±0,31	6,38±0,28	6,39±0,29	10,8±0,35
<i>p</i>	>0,05		<0,001	

Оценка тиреоидного статуса через 6 месяцев показала следующее (рисунок 8). В 1-й группе достоверных изменений исходных значений ТТГ и fT4 отмечено не было. Во 2-й группе уровень ТТГ снизился до 3,3±0,27 мЕд/л, а уровень fT4 вырос до 15,2±1,37 пмоль/л ($p<0,001$).

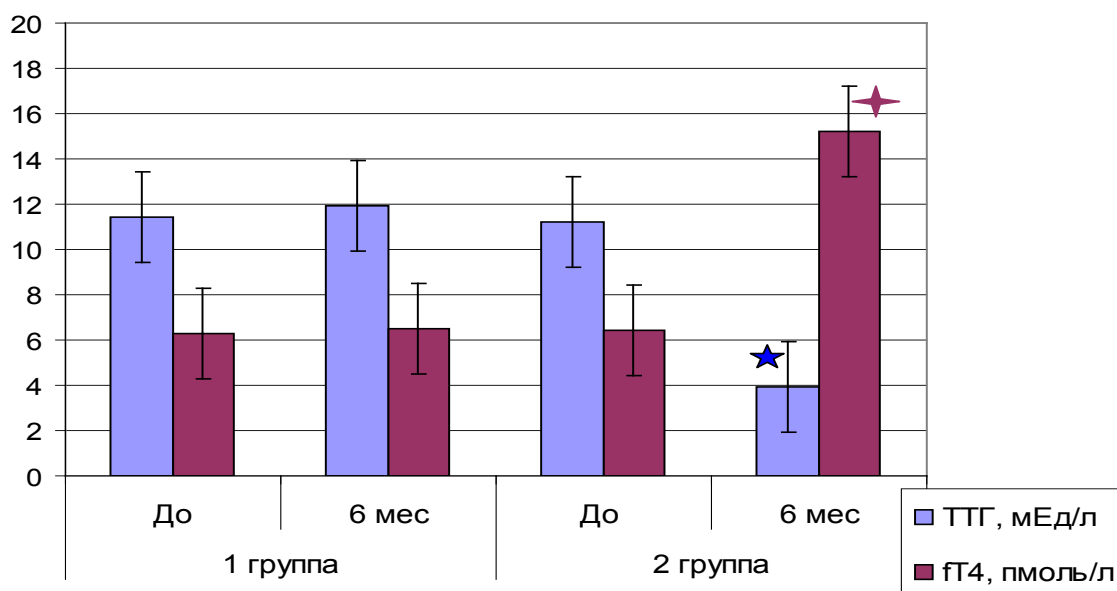


Рисунок 8. Динамика тиреоидного статуса в группах сравнения через 6 месяцев терапии (различия во 2-й группе до и после лечения значимы при $p<0,05$: по уровню ТТГ (★) и по уровню fT4 (★)).

Таким образом, через 6 месяцев лечения во 2-й группе наблюдалась стабильная нормализация показателей функции щитовидной железы, о чем свидетельствовали уровни ТТГ и fT4, находившиеся в пределах референсных значений. Соответственно, лечение пациентов только антидепрессантами не привело к значимому изменению функции щитовидной железы.

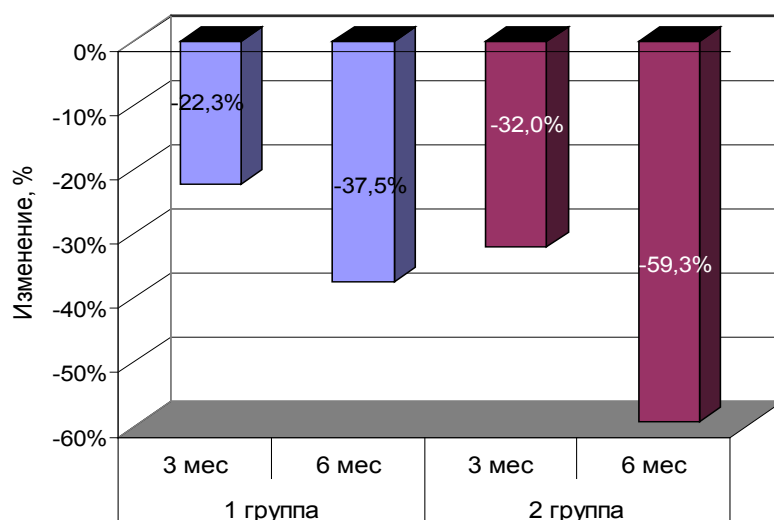


Рисунок 9. Изменение балльной оценки депрессии по шкале MADRS относительно исходных показателей

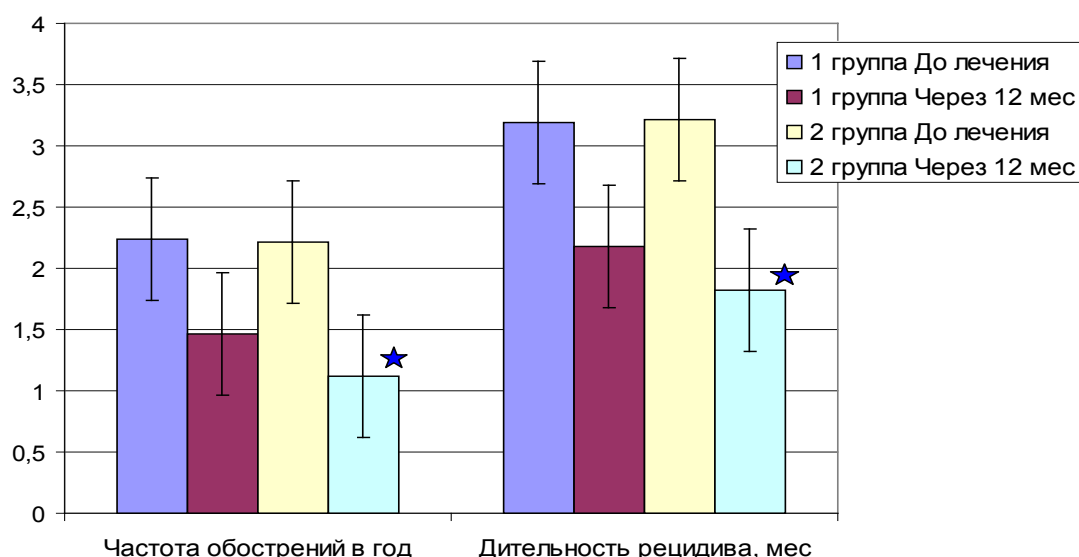


Рисунок 10. Течение депрессивных расстройств у пациентов сравниваемых групп за 12 мес. наблюдения (★ - межгрупповые различия через 12 месяцев значимы при $p < 0,001$)

Для изучения качественной и количественной характеристик аффективных расстройств в динамическом клинико-терапевтическом процессе применялась шкала Монтгомери-Асберга. Динамика терапии считалась положительной, когда полученная сумма баллов уменьшалась минимум на 10 единиц.

На рисунке 9 показано, как изменился средний балл по шкале MADRS в процентах по отношению к исходным значениям в сравниваемых группах.

В 1-й группе редукция депрессивной симптоматики за 6 месяцев терапии составила 37,5%, в то время как во 2-й группе она достигла 59,3% от исходных значений.

Таким образом, при помощи тестирования по шкале Монтгомери-Асберга было установлено, что эффективность терапии депрессии у больных с гипотиреозом течение 6 месяцев нарастает в большей степени при

одновременном назначении препаратов тиреоидных гормонов и антидепрессантов.

После завершения активной фазы исследования, в течение которой лечения больных осуществлялось в соответствии с протоколом исследования, наблюдение за пациентами было продолжено до окончания 12 месяцев. Это период времени был необходим для оценки клинического течения аффективных расстройств у пациентов, получавших и не получавших препараты тиреоидных гормонов. «Конечными точками» были: частота обострений депрессий и средняя длительность рецидива.

Результаты оценки динамики аффективных расстройств представлены на рисунке 10. Как наглядно показано на графике, в обеих группах отмечено уменьшение частоты и длительности обострений депрессий за 12 месяцев наблюдения. Но, в то же время, в 1-й группе частота обострений снизилась с $2,24 \pm 0,16$ до $1,46 \pm 0,07$ в год, а во 2-й группе – с $2,21 \pm 0,15$ до $1,12 \pm 0,06$ в год, т.е. в большей степени ($p < 0,001$ для межгрупповых различий).

Средняя длительность рецидива депрессий в 1-й группе уменьшилась с $3,19 \pm 0,18$ до $2,18 \pm 0,12$ месяцев, а во 2-й группе – с $3,21 \pm 0,17$ до $1,82 \pm 0,09$ месяцев ($p < 0,001$ при межгрупповом сравнении).

Во 2-й группе спустя 12 месяцев лечения наблюдалась стабильная нормализация показателей функции щитовидной железы. Показатели свободного Т4 были в норме, т.е. в пределах референсных значений - 10-25 пмоль/л), как был в норме и уровень ТТГ, отвечавший референсным значениям 0,3-4,0 мЕд/л).

Таким образом, можно заключить, что при заболеваниях щитовидной железы с синдромом гипотиреоза у большинства больных выявляются депрессивные состояния. Препаратом выбора терапии аффективного расстройства при гипотиреозе можно считать венлафаксин, так как это эффективное современное средство, которое обладает малым количеством побочных эффектов. Однако, следует учитывать, что при отсутствии коррекции нарушенной функции щитовидной железы эффективность лечения препаратами из группы антидепрессантов недостаточна. Поэтому в лечении таких пациентов необходимо сочетать антидепрессанты и препараты тиреоидных гормонов, что обеспечивает как достижение эутиреоза, так и коррекцию аффективных нарушений.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о возможности потенцирования тиреоидными гормонами действия антидепрессантов у «нон-респондеров», однако подобный эффект был показан лишь для препаратов, содержащих Т3 (Agid O., Lerer B., 2003; Abraham G. et al., 2006; Joffe R.T. et al., 2006). В нашем исследовании получен эффект аугментации антидепрессивного эффекта венлафаксина с помощью препарата Т4 - L-тироксина.

Результаты данного исследования позволили создать алгоритм действий врачей, наблюдающих пациентов с депрессией, коморбидной с гипотиреозом. Добавление в терапию ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина положительно влияет на деформированные серотонинергические и дофаминергические механизмы, восстанавливая их функции. В связи с этим считаем целесообразным использование алгоритма взаимодействия врача-терапевта с одной стороны, и психиатра – с другой

стороны, в лечении синдрома гипотиреоза у больных с коморбидными аффективными нарушениями.

Выводы

1. У пациентов с аффективными расстройствами частота синдрома гипотиреоза составила 28,6%, что существенно превышает его распространенность в популяции.

2. Аффективные расстройства, протекающие у пациентов с гипотиреозом, характеризуются достоверно более выраженной активацией симпатической нервной системы, о чем свидетельствует повышенная экскреция адреналина и норадреналина по сравнению с лицами без гипотиреоза. У больных с гипофункцией ЩЖ и аффективными расстройствами уровень кортизола статистически значимо превышал таковой у больных без гипотиреоза, а уровень АКТГ оказался достоверно более низким.

3. При синдроме гипотиреоза аффективные нарушения формируются на патологически деструктивной основе, которая формируется как следствие собственно гипотиреоза, так и как следствие сопутствующих внутренних болезней. Наиболее частой сопутствующей патологией являются заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной систем и опорно-двигательного аппарата.

4. Среди аффективных расстройств, коморбидных с гипотиреозом, преобладающими являются депрессивные, с преобладанием легких (69,3%) и умеренных (25,9%) форм. По структуре доминирующими являются тревожно-депрессивные, дисфорические, адинамические, тоскливо-депрессивные расстройства. Установлено наличие линейной регрессионной зависимости выраженности депрессивных нарушений от уровня ТТГ.

5. У пациентов с аффективными расстройствами и гипотиреозом преобладающими типами личностной акцентуации являются дистимический, тревожный, демонстративный и педантичный. Показатели алекситимии демонстрируют аффективные и когнитивные психопатологические особенности, которые снижают способность к вербализации ощущений, формируют чрезмерную ответную реакцию организма на стресс, способствуют соматизации тревожного типа депрессивного расстройства из-за трудности в определении доминирующего нарушения: соматического или аффективного плана.

6. При лечении пациентов с гипотиреозом и депрессией венлафаксином отмечается существенное уменьшение продукции надпочечниковых гормонов, обладающих стресс-реализующим эффектом – в частности, адреналина. При комбинированной терапии с участием венлафаксина и L-тироксина отмечается дополнительное снижение продукции кортизола.

7. Наиболее эффективным вариантом лечения пациентов, страдающих гипотиреозом и аффективными расстройствами, оказалось сочетанное применение L-тироксина и венлафаксина по сравнению с монотерапией венлафаксином, что обосновывается более значительной частотой полной редукции симптомов депрессии (в 44,6% и 23,4% случаев соответственно), более выраженным снижением частоты обострения депрессий в течение года (в 1,97 и 1,53 раза) и уменьшением длительности рецидива (в 1,76 и 1,46 раза соответственно).

Практические рекомендации

1. При обращении пациента к врачу-психиатру по поводу аффективных расстройств рекомендуется проводить простой и несложный скрининг для выявления вероятного синдрома гипотиреоза. При наличии таких симптомов, как сухость кожи, запоры, сниженная температура тела – направлять пациента в лабораторию для исследования функции щитовидной железы (определение ТТГ и свободного тироксина).

2. При выявлении низкого уровня ТТГ (менее 4,0 МЕ/мл) и уровня Т4 ниже нормы (или на нижней границе нормы) – показана консультация эндокринолога и невролога для исключения вторичного гипотиреоза (поражение на уровне ЦНС).

3. Коррекция гипотиреоза у пациентов с аффективными нарушениями должна проводиться с применением L-тироксина, начиная с малых доз – 12,5-25 мкг в сутки, с постепенным титрованием дозы, удваивая её 1 раз в 2 недели, под контролем психического статуса пациента. Дозировка L-тироксина должна обеспечивать целевой уровень ТТГ в крови – от 0,5 до 4,0 мЕд/л. Ведение пациента должно осуществляться совместно врачом-терапевтом, врачом-психиатром.

4. Для коррекции депрессивных расстройств у больных с гипотиреозом показано назначение препарата из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксина, в суточной дозе 75-150 мг, который продемонстрировал оптимальное сочетание эффективности и хорошей переносимости у данной категории больных.

Список публикаций по теме диссертации

1. Будневский А.В. Аффективные расстройства на фоне гипотиреоза / А.В. Будневский, В.А. Куташов, Д.Н. Припутневич, А.Я. Кравченко, А.А. Феськова // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 222–227.

2. Припутневич Д.Н. Заместительная гормонотерапия как фактор, влияющий на скорость наступления и устойчивость ремиссии у больных депрессией, страдающих гипотиреозом / Д.Н. Припутневич, В.А. Куташов, А.В. Будневский // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. – № 1. – С. 42–45.

3. Припутневич Д.Н. Типологические особенности депрессивных нарушений при гипотиреозе / Д.Н. Припутневич, А.В. Будневский, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 70. – С. 195–201.

4. Куташов В.А. К вопросу о нервно-психических расстройствах у больных гипотиреозом / В.А. Куташов, А.В. Будневский, О.В. Ульянова, Д.Н. Припутневич // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 375–378.

5. Будневский А.В. Гипотиреоз и депрессия: психосоматические взаимоотношения / А.В. Будневский, Д.Н. Припутневич, В.А. Куташов, А.Я. Кравченко. – Воронеж: Изд-во ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, 2016. – 176 с.

6. Припутневич Д.Н. Анализ современного подхода к лечению аффективных расстройств при гипотиреоидных состояниях / Д.Н. Припутневич, А.В. Будневский, В.А. Куташов, П.Б. Заложных // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 19–21.

7. Припутневич Д.Н. Эффективность венлафаксина при терапии депрессивных расстройств при гипотиреозе / Д.Н. Припутневич, В.А. Куташов, Л.А. Саблина // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2015. – № 59. – С. 90–94.

8. Припутневич Д.Н. К вопросу анализа распространённости гипотиреоза у пациентов с аффективными расстройствами / Д.Н. Припутневич // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. – Т. 18, № 4. – С. 50–56.

9. Припутневич Д.Н. Совершенствование лечения тревожно–депрессивных расстройств венлафаксином у пациентов с гипотиреозом / Д.Н. Припутневич // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2015. – № 4. – С. 16–21.

10. Припутневич Д.Н. Клинико-демографические особенности пациентов с депрессией и гипотиреозом / Д.Н. Припутневич, А.В. Будневский, В.А. Куташов, О.В.Ульянова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – № 5. – С. 44–48.

Список сокращений и условных обозначений

АД - артериальное давление

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АР - аффективные расстройства

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ГТ - гипотиреоз

ЛС - лекарственное средство

НПР - нежелательные побочные реакции

СГ - синдром гипотиреоза

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСиН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ТТГ - тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 - тироксин

ПЭ - побочные эффекты

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ФК - функциональный класс

HADS - The Hospital Anxiety and Depression scale

HDRS - Hamilton Rating Scale for Depression

fT4 - свободный тироксин

MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale