

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Припутневич Денис Николаевич

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.06 – психиатрия

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Будневский Андрей Валериевич

доктор медицинских наук
Куташов Вячеслав Анатольевич

Воронеж – 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД - артериальное давление

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АР - аффективные расстройства

АТ - антитела

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ГТ – гипотиреоз

ГГН-система - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой система

ГГТ-система - гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной система

ИМАО - ингибиторы моноаминооксидазы

ЛС - лекарственное средство

НПР - нежелательные побочные реакции

СГ - синдром гипотиреоза

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСиН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЦА - трициклические антидепрессанты

ТТГ - тиреотропный гормон

Т3 - трийодтиронин

Т4 - тироксин

ПЭ - побочные эффекты

РДС - расстройство депрессивного спектра

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	3
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Эпидемиология гипотиреоза.....	13
1.2. Классификация гипотиреоза.....	15
1.3. Современный взгляд на этиологию и патогенез гипотиреоза.....	16
1.4. Клинические проявления гипотиреоза.....	19
1.5. Современные подходы к терапии гипотиреоза.....	23
1.6. Распространенность аффективных расстройств.....	25
1.7. Диагностика депрессий.....	28
1.8. Общие подходы к терапии депрессий.....	30
1.9. Немедикаментозные методы лечения депрессий.....	33
1.10. Гипотиреоз и депрессии.....	34
Глава 2. Материалы и методы исследования	39
2.1 Дизайн исследования и формирование групп.....	44
2.2 Характеристика группы пациентов с аффективными расстройствами.....	47
2.3 Методы статистической обработки.....	52
Глава 3. Характеристика психосоматического и эндокринного статуса больных с аффективными расстройствами на фоне гипотиреоза	53
3.1. Сравнительная характеристика соматического статуса больных с аффективными расстройствами.....	53
3.2. Тиреоидный статус больных с аффективными расстройствами.....	59
3.3. Клинико-динамические аспекты аффективных расстройств при гипотиреозе.....	62
3.4. Типологические особенности депрессивных нарушений при гипотиреозе.....	65
3.5. Клинико-психологическое исследование лиц с аффективными расстройствами и синдромом гипотиреоза.....	71
3.6. Оценка экскреции катехоламинов и уровней нетиреоидных гормонов у пациентов с аффективными расстройствами и гипотиреозом.....	80

Глава 4. Терапия коморбидной психосоматической патологии - гипотиреоза и депрессивных расстройств	82
4.1. Характеристика групп пациентов с гипотиреозом и депрессией с различными терапевтическими программами	82
4.2. Динамика тиреоидного статуса и аффективных расстройств при различных вариантах лечения	84
4.3. Динамика нетиреоидных гормонов и экскреции катехоламинов в группах сравнения при лечении	90
4.4. Отдаленные результаты.....	92
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	95
Заключение	107
Выводы	110
Практические рекомендации	112
Перспективы дальнейшей разработки темы	113
Список литературы	114

ВВЕДЕНИЕ

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; Pääkkilä 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 клинико-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 гипопункцией 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 гипофункцией 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 клинико-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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология гипотиреоза

Гипотиреоз - патологическое состояние, которое обусловлено недостаточной секрецией тиреоидных гормонов щитовидной железой. Данное состояние обусловлено может быть пониженным эффектом гормонов щитовидной железы или повышенным их разрушением. Синдром гипотиреоза впервые как заболевание был описан в 1873 году, а термин «микседема» (слизистый отёк кожи) по отношению к тяжёлым формам гипотиреоза стал употребляться с 1878 года. Гипотиреоз относится к наиболее распространенным эндокринным заболеваниям и представляет собой важную медицинскую и социальную проблему (Вербовой А. Ф., 2011; Петунина Н. А., 2013; Петрова М. М., 2015; Hollowell et al, 2002; Garber J.R. et al., 2012). Удельный вес его среди эндокринной патологии постоянно растет. Распространенность гипотиреоза в популяции весьма велика и составляет от 2,3% до 9% всего населения, причем в старших возрастных группах таких больных больше (Воронцов В.Л., 1997; Дедов И.И., 2000, 2001, 2007; Моргунова Т.Б., 2004; Будневский А. В. и др., 2004, 2015; Трошина Е. А., 2008; Haggerty J., 1993; Fatourechi V. et al., 2003; Davis J. D. et al., 2003, 2007; Redford C., 2017).

Гипотиреоз, согласно современным представлениям, нельзя считать сугубо эндокринным заболеванием. Тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для нормального функционирования каждого органа. При их нехватке могут развиваться необратимые изменения во всех системах организма, прежде всего со стороны психической сферы (Косенко Н. А. и соавт., 2014).

В Европе, в среднем на каждые 5 тысяч новорожденных, рождается один ребенок с первичным гипотиреозом (Фадеев В.В., 2012; Garber J.R. et

al., 2012). Число случаев гипотиреоза нарастает в возрасте старше 40 лет, преимущественно у женщин (7,5:1). Манифестный гипотиреоз первичного генеза наблюдается в 0,21 - 1,22% пациентов, гипотиреоз на субклинической стадии встречается до 10% - 11% среди лиц женского пола и до 3% - 4% лиц мужского пола (Браверман Л. И., 2000; Будневский А. В. и соавт., 2004; Vanderpump M. P. et al., 1995). Гипотиреоз в Российской Федерации встречается приблизительно с частотой 19 на 1000 у женщин и 1 на 1000 у мужчин (Балаболкин М.М. и соавт., 2007). По данным ВОЗ, гипотиреоз встречается у женщин с частотой 19:1000, а среди мужчин - 1:1000 (Мельниченко Г. А., 2002; Дедов И. И., 2007; Трошина Е. А., 2008). По данным Т. Б. Моргуновой (2004), манифестная форма гипотиреоза наблюдается в репрезентативной популяционной выборке в 0,21% - 2,01% случаев, а субклиническая форма - в 10,1%-12,2 % случаев. Гипотиреоз в шесть раз чаще встречается у женщин, его распространенность достигает 40 случаев на 10 тысяч населения (Дедов И. И., 2007).

Имеются данные о различиях распространенности гипотиреоза в разных популяционных группах. Так среди беременных - распространённость гипотиреоза составляет 2 - 2,5%, а у девушек подростков с нарушением менструального цикла она составила 16,9% (Воронцов В. Д., 1997; Валдина Е. А., 2006; Будневский А.В. и соавт., 2015; Долгих Ю. А. и соавт., 2016; Nordyke R. A. et al., 1998; Pop V. J., et al., 1998; Feller M. et al., 2018). Фрамингемское исследование показало, что из 2139 наблюдаемых пациентов (892 мужчин и 1256 женщин) старше 60 лет гипотиреоз в субклинической стадии отмечен у 126 больных (5,9%), причем у женщин в 7,7% случаев, а у мужчин в 3,3% (Sawin C. T. et al., 1985).

Результаты масштабного исследования NHANES-III, показали, что распространение гипотиреоза составляет 4,6% (0,33% манифестный, 4,37% субклинический). У лиц старше 70 лет гипотиреоз составлял 14%. Вся эта информация позволяет сделать вывод, что гипотиреоз одно из самых

распространенных заболеваний в эндокринологической практике (Vanderpump M.P. et al., 1995).

1.2. Классификация гипотиреоза

Выделяют патогенетическую классификацию гипотиреоза, а также классификацию, основанную на степени тяжести гипотиреоза.

Патогенетическая классификация:

1. Первичный (тиреогенный) гипотиреоз отмечают в подавляющем большинстве случаев (90%). Он развивается при непосредственном нарушении функции щитовидной железы. При этом образуется компенсаторное повышение значений ТТГ (Кириллов Ю.Б. и соавт., 1994).

2. Вторичный (гипофизарный) наблюдается при нарушении гипоталамо-гипофизарной системы с низким образованием ТТГ и дальнейшим функциональным нарушением щитовидной железы.

3. Третичный (гипоталамический) наблюдается при состояниях с поражением гипоталамуса (с нарушением секреции тиролиберина). Его отмечают крайне редко.

4. При нарушении конверсии Т₄ в Т₃ в периферических тканях или резистентности рецепторов к тиреоидным гормонам используют термин «периферический гипотиреоз», при повышенной потере тироксина (например, при нефротическом синдроме) говорят о «транспортном гипотиреозе».

Классификация по степени тяжести:

Латентный (субклинический) гипотиреоз сопровождается повышенным уровнем ТТГ при нормальном Т₄ и отсутствии характерной клинической картины (Петунина Н. А., 2006; Долгих Ю. А. и соавт., 2017; Wiersinga W.M., 1995; Weetman A.P., 1997; Koutras D.A., 1999).

Манифестный гипотиреоз сопровождается гиперсекрецией ТТГ, при сниженном уровне Т₄ на фоне характерных клинических проявлений гипотиреоза. Манифестный гипотиреоз подразделяют на компенсированный

(в результате лечения тиреоидными гормонами) и декомпенсированный (Рудницкий Л. В., 2009; Петунина Н. А., 2013).

Тяжёлый гипотиреоз (осложнённый). К осложнениям гипотиреоза относят кретинизм, сердечную недостаточность, выпот в серозные полости (с развитием полисерозита) и вторичную аденому гипофиза (Дедов И. И., 2000, 2005; Гусева Е. Ю. и соавт. 2008; Захохов Р. М. и соавт., 2014; Новиков В. И. и соавт., 2014) .

1.3. Современный взгляд на этиологию и патогенез гипотиреоза

Этиология и патогенез гипотиреоза зависят от его типа. Первичный гипотиреоз формируется при нарушении функции щитовидной железы, при этом отмечается увеличение значений ТТГ. У 74% пациентов определяют циркулирующие антитиреоидные АТ, что обычно предполагает терминальную стадию аутоиммунного тиреоидита. Выявлено, что зачастую первичный гипотиреоз - компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома II типа (в сочетании с инсулинозависимым сахарным диабетом, пернициозной анемией, гипопаратиреозом, атрофией надпочечников и гипогонадизмом). Несмотря на высокий уровень ТТГ, первичный гипотиреоз не обязательно сопровождается зобом. Гипотиреоз без зоба может быть результатом блокирования АТ рецепторов ТТГ или самого ТТГ, в связи с чем активации щитовидной железы не происходит (Браверман Л. И., 2000; Алташина М. В. и соавт., 2018). Хронический аутоиммунный тиреоидит - наиболее частая причина гипотиреоза (Камилов Ф. Х., 1998; Кузьмина Л. П., 2004; Макара Р. Д., 2009; Трошина Е. А., 2017; Михина М.С., 2017; Нижегородова К. С., 2017; Свиридонова М. А. и соавт., 2017).

Первичный гипотиреоз может быть обусловлен другими причинами:

- наличием идиопатической атрофии щитовидной железы, при которой часто выявляются антитиреоидные АТ. Из этого можно сделать вывод, что данное заболевание относится к атрофической форме хронического тиреоидита;

- тиреоидэктомией и лечением радиоактивным йодом;
- атиреоидным гипотиреозом в сочетании с расщеплением нёба, атрезией хоан и другими дефектами развития;
- резистентностью рецепторов к ТТГ.

Гипотиреоз в ряде случаев сочетается с зобом. Различают несколько состояний, при которых гипотиреоз протекает при увеличенной щитовидной железе (зобе). Независимо от причины, образование зоба - компенсаторная реакция на недостаточную выработку тиреоидных гормонов. Развитие патологических изменений происходит также, как и при эутиреоидном зобе. В результате механизмов отрицательной обратной связи должна повышаться концентрация ТТГ, что приводит к увеличению железы, компенсаторному нарастанию выработки гормонов щитовидной железы и поддержанию эутиреоидного состояния. Однако на практике уровни ТТГ и свободного Т4 у пациентов с эутиреоидным зобом обычно в пределах нормы, хотя назначение тиреоидных гормонов может приводить к обратному развитию зоба. Недостаточность йода резко повышает чувствительность рецепторов к ТТГ. При установлении этой причины используют термин «эндемический зоб». Данное заболевание поражает население определённых географических районов с недостаточностью йода в окружающей среде и проявляется прогрессирующим увеличением щитовидной железы (Платонова Н. М. и соавт., 2015; Мельниченко Г. А. и соавт., 2016, 2017; Петунина Н. А. и соавт., 2016). Таким образом, гипертрофию щитовидной железы можно объяснить повышенной чувствительностью тиреоидной ткани к нормальным концентрациям ТТГ на фоне дефицита йода. Стёртые, минимально выраженные ферментные дефекты, приём зобогенных веществ (некоторые флавоноиды, тиоцианаты) и дефицит селена, также способствуют развитию зоба. Некоторые овощи из семейства крестоцветных (репа, брюква, маниока) содержат зобогенные вещества. Их употребление в пищу на фоне недостаточности йода может усиливать формирование зоба (Матвеева Л. С., 1980; Левит И. Д., 1982; Эгарт Ф. М., 1991; Левченко И. А. и соавт., 2002;

Бышевский А. Ш., 2006; Петунина Н. А., 2006; Селиванова Г. Б., 2006; Агеев Ф. Т. и соавт., 2014; Трошина Е. А. и соавт., 2017; Cooper D. S., 1984, 1998; Aslan S. et al., 2005; Hofmann A. et al., 2008; Lin Y. S. et al., 2017).

Избыток йода также может приводить к гипотиреозу в сочетании с зобом.

Собственно, антитиреоидные препараты (мерказолил, пропилтиоурацил, перхлорат калия) могут стать причиной гипотиреоза.

Агенты с наиболее выраженным зобогенным действием - препараты лития, используемые при лечении маниакально-депрессивных состояний. Менее выраженным зобогенным эффектом обладают фенилбутазон и р-аминосалициловая кислота.

Наследственные дефекты синтеза тиреоидных гормонов отмечают редко. Эти аномалии включают: 1) нарушение транспорта йода; 2) нарушение йодирования тироглобулина; 3) нарушение дейодирования йодотирозинов; 4) нарушение секреции йодопротеинов.

Другие причины - амилоидоз, цистиноз, саркоидоз, гемохроматоз, склеродермия.

Развитие вторичного и третичного гипотиреоза при нарушении гипоталамо-гипофизарной системы с недостаточностью ТТГ (или тиролиберина) и последующее снижение функции щитовидной железы может быть обусловлено одним из состояний, вызывающих гипопитуитаризм. Как правило, вторичный гипотиреоз сопровождается выпадением функций других тропных гормонов аденогипофиза.

Периферический гипотиреоз выявляют крайне редко (казуистика).

Недостаточность тироксин дейодиназы приводит к нарушению конверсии Т₄ в Т₃. Отличительный признак - отсутствие реакции на введение 200 мкг L-тироксина (эффект оценивают примерно через неделю лечения). Поэтому компенсировать этот тип гипотиреоза следует дробным введением препаратов Т₃ (например, лиотиронином).

Тотальная резистентность периферических рецепторов к тиреоидным гормонам также приводит к клинически выраженному гипотиреозу при повышении уровней Т3, Т4 и ТТГ.

Нарушения конверсии Т4 в Т3 не относят к собственно гипотиреозу. Как правило, они возникают при тяжёлых истощающих заболеваниях или в раннем неонатальном периоде (Goulis D. G. et al., 1998; Canaris G. J. et al., 2013; Feldman A. Z. et al., 2013; Garg A. et al., 2013; Garmendia Madariaga A. et al., 2014; Peeters R. P., 2017).

1.4. Клинические проявления гипотиреоза

Клиническая картина гипотиреоза многолика (отдельно взятые симптомы неспецифичны) и определяется сниженным уровнем тиреоидных гормонов в крови в сочетании с компенсаторными реакциями со стороны других органов и систем. Поразительная амбивалентность симптомов (одинаково возможны как брадикардия, так и тахикардия, как аменорея, так и полименорея, как задержка полового созревания, так и преждевременное половое созревание и т.д.) делают порой диагностику первичного гипотиреоза достаточно трудной (Эгарт Ф. М. и соавт., 1991; Ахмедов С. А. и соавт., 2017; Weetman A.P., 1997). У пожилых больных клиническая картина часто стёртая (в таком случае диагностика может быть основана только на лабораторных критериях) (Бышевский А. Ш. и соавт., 2006; Гусева Е. Ю. и соавт., 2008; Случевская С. Ф., 2006; Будневский А. В. и соавт., 2007; Вербовой А. Ф., 2011; Петунина Н. А. и соавт., 2016; Трошина Е. А., 2016).

Снижение скорости основного обмена приводит к прибавке массы тела (однако значительной прибавки не происходит, т.к. аппетит снижен также), снижению температуры тела (обычно менее 36 С), непереносимости холода (больные постоянно мёрзнут), сонливости и общей слабости.

Сниженный сердечный выброс, перикардальный выпот, брадикардия, кардиомегалия, склонность к снижению артериального давления, (развивается так называемое «микседематозное сердце»). «Микседематозное

сердце» объясняют сниженной чувствительностью рецепторов к катехоламинам. Оно полностью обратимо при назначении тиреоидных гормонов. Частой лабораторной находкой при «микседематозном сердце» является увеличение уровня креатинфосфокиназы. Появление недостаточности кровообращения приводит к исчезновению брадикардии и появлению тахикардии.

В 10 - 20% случаев отмечают артериальную гипертензию, в основе которой лежат повышение сосудистого сопротивления вследствие увеличения выработки норадреналина, нарушения функции эндотелия, отека сосудистой стенки (Будневский А. В. и соавт., 2005; Мазур Е. С. и соавт., 2012).

Часто отмечают атеросклероз коронарных артерий вследствие гиперлипидемии, но, поскольку потребность миокарда в кислороде снижена, инфаркты миокарда бывают редко (Будневский и соавт., 2015; Oflaz H. et al., 2007).

Выпадение волос, их сухость и ломкость (вследствие неадекватной секреции жировых и потовых желёз), зачастую иктеричность кожи из-за повышения уровня циркулирующего - каротина, который постепенно трансформируется в витамин А в тканях печени. Дефицит витамина А может приводить к ксерофтальмии и гемералопии.

Отмечается появление одутловатости на лице и отёчности конечностей, не оставляющей ямок от надавливания (дифференциально-диагностический признак), вызванных скоплением питуитарной, содержащей мукополисахариды субстанции. Это явление описывается термином «микседема», который иногда употребляется как синоним выраженного гипотиреоза. Развитие «микседематозного сердца» приводит к присоединению обычных «мягких» отёков (Носова Л. Г. и соавт., 1980; Откаленко Ю. К., 1981; Панков Ю. А., 1998; Османова Э. И., 2000; Олифирова О. С. и соавт., 2015; Волкова Н. И. и соавт., 2016).

Огрубение голоса и нарушение слуха происходит вследствие отёка слизистой оболочки гортани и среднего уха в тяжёлых случаях.

Увеличение языка вследствие отёчности, при этом на боковых его поверхностях отмечают вмятины от зубов. Это может вызывать эпизоды апноэ во сне.

Побледнение и охлаждение кожных покровов вызваны вазоконстрикцией сосудов кожи. Экхимозы возможны вследствие повышенной ломкости капилляров (Петунина Н. А., 2006; Селиванова Г. Б., 2006; Агеев Ф. Т. и соавт., 2014).

Характерны снижение памяти, замедление речи и мышления (Djurovic M. et al., 2018).

Часто отмечаются параноидные изменения личности, депрессия или выраженное возбуждение (Моллаева Н. Р. и соавт., 2015).

Возможна мозжечковая атаксия (микроскопическое исследование мозга позволяет выявить накопление муцина в нервных волокнах и мозжечке).

Несмотря на повышенную сонливость из-за синдрома обструктивного ночного апноэ, больные могут жаловаться на бессонницу, поскольку у них отсутствует ощущение полноценного ночного сна.

Характерны замедленные ахилловы и другие глубокие сухожильные рефлексы, нарушения чувствительности, в том числе специфической (глухота и «куриная слепота»).

Иногда встречается гиповентиляция и плевральный выпот.

Характерны запоры, тошнота, метеоризм.

Часто отмечается повышение уровня АД и уменьшение клубочковой фильтрации из-за сниженной периферической гемодинамики (Солдатенко Н. В. и соавт., 2012).

Как правило, отмечают нормохромную нормоцитарную анемию, гиперлипидемию и псевдогипонатриемию. С равной степенью вероятности возможна гипохромная железodefицитная анемия (вследствие кровопотери

из-за нарушений менструального цикла и нарушения всасывания железа), пернициозная (ассоциированная иммунопатия), фолиево-дефицитная (нарушение всасывания фолиевой кислоты). Также отмечается тенденция к гиперкоагуляции вследствие увеличения толерантности плазмы крови к гепарину и повышения значений свободного фибриногена.

Характерно нарушение менструальных циклов (появление аменореи или метrorрагии), поликистоз яичников, миома матки, гирсутизм, бесплодие. Синдром галактореи - аменореи объясняют, как избытком тиролиберина с его пролактостимулирующим эффектом, так и дефицитом дофамина, для образования которого необходим ТЗ.

У мужчин часто отмечают олигоспермию и импотенцию.

Характерны гипотиреоидная миопатия, проявляющаяся миалгиями, мышечной слабостью, судорогами и замедленной релаксацией. Мышечная масса может увеличиваться, что приводит к псевдогипертрофии мышц.

Характерны птоз, периорбитальный отёк, аномалии рефракции. Могут отмечаться гемералопия и ксерофтальмия (вследствие сопутствующего гиповитаминоза А) (Дедов И. И. и соавт., 2015; Мартиросян Н. С. и соавт., 2016).

Вторичный гипотиреоз сопровождается симптомами дефицита других тропных гипофизарных гормонов. Ожирения обычно не бывает (наоборот, выявляют истощение). Поражение кожи выражено не резко (нет грубой отёчности, кожа тоньше, бледнее и морщинистее). Отсутствуют недостаточность кровообращения, гипотиреоидный полисерозит, гепатомегалия, В12-дефицитная анемия. Диагностика гипотиреоза основана на повышении концентрации ТТГ в сыворотке при первичном гипотиреозе (ранний и наиболее чувствительный признак), при вторичном - сниженный или нормальный уровень ТТГ при сниженном Т4, скрининг врождённого гипотиреоза предполагает диагностику уровня ТТГ в плазме не ранее 4-го после рождения дня. Исследование уровня Т3 в диагностике гипотиреоза не

является обязательным. В типичной ситуации этот показатель изменяется однонаправлено с Т4 (Hennessey J. V. et al., 2015).

Гормональное исследование латентного первичного гипотиреоза показывает высокие значения ТТГ при референсных значениях Т4. Манифестный первичный гипотиреоз соответствует гиперсекреции ТТГ и снижению уровня Т4. Не следует забывать, про наличие логарифмической зависимости между значениями ТТГ и Т4. В результате даже умеренно сниженная концентрация свободного Т4 приводит к значительному увеличению значения ТТГ. Определение субклинического гипотиреоза возможно еще при референсных значениях свободного Т4. Так как первичный гипотиреоз зачастую образуется в исходе аутоиммунного тиреоидита, возможно определение типичных серологических маркёров аутоиммунного тиреоидита (антитела к тироглобулину и пероксидазе тироцитов) (Фадеев В.В., 2002; Делягин В. М., 2008; Петунина Н. А., 2014; Вербовой А. Ф. и соавт., 2015; Капралова И. Ю. и соавт., 2015; Бирюкова Е.В. и соавт., 2017; Cooper D.S. et al., 1984; Lemma F et al., 1998; Karabulut A. et al., 2017; Roberts L. et al., 2018).

1.5. Современные подходы к терапии гипотиреоза

Основа лечения гипотиреоза - заместительная терапия тиреоидными гормонами на фоне использования адекватной диетотерапии. Современные точно дозированные синтетические препараты левотироксина (например, Эутирокс) не имеют структурных отличий от Т4 человека и могут с высокой эффективностью поддерживать стойкий эутиреоз при их приёме один раз в сутки. Среди множества патологий эндокринной системы с необходимой заместительной терапией, лечение левотироксином пациентов с гипотиреозом правомерно считается «золотым стандартом» (Мельниченко Г.А., 2002; Фадеев В.В., 2012; Staub J.J. et al., 1992; Tunbridge W. M. et al., 1997; Zulewski H. et al., 1997; Saravanan P. Et al, 2002).

Заместительная терапия тиреоидными гормонами при первичном гипотиреозе носит, как правило, пожизненный характер (Ворохобина Н.В. и соавт., 2002). Препаратом выбора является L-тироксин (левотироксин натрия). При отсутствии тяжёлой кардиальной патологии тироксин назначают в дозе 1,6 мкг/кг реальной массы тела в день, при наличии кардиальной патологии и невозможности её устранения - 0,9 мкг/кг реальной массы тела в день. Достижение расчётной дозы может производиться быстро у лиц без сопутствующей патологии и медленно - при её наличии. Контроль уровня ТТГ осуществляют лишь 2 месяца спустя после достижения расчётной дозы, затем каждые 6 месяцев, у пожилых больных необходимо производить оценку функций ССС (Biondi V. et al., 1993).

Тироксин принимают один раз в день на утро натощак за 30 мин до еды. При превышении дозы 100 мкг дозу лучше разбить на 2 приёма. Дозировка повышается через каждые 4–6 недель на 25 мкг/сут до индивидуальной поддерживающей дозы. Поддерживающие дозы большинству пациентов - 75–150 мкг/сут (коррекция зависит содержания ТТГ и тиреоидных гормонов) (Губанова Г.В. и соавт., 2015).

Заместительная терапия препаратами Т3 (например, лиотиронином) показана при периферическом гипотиреозе, когда препараты тироксина не эффективны (подразумевается отсутствие снижения и/или нормализация уровня ТТГ). Препараты, содержащие Т3, назначают несколько раз в день для поддержания нормального уровня Т3 в крови, так как Т3 имеет короткий период полувыведения. После приёма Т3 (лиотиронин) отмечается быстрое и значительное повышение значений Т3, которые нормализуются через 2–4 часа. У пациентов, получающих Т3 несколько раз в сутки, отмечается состояние медикаментозного тиреотоксикоза. У таких больных повышен риск возникновения сердечной патологии.

Комбинированные препараты Т3 и Т4 (тиреокомб, тиреотом, новотирол, йодтирокс) используют по особым показаниям. При их приёме отмечают аналогичную динамику содержания Т3, хоть и с меньшими

пиковыми уровнями. Монотерапия L-тироксина вызывает плавное увеличение содержания в плазме Т3 в течение нескольких недель. Референтные значения достигаются в течение 8 недель терапии. Заместительная терапия вторичного гипотиреоза проводится по тем же принципам, что и при первичном. Отличие заключается в том, что вторичный гипотиреоз практически всегда сочетается с вторичным гипокортицизмом, и в лечении требует коррекции вначале гипокортицизма, и лишь затем - гипотиреоза. При нарушении этого правила возможен аддисонический криз, т.к. тиреоидные гормоны и кортизол — антагонисты. Эффективность лечения оценивают по определению уровня свободного Т4, а не ТТГ. Препараты ТТГ с лечебной целью не применяют вследствие аллергизирующих свойств (Голдырева Т.П. и соавт., 2000; Радюк О. М., 2000; Трошина Е.А., 2008; Куташов В.А. и соавт., 2006, 2009; Будневский А.В. и соавт., 2014; Нижегородова К. С. и соавт., 2017; Петунина Н. А. и соавт., 2017; Biondi V. et al., 1993; Hefland M. et al., 1998; Kleinman A., 2004; Garg A. et al., 2013; Kuik D.J. et al., 2013; Gao C. X. et al., 2015; Wimalawansa S. J., 2016; Lin Y.S. et al., 2017).

1.6. Распространенность аффективных расстройств

Проблему аффективных, в частности, наиболее встречающихся в рамках данной патологии депрессивных расстройств относят к наиболее актуальным в психосоматической и соматопсихической медицине. Всемирная организация здравоохранения сравнивает депрессию с эпидемией, охватившей все человечество. На 51 сессии ВОЗ объявлено, что депрессия уже вышла на первое место в мире среди причин неявки на работу, на второе – среди болезней, приводящих к потере трудоспособности. Если не будут приняты соответствующие меры, то к 2020 году депрессия парализует экономическую жизнь как развитых, так и развивающихся стран.

Экономические потери в связи с депрессивными расстройствами достаточно активно изучаются: депрессия является ведущей причиной

инвалидизации людей трудоспособного возраста (14 - 44 лет) (Ермаков А. В., 2002; Смулевич А.Б., 2002; Андрющенко А.В. и соавт., 2003; Гурович И.Я. и соавт., 2004; Изнак А.Ф., 2005; Куташов В. А и соавт., 2007; Джангильдин Ю.Т. и соавт., 2008; Чуркин А. А. и соавт., 2009; Арндт П. и соавт, 2014; Кожевникова И.С. и соавт., 2017). Ежедневно пациенты с депрессией теряют 5,6 часа продуктивности на работе (Крылов В.И., 1999; Корнетов Н. А., 1999, 2000; Куташов В.А., 2005, 2006, 2007; Феоктистова С.В., 2010). У 80 % людей, страдающих депрессией, нарушено ежедневное функционирование (Прокудин В. Н., 2001; Малкина-Пых И. Г., 2003, 2005; Куташов В.А., 2008, 2014). Около 50% снижения производительности труда у пациентов с депрессией связано с укороченным рабочим днем или отгулами (Немцов А.В. и соавт., 1996; Александровский Ю. А., 2000; Вознесенская Т. Г., 2000; Мосолов С.Н., 2002). Пациенты с депрессией в 1,5 - 3,2 раза чаще оформляют больничный лист за 30 - дневной период (Коркина М. В., 2004; Смулевич А. Б., 2007; Косенко Н. А. и соавт., 2014). Самоубийства и депрессия в прошлом году обошлись японской экономике почти в 2,7 трлн. йен (32 млрд. долларов), утверждает правительство страны. По данным информационного бюллетеня ВОЗ (№ 369), лечение получают менее половины страдающих от депрессии людей в мире (в некоторых странах менее 10%).

Распространенность расстройств депрессивного спектра составляет примерно 2,55 - 5,2% (Вертоградова О.П., 1984, 2005; Гаранян Н.Г. и соавт., 1998; Краснов В.Н., 1999; Тиганов А.С., 1999, 2000; Жариков Н. М., 2001; Евсегнеева Е.Р., 2011; Смулевич А. Б., 2012; Зейгарник Б. В., 2013; Moukhin A. A., 1996; Gerra G., 1997; Pascual J. C. et al., 2007; Helvik A. S. et al., 2012; Keeley R. D. et al., 2014; Jeon S. W. et al., 2018). До 80% попыток суицида совершается больными с депрессивным расстройством.

Это заболевание возникает у лиц любой возрастной категории и расы, независимо от социально-экономического статуса (Паршина Т.О., 2008; Зейгарник Б. В., 2013; Gotlib Ian H. et al., 2014). Эксперты ВОЗ прогнозируют, что аффективные расстройства и сердечно-сосудистые

патологии займут лидирующую позицию к 2025 году, опередив онкозаболевания и травматические поражения (Трифонов Б.А., 1980; Вертоградова О.П., 2005; Александровский Ю.А. 2000; Павлов И.С., 2012; Рубан Э. Д., 2013; Stahl S.M., 1998; Lenaz G., 1998; Nierenberg A.A., 2001; Taylor D. H. Jr. et al., 2008). Важно то, что депрессивное расстройство выходит за рамки психиатрии (Joffe R. T., 2002; Kaplan H.I., et al., 2010; Esfandiari N. H., 2017).

Значительное количество пациентов с депрессией обращаются за помощью в общемедицинские учреждения и, в итоге, далеко не все больные получают помощь у врачей-психиатров. Аналогичная информация была представлена ВОЗ: сегодня больше 50% пациентов с депрессией не попадает к психиатрам. В последние годы большое внимание уделяется определению биологических критериев депрессий: биохимических, иммунологических генетических, что связано с изучением их влияния на патогенез подавляющего количества заболеваний человека. Эпидемиологические исследования показали, что депрессивная симптоматика у пациентов врачей общей практики составляет от 5,5 до 57, 9% в зависимости от способов оценки. (Ахмедов С.А. и соавт., 2017). Депрессивное состояние встречается у 12,7 - 36,5% пациентов с соматическими заболеваниями, что увеличивает распространение депрессивного расстройства (Lackamp J. et al., 2016). При помощи мета-анализа 27 исследований было установлено, что средняя частота клинически выраженной депрессии у больных с ХСН составляет 21,5% (от 9 до 60%), что в 2-3 раза превышает её распространённость в популяции. Что касается возрастного аспекта, то наиболее подверженными депрессии оказались пациенты до 60 лет. Частота выявления депрессии была выше у женщин, чем у мужчин (32,7% и 26,1% соответственно) и возрастала при увеличении ФК ХСН. Так, у пациентов с III ФК депрессия выявлялась почти в 2 раза чаще, чем у больных со II ФК, а различие между I и IV ФК было 4-х кратным.

В 2002 г. в РФ были проведены многоцентровые эпидемиологические исследования «КОМПАС» (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля). В программе участвовали 800 докторов (неврологи, терапевты, кардиологи) и 10541 пациентов. Депрессивное расстройство у больных выявляли с помощью шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований США (CES-D), созданной в 1977 году. Она считается достаточно точной для диагностики депрессивного расстройства. Также изучалось воздействие социальных и демографических факторов на появление и тяжесть депрессивного расстройства.

По выводам исследования «КОМПАС» до 23,8% пациентов находились в состоянии выраженной депрессии (более 25 баллов по данным шкалы CES-D). У 22,1% больных выявлена депрессивная симптоматика (19 - 25 баллов по данным шкалы CES-D), что показывало наличие вероятного диагноза «расстройство депрессивного спектра». Следовательно, те или иные депрессивные расстройства регистрируются у 45% пациентов (Воробьева О.В., 2004; Ольбинская Л.И., 2005).

1.7. Диагностика депрессий

Депрессия трудно диагностируется в связи с тем, что её симптомы: усталость, утомляемость, апатия – являются весьма распространёнными в популяции, что затрудняет адекватное лечение (Тювина Н. А. и соавт., 2011; Краснов В.Н., 2012). В исследовании «ПАРУС» (Смулевич А.Б. и соавт., 2007) было установлено, что диагностика депрессивных состояний в условиях общемедицинской сети практически не проводится. Об этом свидетельствует тот факт, что о наличии у больного депрессией до его включения в программу было известно лишь в 0,6% случаях.

Диагностике депрессии располагают содержащиеся в современной классификации болезней конкретные диагностические симптомы изучаемых заболеваний (ВОЗ, 1994). Центральное место в систематике аффективной

патологии занимает «депрессивный эпизод» (Патошкина Н.П., 1980; Малин Д.И., 2000; Ещенко Н.Д., 2004; Кулаков С.А., 2005; Куташов В.А. и соавт., 2006, 2008; Винобер А.В., 2017; Кожевникова И.С. и соавт., 2017). Дальнейшие уточнения предусматривают выявление варианта течения депрессии (рекуррентная - повторяющаяся депрессия, биполярное расстройство, характеризующееся сменой депрессивных и маниакальных фаз и т.д.), признаки которого описаны следующим образом.

Основные симптомы депрессий:

- сниженное в сравнении с характерной для пациента нормой настроение, отмечающееся практически каждый день и продолжающееся в течение не менее 2-х недель;
- значительное снижение удовольствия от деятельности, сопровождающейся позитивными эмоциями;
- ощущение снижения энергии и повышение утомляемости.

Дополнительные симптомы депрессий:

- снижение способности к сосредоточению и концентрации внимания;
- сниженная самооценка и чувство неуверенности в себе;
- идеи самоуничужения или вины;
- пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства;
- нарушение сна;
- нарушение аппетита.

Наличие 2-х основных и 2-х дополнительных симптомов достаточно для постановки диагноза.

Диагностические методы для выявления депрессии можно разделить на 3 категории: клинические интервью, включая «Структурированное клиническое интервью» (DSM-4) (Рогозина Т.А., 2002; Соловьева С.Л., 2008; Андреев И.Л., 2010; Харитонов С.В. и соавт., 2017); опросники для

выявления симптомов депрессии, включая опросник Бека; шкала Зунга для самооценки депрессии; госпитальная шкала тревоги и депрессии; шкала Гамильтона и другие методы, основанные на записях в истории болезни пациента (Ханин Ю.Л., 1976; Engstrom G. et al., 1996; Boswell E.B. et al., 1997; Sauer H., 2003; Cuestas M. E. et al., 2010; Miskovic M., 2015).

1.8. Общие подходы к терапии депрессий

Около 60 лет основными препаратами для лечения депрессий оставались ТЦА и ИМАО (Ашмарина И. П., проф. Стукалова П. В., 1996; Куташов В. А. и соавт., 2006). В настоящее время, в силу малого ценового диапазона трициклические антидепрессанты, продолжают широко использоваться в психиатрии. Однако широкое внедрение в клиническую практику селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других препаратов новой генерации позволило осуществить прорыв в фармакотерапии этого заболевания. На протяжении последних 10 лет изменились представления о механизмах развития депрессий, что повлекло за собой разработку новых средств для лечения этого заболевания, в частности, появление селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина (Еликова Е. П., 1997; Куташов В. А. и соавт., 2007; Engstrom G. et al., 1996; Cunningham L.A., 1997; Doyle J. J. et al., 2001; Weinmann S., et al., 2008; Joffe H., 2014).

Эта группа препаратов явилась следующей после СИОЗС генерацией антидепрессантов. На сегодняшний день представлены 3 препарата этой группы: венлафаксин, дулоксетин, милнаципран, причём все препараты обладают схожей эффективностью (Мосолов С. Н., 2012; Feighner J. P., 1994; Lecrubier Y. et al., 1997; Gex-Fabry M. et al., 2002; Montgomery S.A. et al., 2004; Joffe R. T., 2006, 2011; Zhang Y. et al., 2012; Demartini B. et al., 2014; Amsterdam J. D. et al., 2016).

Венлафаксин является рацематом R- и S-энантиомеров, причём оба обладают фармакологической активностью (Rudolph R.L. et al., 1999; Thase

М. et al., 2001). Главным метаболитом является О-десметилвенлафаксин. Его плазменные значения выше, чем у венлафаксина и он обладает аналогичными антидепрессивными свойствами (Tylee A. et al., 1997; Gex-Fabry M. et al., 2002), в связи с чем, возможно, скоро будет представлен в качестве отдельного препарата. Венлафаксин способен ингибировать белок-транспортер серотонина, а при использовании в больших дозировках – транспортер норадреналина. Отмечается отсутствие сродства к адренергическим, мускариновым, гистаминергическим, 5-НТ1- и 5-НТ2-серотониновым рецепторам $T_{1/2}$ венлафаксина составляет 5 ч., а О-десметилвенлафаксина – 11 ч. Связывание протеинов плазмы с венлафаксином достигает 27,5 %, что гораздо ниже, чем у СИОЗС (у флуоксетина – 94 %, пароксетина – 95 %). Отмечается ингибирование венлафаксином CYP2D6. Это может нарушать нормальный метаболизм других ЛС, метаболизируемых этим ферментом (Fenli S. et al, 2013).

Исследования выявили схожие значения эффективности венлафаксина и других препаратов с антидепрессивными свойствами. В сравнении с сертралином (Куташов В.А. и соавт., 2005, 2007, 2008) и эсциталопрамом, венлафаксин демонстрирует аналогичную с этими препаратами эффективность при лечении больных тяжёлыми депрессиями и в улучшении качества их жизни.

Было проведено 33 исследования с включением больных с выраженным депрессивным расстройством, получавших терапию венлафаксином, флуоксетином, пароксетином и флувоксамином. Значений ремиссий при терапии венлафаксином составляло 45,1%, при терапии антидепрессантами группы СИОЗС – 35,6%. Уровень ремиссии в группе плацебо-контроля – 25,8%. Схожие данные получены и в других исследованиях (Куташов В.А., и соавт., 2007; Куташова Л.А. и соавт., 2013; Герасимчук М.Ю., 2017; Joffe H. et al., 2014). Можно сделать выводы, что венлафаксин представляется более результативным антидепрессивным препаратом по сравнению с СИОЗС. Параллельно появились сообщения об

отсутствии значимых различий в эффективности между антидепрессантами второй генерации и лишь незначительных (но статистически достоверных) преимуществах венлафаксина и сертралина в сравнении с флуоксетином. Решающим критерием в подобных противоречивых ситуациях становится скорость наступления клинически значимого эффекта, и венлафаксин в этом отношении имеет очевидные преимущества. В частности, выраженный эффект при приёме высоких доз венлафаксина наблюдается уже через 1–2 недели приёма (в сравнении с плацебо). Схема с быстрым наращиванием суточной дозы венлафаксина до 375 мг/сут. позволяет добиться стойкого клинического эффекта уже за 1 неделю терапии. Однако недостаточно данных о продолжительности ремиссий при лечении венлафаксином в сравнении с СИОЗС. При длительном приёме венлафаксина (12 месяцев) только 22 % пациентов перенесли рецидив депрессии, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 55% ($p < 0,001$), что говорит в пользу возможности использования препарата для поддерживающей терапии с целью профилактики рецидивов депрессии (Sun L. et al., 2017). Интересно отметить, что в одном из мета-анализов, объединивших 3273 больных в группе венлафаксина из группы СИОЗС и 932 больных в группе плацебо, продемонстрирована преимущественная эффективность венлафаксина в редукации соматических симптомов по шкале HAM-D в сравнении с СИОЗС и плацебо.

Профиль переносимости венлафаксина отражает его фармакодинамику: с одной стороны, встречаются серотонинергические (тошнота, рвота, сексуальная дисфункция и другие признаки), с другой – норадренергические НПР (потливость, сухость во рту, увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления). Отмечено, что повышение артериального давления испытывают примерно 3% пациентов, причём этот эффект, скорее всего, носит дозозависимый характер. Венлафаксин не вызывает седации и антихолинергических побочных

реакций. Число прерывающих лечение такое же, как и при лечении другими антидепрессантами второй генерации (Weinmann S. et al., 2008).

1.9. Немедикаментозные методы лечения депрессий

Другим методом влияния на психосоматическую область является психотерапия, весьма часто применяемая на практике. В психотерапии, использующей психодинамическую модель, основная задача - облегчение понимания пациентом механизмов его депрессивного расстройства. Длительная терапия призвана помочь решить проблемы зависимости, улучшить понимание и выражение подавляемой злости и других болезненных ощущений, помочь в анализе и «проработке» оборонительных позиций. При использовании когнитивной терапии больные осознают уровень своего негативного мышления и нарушений познавательных процессов. Эти изменения вызваны неверными схемами мыслительных процессов и восприятия. Такие нарушения со своей стороны способствуют возникновению и закреплению депрессии. Наличие иррациональности, негативной селекции внимания, дихотомического мышления, иных форм нарушения мышления, были исследованы Беком, Эриксоном и другими учеными (Собчик Л. Н., 2003; Kroenke K., 2001).

Считается, что минимизация неадекватных мыслительных процессов и нарушений восприятия должна значительно влиять на аффективное состояние. Терапия депрессий с помощью модели «заученное бессилие» обусловлена появлением у пациента возможностей контроля происходящих событий.

Интерперсональная модель основывается на убеждениях в том, что депрессивное расстройство находится в рамках общественного контекста. Основное направление лечения - появление у пациента способностей к ведению здоровой коммуникации и развитие позитивных общественных позиций. Описанные выше виды терапии - как и другие применяемые психотерапевтические подходы - в некоторых случаях оказывается

эффективным. Однако современные представления о терапии депрессий основываются в большей степени на превалировании биологических методов лечения.

1.10. Гипотиреоз и депрессии

Изменения в эндокринной системе, появляющиеся при психических расстройствах изучаются уже длительное время (Терещенко И. В. и соавт., 2008; Юсупова Г.Т., 2012; Сеницына Ю.В. и соавт., 2014; Ittermann T. et al., 2015). В настоящее время изучение связей дисбаланса эндокринной системы и депрессий является одним из наиболее актуальных направлений развития психонейроэндокринологии и биологической психиатрии. Используемая в течение длительного времени моноаминовая гипотеза патогенеза депрессивных расстройств в настоящее время пересматривается и изменяется в связи с появлением новых патогенетических моделей депрессий (Пятницкий Н. Ю., 2001; Моллаева Н. Р. и соавт., 2015). В этих моделях основную роль в патогенезе аффективных расстройств отдается нарушению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем. (Подкорытов В. С. и соавт., 2003; Будневский А.В. и соавт., 2015).

Вопрос эндокринной патологии при депрессии поднимается во множестве клинических и экспериментальных исследований (Дедов И.И., 2005; Березина Е.И., 2010; Мосолова С. Н., 2012; Engum A., et al., 2005). Доказано, что структурные и функциональные нарушения дендритов, поражение глиальных и нервных клеток при депрессивном расстройстве во многом связаны с продолжительными нарушениями эндокринной системы (Ястребов В.С., 2004; Samuels M. H., 2014).

Исследование анаболических и катаболических процессов у пациентов с депрессией вызывает все больший интерес у ученых (Adlin V., 1998; Dartigues J. F. et al., 2012; Dong Y. H. et al., 2014; Ortiga-Carvalho T. M. et al., 2014).

Выявлено, что при депрессивных расстройствах появляется дезорганизация работы ГТТ - системы. Изменяются уровни свободного тироксина и отмечается снижение ответа на тиролибериновый тест.

Используемая в течение длительного времени моноаминовая гипотеза патогенеза депрессивных расстройств в настоящее время пересматривается и изменяется в связи с появлением новых патогенетических моделей депрессий. В этих моделях основную роль в патогенезе аффективных расстройств отдается нарушению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Научная литература обладает большим объёмом информации об изучении ГТТ-системы при депрессиях. Выявлено, что даже незначительные нарушения в ее работе связаны с когнитивными и поведенческими расстройствами. К поведенческим отклонениям относят чрезмерную тревогу на фоне гипертиреоза и сниженную активность на фоне гипотиреоза. К когнитивным - нарушение памяти при тиреоидной дисфункции, а также нарушение обучаемости при гипертиреозе (Спирин Н.Н. и соавт. 2016; Canaris G. J. et al., 2000).

По данным исследований, у больных с депрессией отмечается стойкое отклонение уровня свободного тироксина или сывороточного тироксина (Monzani F. et al., 1997). В некоторых исследованиях отмечено увеличение показателей трийодтиронина у больных депрессией (Monzani F. et al., 1993).

При этом данные некоторых исследований показали снижение функции щитовидной железы у таких пациентов (Kvistad S. A. et al., 2016).

Интересны выводы, полученные из 2 объемных исследований больных с депрессивными расстройствами с целью обнаружения дисфункции щитовидной железы. Выявлено, что наличие отклонений от нормы тиреоидной функции пациентов с депрессией встречается достаточно редко (повышение уровня ТТГ в 2,15% и 2,62% случаев) (Reinhardt W. et al., 1998). Клиническая форма дисфункции ГТТ крайне редка.

Отмечают, что главными признаками нарушения ГГТ - системы у больных депрессией являются:

- 1) изменение выброса ТТГ при введении тиролиберина;
- 2) высокие уровни антитиреоидных антител;
- 3) жидкость содержит увеличенное количество тиролиберина.

Некоторые ученые считают, что появление субклинической дисфункции ГГТ может быть связано с аутоиммунным процессом. Обнаружены антитела к микросомальным фракциям щитовидной железы и антитела к рецепторам ТТГ у пациентов с депрессиями (Peeters R. P., 2017; Panda S., 2018).

Однако до сих пор не выяснено, первичными или вторичными по отношению к заболеванию являются изменения тиреоидной функции при депрессии. Ученые предполагают, что нарушения работы ГГТ-системы является компенсаторной реакцией в ответ на дисфункцию серотонинергической системы (Fountoulakis K. N. et al., 2004; Henze M. et al., 2017).

Важнейший показатель нарушений в работе тиреоидной оси у больных депрессивным расстройством - снижение выброса ТТГ при тиролибериновом тесте. Он выявлен у 20,8-35,7% больных. Остальные показатели находятся зачастую в пределах референтных значений. При проведении успешного лечения депрессии происходит нормализация выброса ТТГ (Kim E. Y. et al., 2015). Механизмы, ответственные за сниженный выброс ТТГ при депрессии, изучены недостаточно. Выяснено, что при депрессивном расстройстве отмечается повышение уровня глюкокортикоидов. Они тормозят работу ГГТ - системы и, соответственно, имеют определенную роль в развитии такой реакции. Увеличение содержания ТТГ у здоровых людей наступает к вечеру и развивается максимально между 23-30 и 04-30. При депрессивном расстройстве, ночное увеличение ТТГ как правило не наблюдается. Это приводит к сниженной продукции тиреоидных гормонов. Эта информация подтверждает теорию центрального механизма гипотиреоза у больных депрессией. Метод депривации сна, обладающий антидепрессивным

эффектом, восстанавливает нормальный циркадный ритм продукции ТТГ (Atis G. et al., 2010).

Различная информация о нарушениях работы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) системы у больных с депрессивными расстройствами обосновывается наличием разных подтипов заболевания. Поэтому одной из основных задач нашей работы является исследование особенностей дисфункции ГГТ-системы у больных с различными подтипами депрессий и взаимосвязи ГГН - и ГГТ-систем в развитии депрессий.

Изучение ГГТ-системы указало на наличие сниженного ответа на тиролибериновый тест у 32% больных с депрессивным расстройством. Интересно явление снижения содержания свободного тироксина при тяжёлых депрессиях. Низкий энергетический потенциал пациентов с депрессией отчасти можно объяснить дисфункцией щитовидной железы. Оценивая дисфункцию ГГТ-системы необходимо разграничивать вторичные нарушения, вызванные депрессивным расстройством, и субклинические формы первичного гипер- и гипотиреоза. Отмечено, что депрессия способна надевать маску расстройства ГГТ-системы. Поэтому необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику эндокринной патологии у больных с депрессивными расстройствами (Vanderpump M.P. et al., 1995; Wang C., Crapo L. M., 1997).

При невротическом депрессивном расстройстве изменяется гормональный уровень, оказывающий воздействие на развитие психической и метаболической дисфункции: повышение уровня кортизола при сниженном АКТГ, увеличение содержания пролактина в крови, высокое содержание общего трийодтиронина при сниженном свободном тироксине и тиреотропном гормоне, что характерно для развития тиреоидной депрессии (Балаболкин М. И., 2002; Будневский А.В. и соавт., 2010; Гельцер Б. И. и соавт., 2017; Arem R., 1996; Brundtland G. H., 2000; Adamarczuk-Janczyszyn M. et al., 2016).

При всех формах манифестного гипотиреоза, в том числе сочетающегося с другой патологией назначается заместительная терапия

препаратами тиреоидных гормонов. Ежедневный прием левотироксина сегодня является «золотым стандартом» заместительного лечения. Подбор адекватной дозировки оценивается по содержанию тиреотропного гормона.

Но даже при адекватной заместительной терапии зачастую гипотиреоз длительно сохраняется декомпенсированным. Исследования показали, что количество больных декомпенсированным гипотиреозом составляет от 31,6% до 61,9% (Подкорытов В.С. и соавт., 2003; Петунина Н.А., 2003). Частыми причинами декомпенсации заболевания оказываются недостаточная комплаентность, нерациональность рекомендаций докторов, специфичность психологического статуса больных, включая наличие депрессивных расстройств (Vanderpump M.P. et al., 2013), что делает важным поиск оптимального сочетания терапии гипотиреоза и аффективных расстройств. Появляется всё больше работ, посвящённых поиску оптимального сочетания антидепрессивной терапии и заместительной терапии гипотиреоза.

Существующая информация о влиянии лечения антидепрессивными средствами на тиреоидную функцию немногочисленна и противоречива. Есть данные о снижении содержания тироксина на 11,4% на фоне лечения пароксетином больных с тяжелой депрессией. Терапия сертралином на протяжении 3-х недель способствовала повышению содержания Т3. Есть данные об отсутствии изменений ГГТ-системы на фоне терапии антидепрессантами (Смулевич А.Б., 2016; Левченко И.А. и соавт., 2002; Фадеев В.В., 2004; Будневский А.В. и соавт., 2011).

Исследования показали, что наиболее эффективным является комбинированное лечение антидепрессантами и синтетическим аналогом L-тироксина. Психотерапия не показала значительного воздействия на психопатологию, встречающуюся при субклинической форме гипотиреоза, но её рекомендуется сочетать с фармакотерапией, так как это способствует закреплению терапевтического эффекта и содействует реадaptации пациентов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ 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.

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 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 (3,2%) обследованных,

биполярное расстройство выявлено у 12 (3,0%), циклотимия - у 7 (1,7%) пациентов.

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 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 (Канады).

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 Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США) и реагентов компании Labor Diagnostika Nord (Германия). Поскольку многие лекарственные препараты влияют 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 клинικο-динамических взаимоотношений гипотиреоза и данного вида аффективной патологии.

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

В работе использована клинико-anamнестическая и клинико-психопатологическая карты (Краснов В.Н., 1999). Клинико-психопатологическая, клинико-anamнестическая 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 (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-21), состоящая из 21 пункта, и шкала Монтгомери-Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), включающая 10 вопросов. Каждый ответ оценивается в баллах от 0 до 6. Общий балл количественно варьируется

от 0 до 60. Оценивается общий балл. Балл снижается в процессе облегчения состояния. Шкала Монтгомери-Асберга использовалась для объективной оценки результатов проводимого лечения по нивелированию аффективной симптоматики.

Клинико-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).

Шкала тревоги и тревожности Ч.Д. Спилбергера - личностный опросник, который способен определять тревогу как состояние «здесь и сейчас», а также дифференцировать тревожность в качестве личностного свойства. Ханин Ю.Л. в 1976 - 1978 г.г. адаптировал и модифицировал русскоязычный вариант шкалы. В настоящее время шкала называется шкалой реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина. Это надежный тест для самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность) и личностной тревожности (устойчивая характеристика индивидуума).

Опросник Г. Шмишека включает 88 тематических вопросов для оценки акцентуации, на которые пациент выбирает ответ «да» либо «нет». Затем ответы обрабатываются с помощью специального ключа. В соответствии с данным опросником выделяют типы акцентуации: циклотимический, гипертимический, дистимический, эмотивный, экзальтированный, педантичный, демонстративный, тревожный, возбудимый, застревающий.

Канадский исследователь G. Taylor в 1985 г. разработал Торонтскую алекситимическую шкалу, состоящую из 26 пунктов. Пациенты, имеющие алекситимию, не способны адекватно описывать свои чувственные ощущения вербально, а также идентифицировать их. Они испытывают

затруднения при проведении различий между телесными ощущениями и чувствами. Данные психологические характеристики снижают возможность к вербализации аффекта. Это, в свою очередь, дает чрезмерный физиологический ответ на воздействия стрессорных факторов. Алекситимичными считаются больные, набравшие по TAS 73 балла и более, неалекситимичными - менее 62 баллов. К зоне неопределенности отнесены те пациенты, которые набирают от 62 до 73 баллов.

2.1 Дизайн исследования и формирование групп

На первом этапе исследования всем пациентам проводилось исследование соматического, гормонального и психического статуса.

Психометрические тесты проводились на момент включения в исследование, через 3 и 6 месяцев наблюдения. Оценка результатов лабораторных исследований проводилась при включении в исследование и через 6 месяцев. Измерение концентрации в крови ТТГ при необходимости титрования дозы L-тироксина проводилось через 3 и 6 мес. Диагностический комплекс включал в себя:

- клинико-психологическое тестирование с помощью методик для оценки депрессивных расстройств (Монтгомери-Айсберга и Гамильтона), тревожности (Спилбергера-Ханина), акцентуации характера (Г. Шмишека), алекситимии (TAS-26);
- исследование тиреоидного статуса с определением уровней ТТГ, fT3 и fT4;
- определение концентрации в крови нетиреоидных гормонов – АКТГ, кортизола, альдостерона;
- исследование экскреции катехоламинов.

Примечание: исследование акцентуации характера проводилось однократно на этапе включения в исследование.

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.

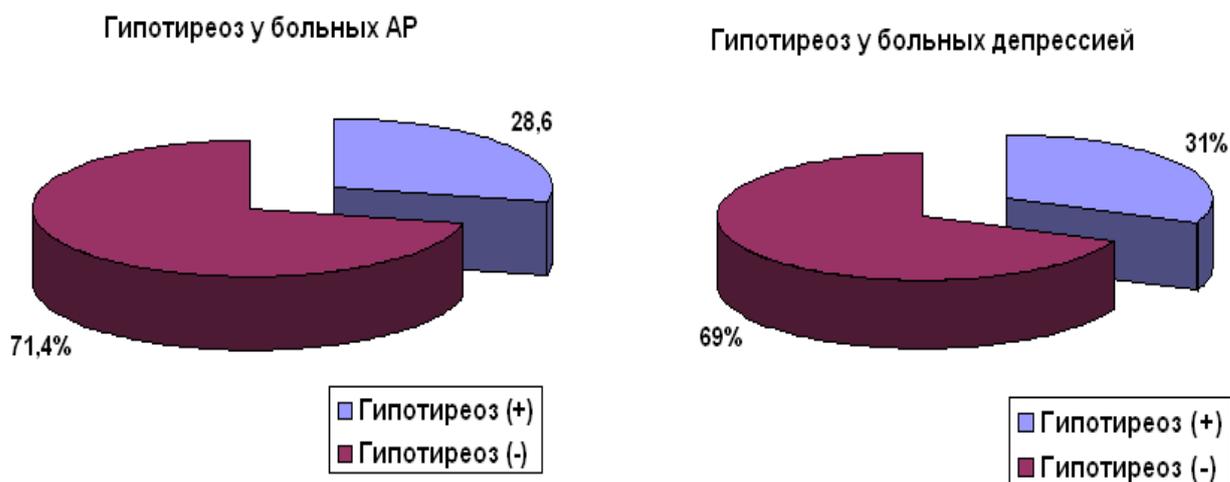


Рисунок 1. Частота гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами и депрессией

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 3).

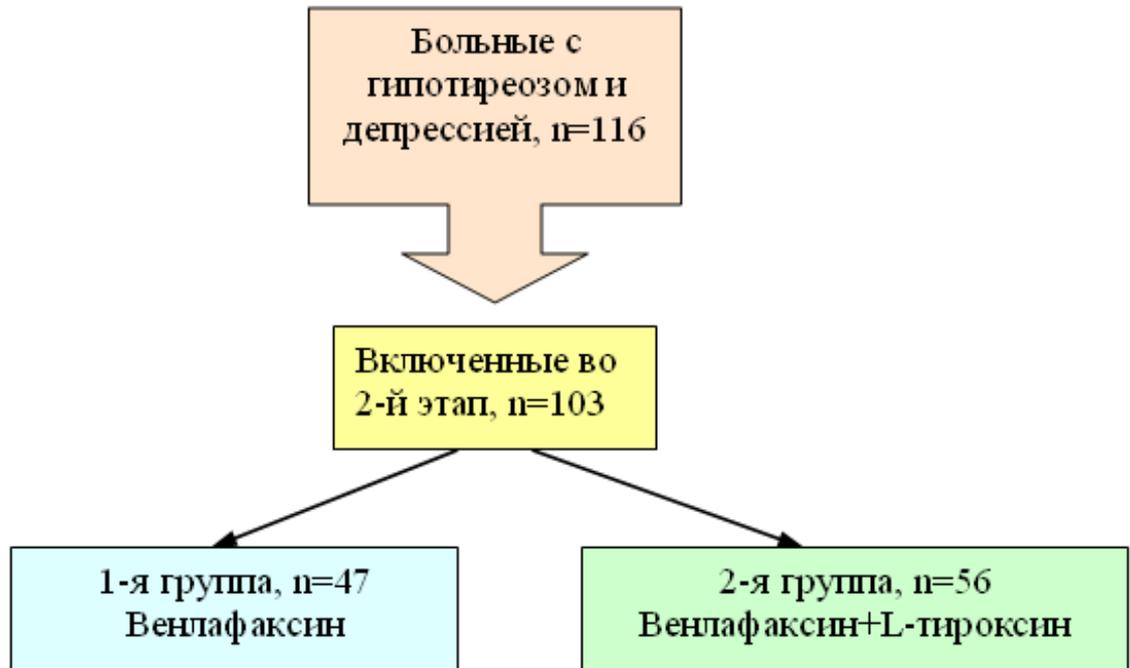


Рисунок 2. Формирование групп для дальнейшего наблюдения и лечения

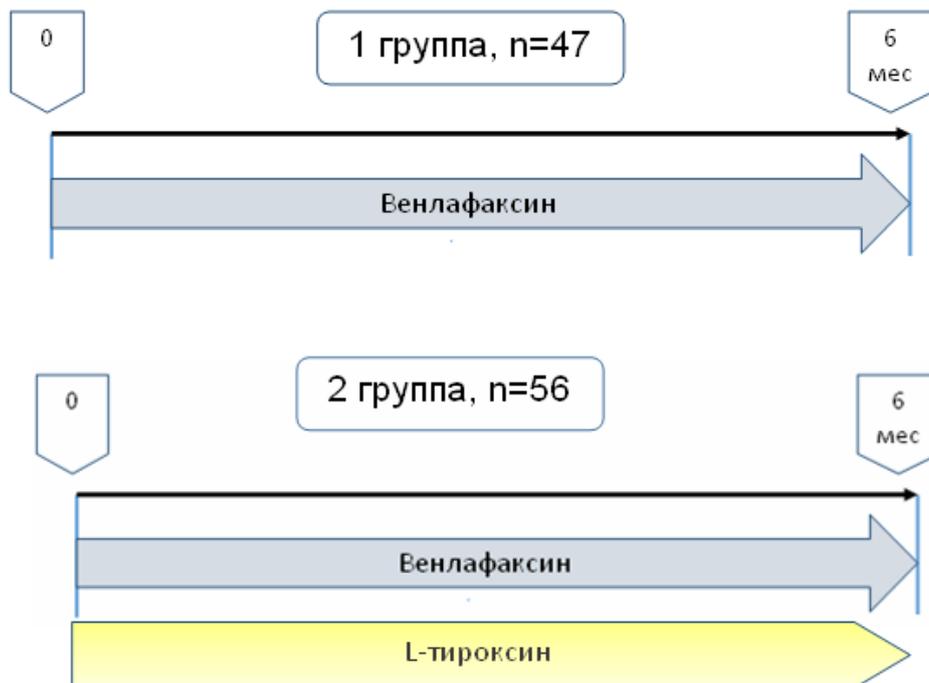


Рисунок 3. Схема, иллюстрирующая терапию в группах сравнения

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 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.

2.2 Характеристика группы пациентов с аффективными расстройствами

Распределение пациентов по гендерным показателям продемонстрировало, что во всей группе больных, у которых на фоне депрессивного расстройства был обнаружен гипотиреоз, большая доля приходилась на женщин (n=328; 80,8%). Мужчин в выборке исследования было 78 (19,2%).

При изучении распределения больных с учетом возраста выяснилось, что среди пациентов, страдающих синдромом гипотиреоза, самой представительной была возрастная группа от 70 - 75 лет – 142 человека, или 35,0% (рисунок 4).

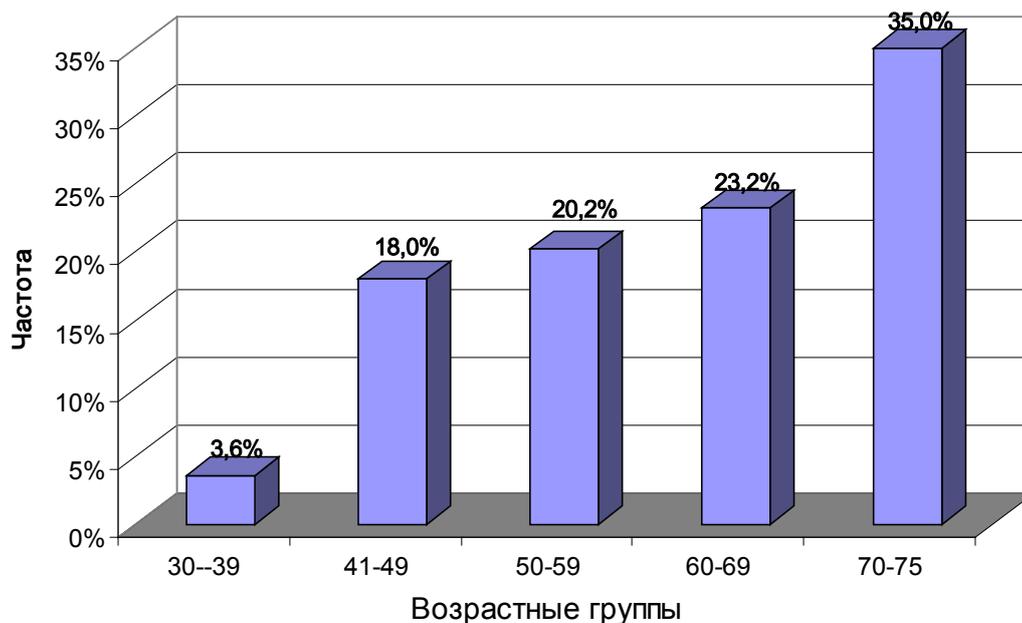


Рисунок 4. Распределение больных с аффективными расстройствами и гипотиреозом по возрасту

Наименьшее количество пациентов пришлось на группу 30-39 лет - 15 человек, что в процентном отношении равнялось 3,6%. В группе 41-49 лет было 73 пациента (18,0%), 50-59 лет – 82 (20,2%), 60-69 лет – 94 (23,2%). Очевидно, что с возрастом нарастало число больных, имевших синдром гипотиреоза.

Городские жители преобладали над теми, кто проживал в селе. Горожан было 282 человека, что составило 69,5%.

В 65,5% случаях исследуемые пациенты имели среднее или средне-специальное образование. Таких лиц было 266 человек. Наименьшей оказалась доля лиц с неполным средним образованием - 22 человека (5,4%). Высшее образование имели 117 человек (28,8%).

Анамнестические данные свидетельствовали о том, что на момент начала исследования 146 пациентов относились к работникам, занятым умственным трудом, что составило 36,0%. Лиц, занятых физическим трудом, среди обследованного контингента оказалось 120 человек (29,6%). Количество пенсионеров по возрасту: 71 человек (17,5%). Инвалидов III и II групп было 69 человек (16,9%).

Прежде чем анализировать семейное положение обследованных пациентов, следует обратить внимание на то, что взаимоотношения в семье зависят от ряда факторов, которые зачастую не связаны с психикой индивидуума. Однако именно обстановка в семье свидетельствует о том, насколько человек адаптирован к социуму. При этом развитие некоторых психических заболеваний, в частности, аффективных расстройств с дисфорией, расстройств личностного плана, очень часто могут приводить к разводам или другим дезадаптирующим компонентам. Отношения в семье, кроме прочего, способны влиять на внутреннюю картину болезни. Это может стать как позитивным, так и негативным стрессорным агентом, влияющим на формирование той или иной патологии.

Большинство обследованных пациентов (315 человек, или 77,6%) имели собственную семью, т.е. были женаты (замужем). Остальные 91 (22,4%) - не имели партнера по браку, в том числе разведенными были 73 человека, а 18 – вдовы (вдовцов не было).

Нами также анализировались конфликтные ситуации в семьях, продолжающиеся длительное время, которые представляют собой наиболее действующие психотравмирующие факторами, которые способны приводить к декомпенсации уже проявившихся психических расстройств, а также к возникновению состояний, которые затрудняют терапию синдрома гипотиреоза. При анализе выборки, как показано на рисунке 5, почти половина пациентов, а именно 45,1%, имели дружеские взаимоотношения в семейной среде. Каждый пятый (23,5%) формально относился к партнеру по браку. В 14,7% случаев респонденты отмечали конфликтогенные взаимоотношения с одним из членов в семье, а 5,9% - конфликт с каждым членом семьи.

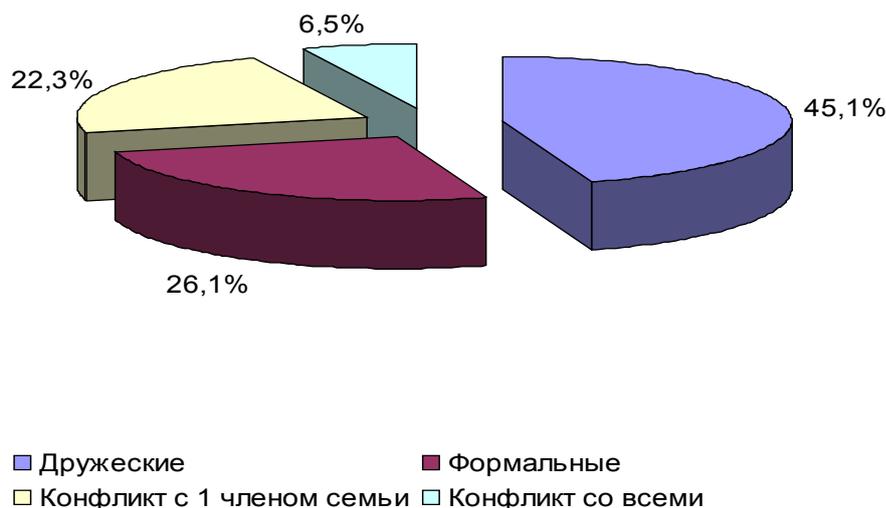


Рисунок 5. Распределение пациентов по характеру отношений в семье

Соматическая патология у больных с аффективными расстройствами

У большинства пациентов с аффективной патологией при клиническом обследовании выявлены нарушения в других системах организма. У 392 обследованных больных (96,7% случаев) наблюдалась патология в виде коморбидных заболеваний внутренних органов (мы сюда не включали синдром гипотиреоза). Как показано на рисунке 6, среди них преобладали заболевания сердечно-сосудистой системе – у 171 человека, или 43,6%.

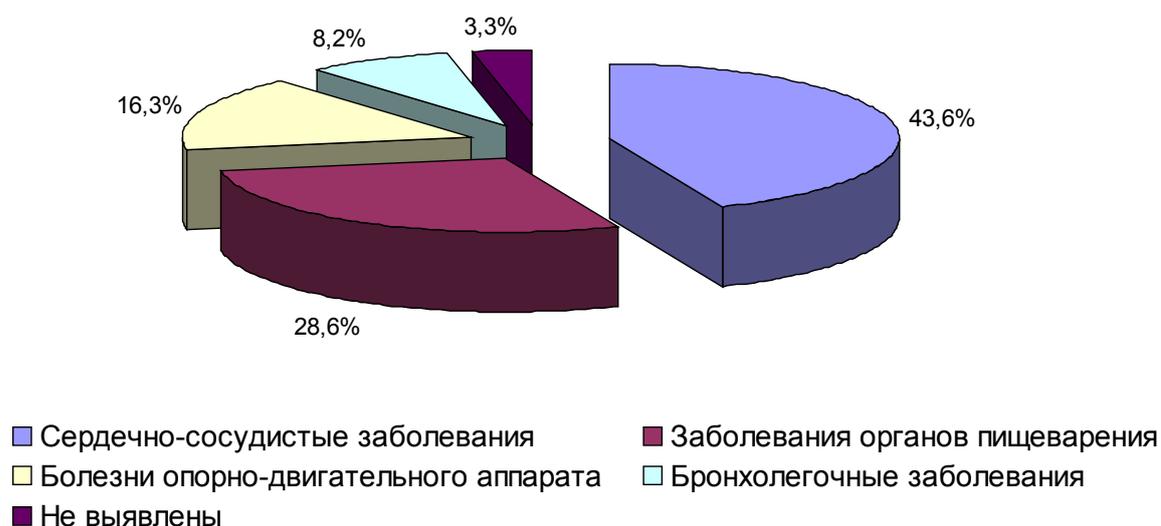


Рисунок 6. Структура соматической патологии у больных с аффективными расстройствами и гипотиреозом

При этом преобладающей кардиоваскулярной патологией была артериальная гипертензия, которая отмечалась у 107 пациентов (56,7%). Почти треть пациентов (112 человек, или 28,6%) имели заболевания органов пищеварения. Болезни опорно-двигательного аппарата отмечены у 64 человек (16,3%). Бронхолегочные заболевания имели 32 человека (8,2%). И лишь у 13 (3,3%) обследованных не выявлено сопутствующих заболеваний.

Согласно критериям МКБ – 10, среди обследованного контингента больных были выделены случаи с выраженными, умеренными и легкими признаками депрессивных расстройств. Самая большая доля пришлась на легкие депрессивные расстройства - 259 случаев, что составило 69,3% (рисунок 6). Умеренно выраженные нарушения отмечены у 97 пациентов (25,9% случаев). Выраженные депрессивные расстройства нами отмечались в 18 наблюдениях (в 4,8% случаев) (рисунок 7).

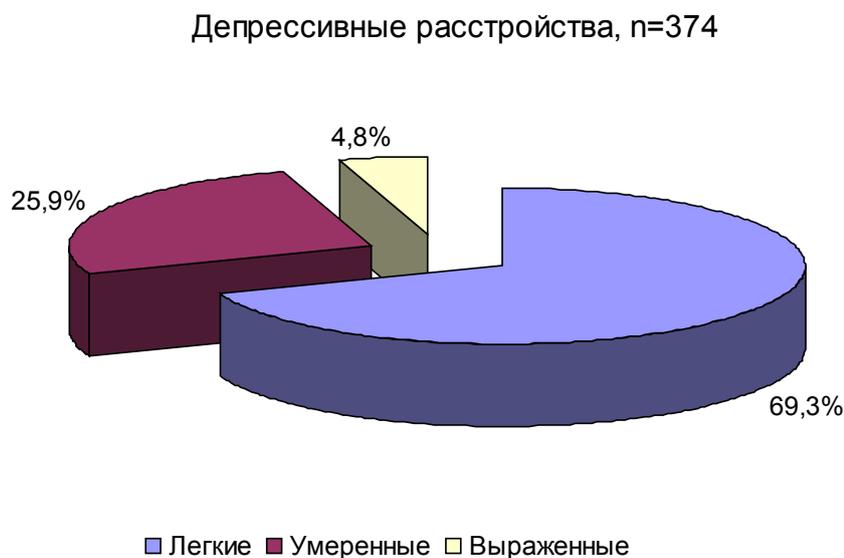


Рисунок 7. Распределение больных по степени выраженности депрессивных нарушений

Таким образом, анализ первичного материала позволил установить, 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.

2.3 Методы статистической обработки

На первом этапе обработки полученного материала нами создавались базы данных в виде электронных таблиц в программе MS Office Excel. На втором этапе для анализа различий и выявления связей между анализируемыми признаками использовался стандартный пакет прикладных программ STATISTICA ver. 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 составлял 95%, то есть $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО И ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

3.1. 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.

Вначале было проведено сравнение указанных групп по возрасту, полу, уровню образования, семейному положению, характеру трудовой деятельности. Установлено, что группы обследованных достоверно различались по возрасту. Так, средний возраст пациентов с гипотиреозом ($52,7 \pm 4,5$ лет) был больше в сравнении с лицами без нарушения функции щитовидной железы ($50,6 \pm 4,3$ года, $p=0,002$).

Что касается полового состава обследованных, то во всех группах отмечалось преобладание женщин. Но, при этом, как показано на рисунке 8, во 2-й группе отношение мужчин и женщин в сторону преобладания последних было более выраженным, чем в 1-й группе – 23/93 (1:4,1) vs. 39/219 (1:5,7) ($p=0,031$).

Определенные различия обнаружены при сравнении групп по месту постоянного проживания. В целом для обеих групп было характерно преобладания городского населения. Однако, как это можно видеть на рисунке 9, в группе пациентов с гипотиреозом (2-я группа) доля городских жителей оказалась несколько выше (75,7% vs. 69%) по сравнению с 1-й группой ($p=0,029$).

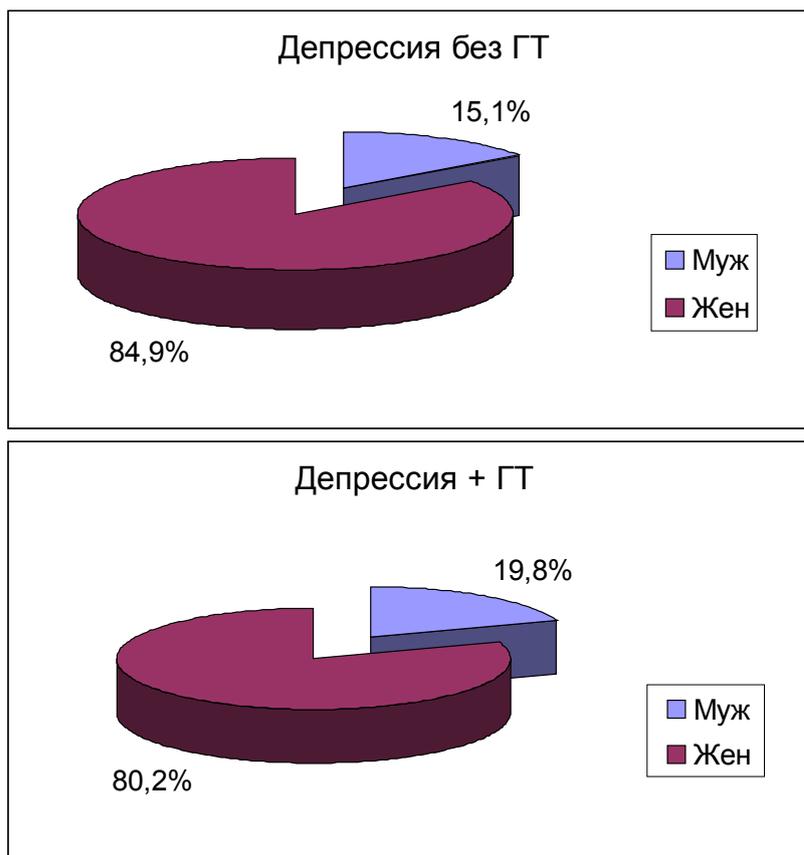


Рисунок 8. Соотношение мужчин и женщин в сравниваемых группах

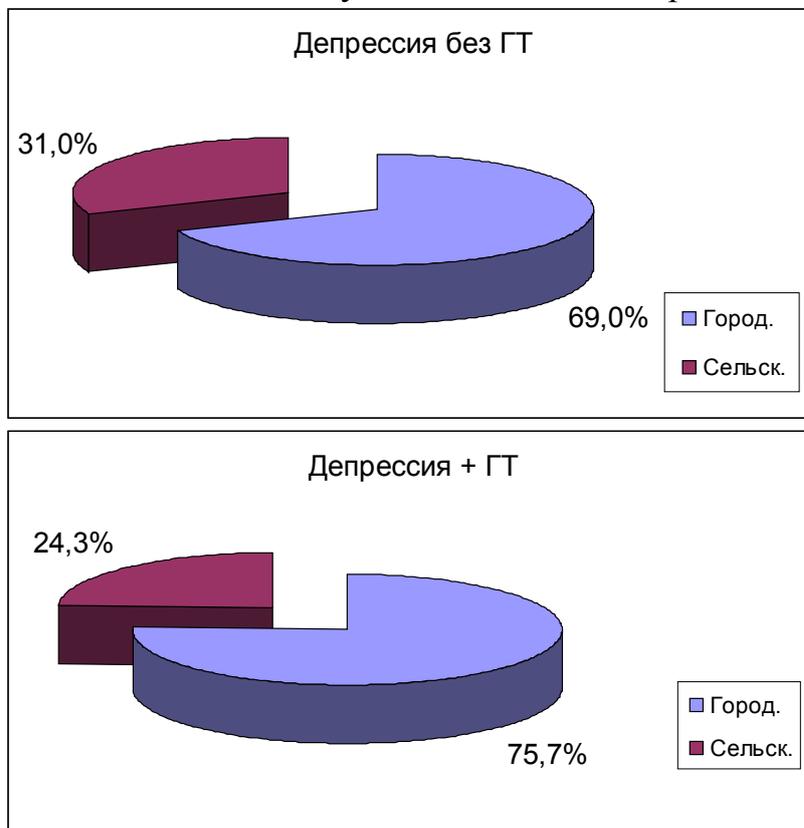


Рисунок 9. Соотношение городского и сельского населения в сравниваемых группах

Изучение распределения пациентов сравниваемых групп в зависимости от характера выполняемой работы и социального положения позволило установить следующее (рисунок 10).

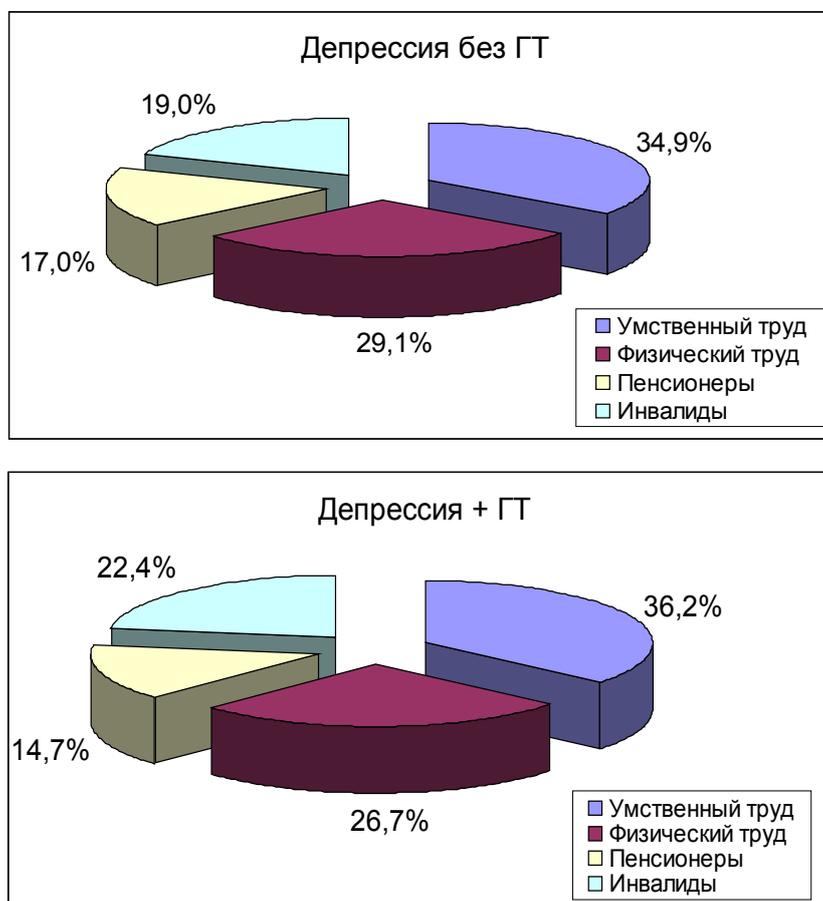


Рисунок 10. Распределение пациентов сравниваемых групп по характеру труда и социальному положению

Доля лиц, занятых преимущественно умственным трудом, среди пациентов 1-й и 2 групп статистически значимо не различалась – 34,9% vs. 36,2% ($p > 0,05$). Аналогичным образом соотносились доли лиц, занятых физическим трудом – 29,1% vs. 26,7% ($p > 0,05$). Пенсионеры составляли 17% пациентов 1-й группы и 14,7% - 2-й группы ($p > 0,05$). Вместе с тем, при отсутствии межгрупповых различий по характеру труда, указанные группы достоверно отличались по представительству такой социальной группы, как инвалиды. В группе пациентов с гипотиреозом доля больных, имевших III либо II группу инвалидности, была несколько выше (рисунок 10), чем среди лиц без нарушения функции щитовидной железы – 22,4% vs. 19,0%

($p=0,037$), что свидетельствует о более выраженном нарушении функционального статуса больных с депрессивными расстройствами при наличии у них синдрома гипотиреоза.

Анализ групп сравнения по семейному положению пациентов позволил установить, что наличие гипотиреоза ассоциировалось с повышением доли одиноких лиц, как это отражено на рисунок 11.

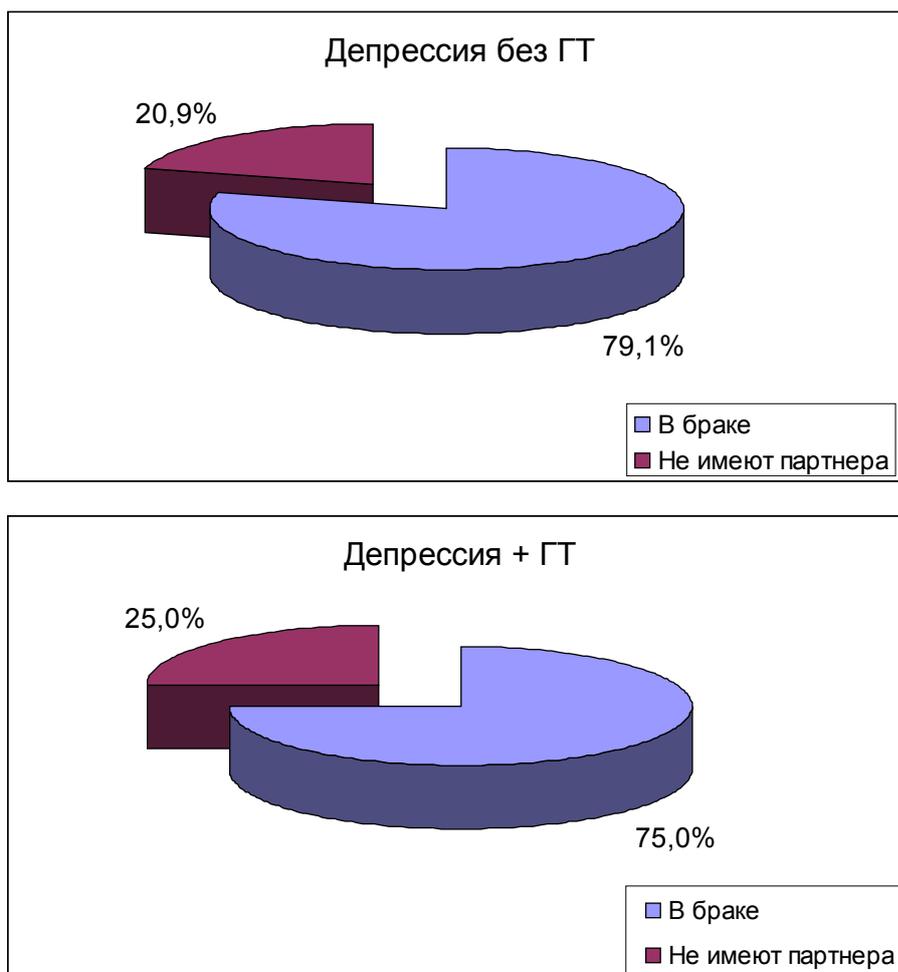


Рисунок 11. Распределение пациентов сравниваемых групп по семейному положению.

Так, в браке состояли 79,1% лиц 1-й групп и 75% - 2-й группы, а доля пациентов, не имеющих партнера, составила 20,9% и 25% соответственно ($p=0,034$).

Нами также были проанализирован характер внутрисемейных отношений в группах сравнения (рисунок 12). Среди пациентов, имеющих партнера по браку, дружественный характер отношений несколько чаще

отмечен у лиц из 1-й группы (пациенты без гипотиреоза) – в 48,1% случаев vs. 44,8% во 2-й группе ($p=0,047$). Формальными чаще были отношения супругов во 2-й группе по сравнению с 1-й группой - у 35,3% и 26% соответственно ($p=0,038$).

Следующий блок анализа различий двух групп больных с различной функцией щитовидной железы касался оценки частоты и структуры нетиреоидной соматической патологии. Как продемонстрировано на рисунке 13, наиболее часто с аффективными расстройствами были ассоциированы заболевания сердечно-сосудистой системы.

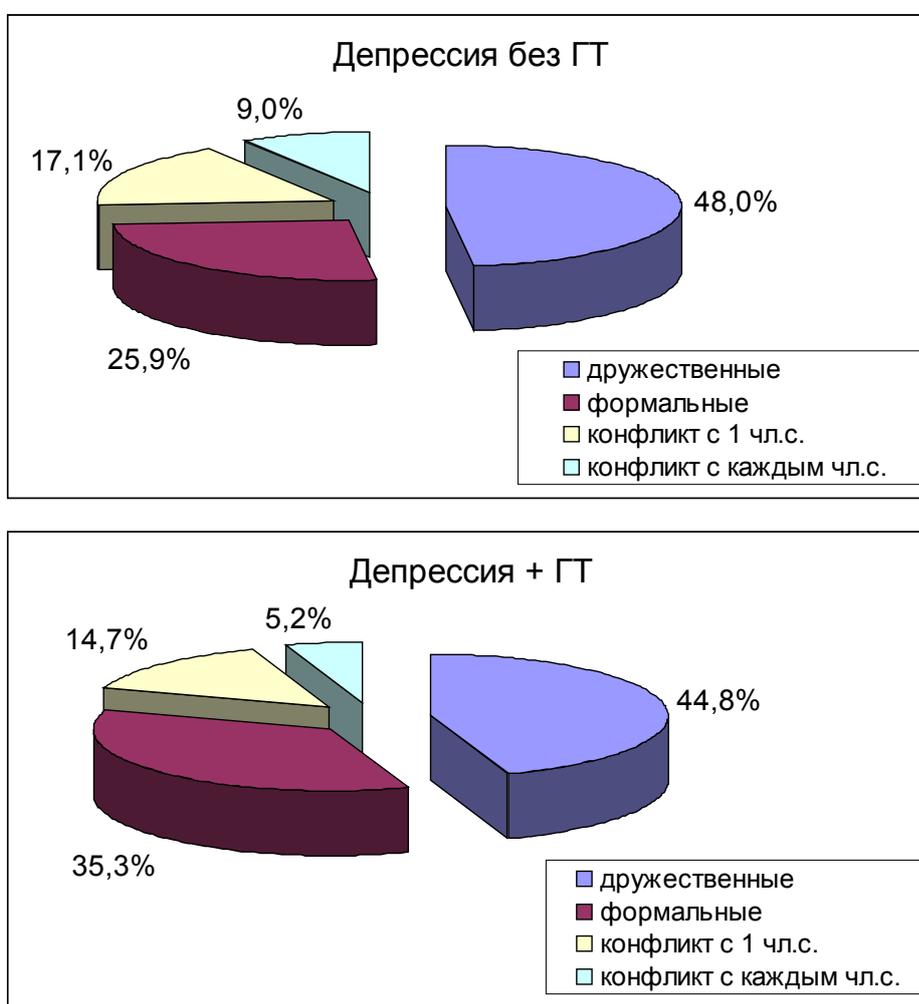


Рисунок 12. Распределение пациентов сравниваемых групп по характеру внутрисемейных отношений

При этом частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов 2-й группы (с гипотиреозом) 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 (ЖКТ), 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 ($p>0,05$). 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 ($p>0,05$).

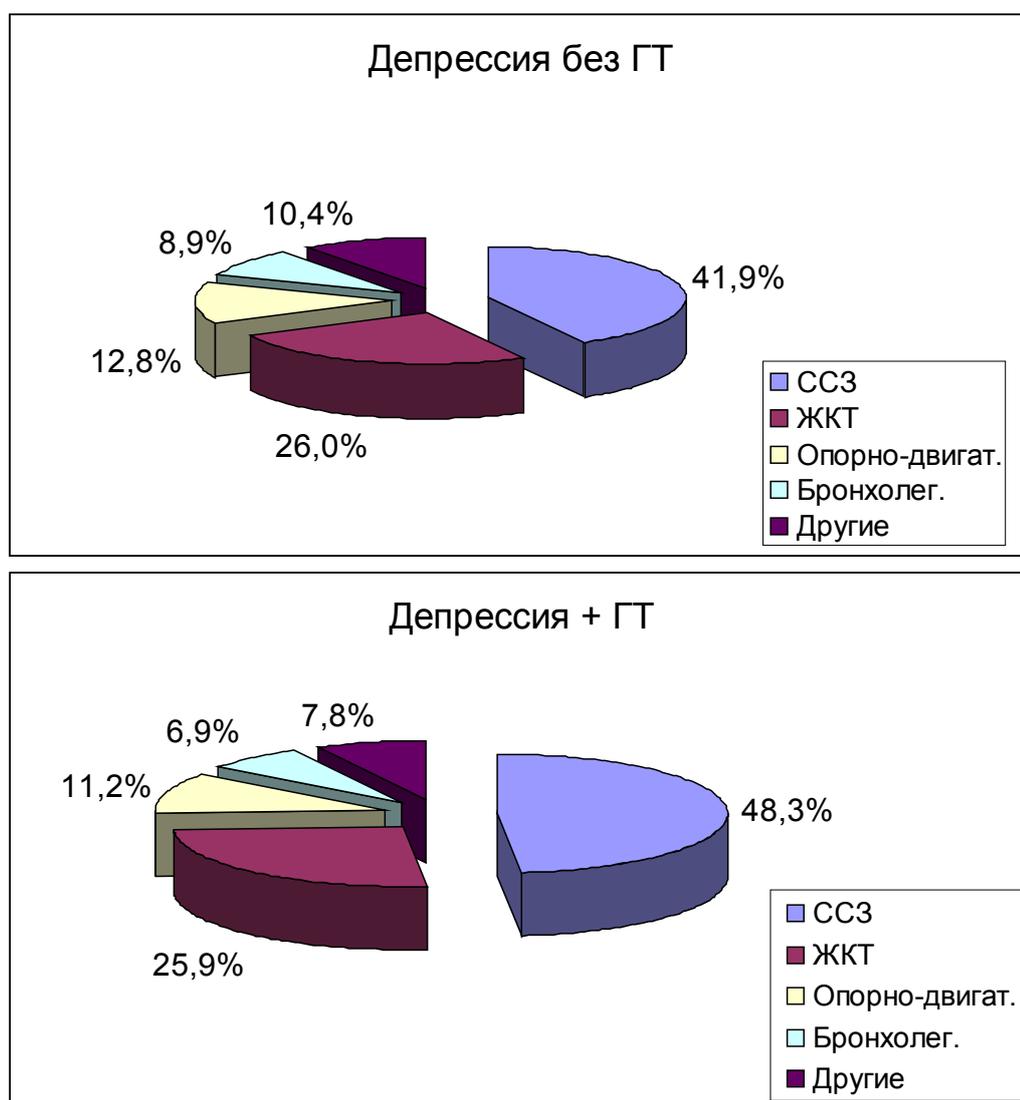


Рисунок 13. Структура сопутствующей соматической патологии у пациентов сравниваемых групп

3.2. Тиреоидный статус больных с аффективными расстройствами

В целом по всей группе больных с аффективными расстройствами гипотиреоз определен как субклинический у 65,5% и манифестный – у 34,5% обследованных. Как показано на рисунке 14, средний уровень ТТГ у лиц, страдающих аффективными расстройствами без нарушения функции щитовидной железы, оказался 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 ($p < 0,001$).

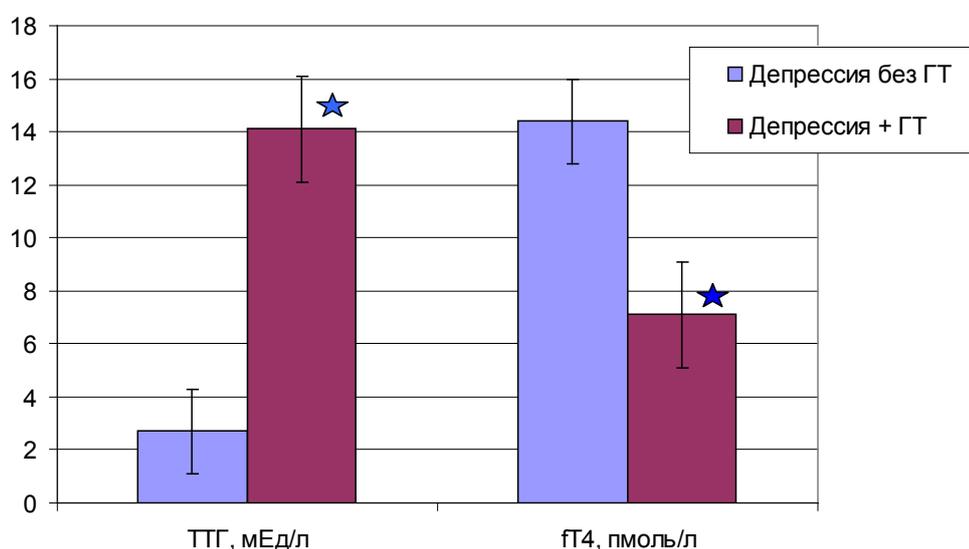


Рисунок 14. Уровни ТТГ и fT4 в крови больных депрессией сравниваемых групп (★- межгрупповые различия значимы при $p < 0,001$).

Чтобы определить связь аффективных расстройств с нарушением функции щитовидной железы, сопоставим временную длительность синдрома гипотиреоза и депрессивных нарушений. Изучение анамнестических данных и анализ амбулаторных карт пациентов позволили установить, что синдром гипотиреоза при аффективных расстройствах чаще всего (почти у половины респондентов) имел длительность от одного года до пяти лет (таблица 1). Примерно с одинаковой частотой (15-17%) гипотиреоз имел длительность до 6 месяцев, от 6 месяцев до 1 года и от 6 до 10 лет. Реже

всего отмечалась продолжительность синдрома гипотиреоза более 10 лет (у 8% обследованных).

Таблица 1

Распределение пациентов с аффективными расстройствами по длительности гипотиреоза

Длительность гипотиреоза	n	Доля
До 6 месяцев	19	16,4%
От 6 месяцев до 1 года	17	14,7%
О 1 года до 5 лет	51	43,9%
От 6 до 10 лет	20	17,2%
Более 10 лет	9	7,8%

В таблице 2 приведены сведения о распределении пациентов по длительности депрессивных расстройств.

Таблица 2

Распределение пациентов с психопатологическими нарушениями в зависимости от длительности аффективного расстройства

Длительность депрессивного расстройства	n	Доля
До 6 месяцев	16	13,8%
От 6 месяцев до 1 года	33	28,4%
О 1 года до 5 лет	27	23,3%
От 6 до 10 лет	39	33,6%
Более 10 лет	1	0,86%

Оценивая временную длительность аффективной патологии, можно отметить, что в когорте обследованных пациентов преобладали лица, у которых депрессивное расстройство отмечалось на протяжении 6 - 10 лет.

Наиболее редкой оказалась продолжительность депрессии свыше 10 лет – у 1 пациента.

Обратило на себя внимание, что 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 $R=0,62$; $p<0,001$).

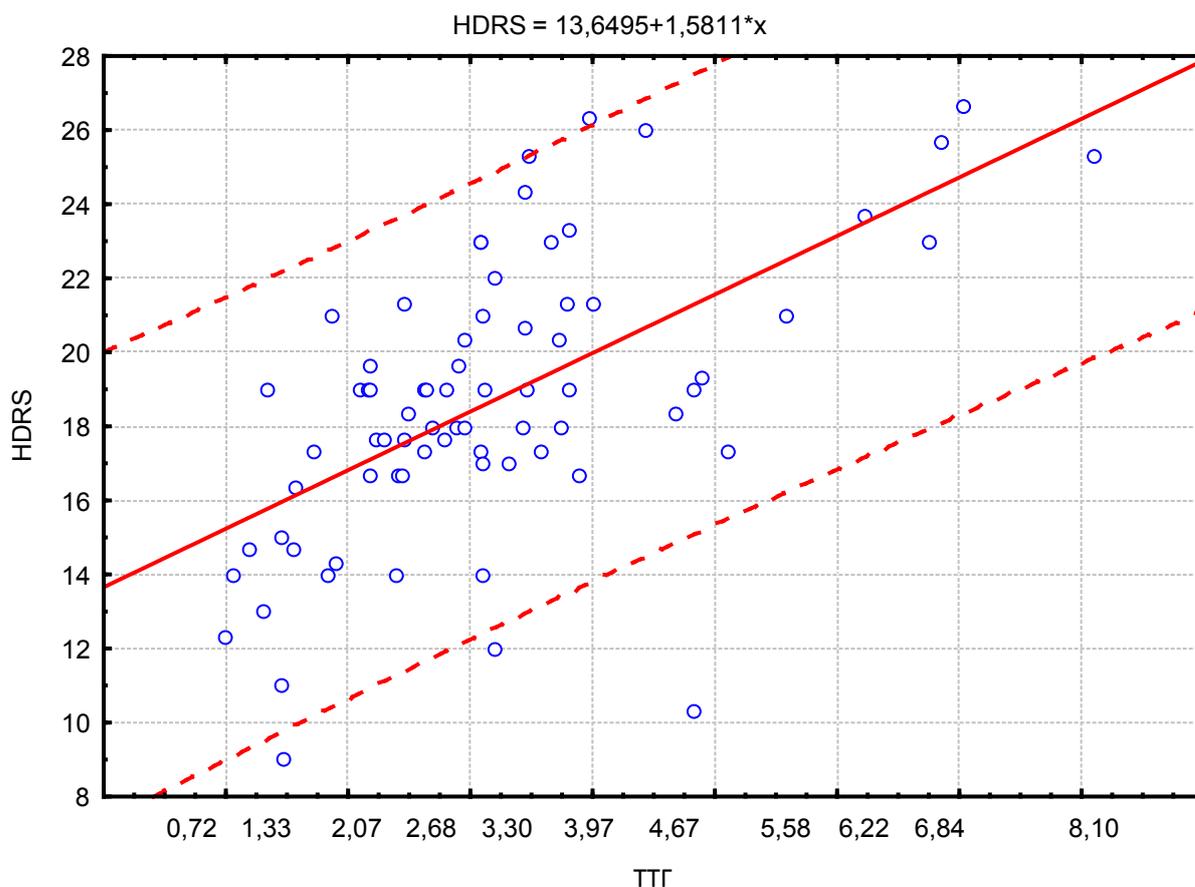


Рисунок 15. Линейная регрессионная зависимость балла HDRS и уровня ТТГ

Как наглядно показано на рисунке 15, зависимость между выраженностью депрессии в баллах по шкале Гамильтона (HDRS) и уровнем ТТГ в крови может быть описана уравнением регрессии линейного типа.

3.3. 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 16, в обеих группах чаще всего встречалась депрессия легкой степени, причем практически с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

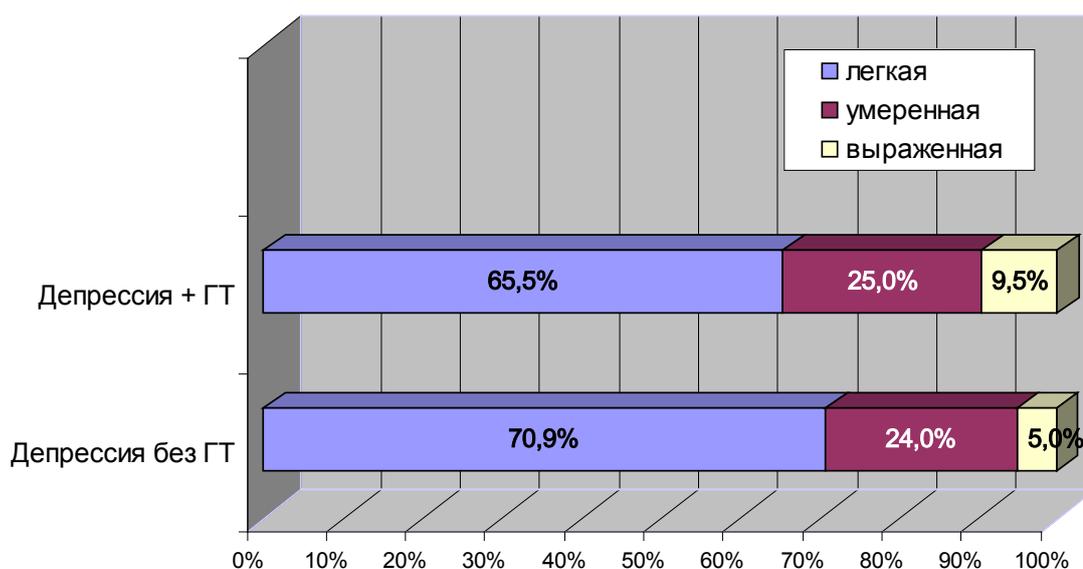


Рисунок 16. Распределение больных сравниваемых групп по выраженности депрессии

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.

Чтобы разобраться с характером формирования депрессивных нарушений при гипофункции щитовидной железы, нужно определиться со степенью временной взаимосвязи тиреоидного расстройства и психопатологических нарушений. Для этого мы изучили вопрос о соотношении выраженности депрессии и временной длительности синдрома гипотиреоза (таблица 3).

Таблица 3

Взаимосвязь выраженности депрессивных расстройств
и длительности синдрома гипотиреоза

Длительность гипотиреоза на начало исследования :	Структура аффективных расстройств							
	Выраженные		Умеренные		Легкие		Всего	
	N	%	n	%	n	%	n	%
До 6 месяцев	1	9,1	3	10,3	14	18,4	19	16,4
От 6 месяцев до 1 года	3	27,3	5	17,3	10	13,1	17	14,6
О 1 года до 5 лет	3	27,3	10	34,5	35	46,1	50	43,1
От 6 до 10 лет	4	36,3	8	27,6	10	13,2	21	18,1
Более 10 лет	0	0	3	10,3	7	9,2	9	7,8
Всего	11	100	29	100	76	100	116	100

Данные таблицы 3 показывают, что степень тяжести депрессивного расстройств прямо соотносится с длительностью синдрома гипотиреоза. У половины (46,1%) всех обследованных отмечена легкая степень аффективного расстройства при длительности гипофункции щитовидной железы до 5 лет. Тяжелая степень аффективного расстройства преобладала при длительности гипотиреоза от 6 до 10 лет (36,3% всех случаев). У

пациентов с умеренными (среднетяжелыми) депрессивными нарушениями в 34,5% случаев гипотиреоз длился от 1 года до 5 лет ($p < 0,05$).

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. Данная патологическая база сложна по своей структуре и характеру. Последний формируется самим гипотиреозом и сопутствующими различными внутренними заболеваниями. Самые частые из них это: а) сердечно-сосудистая патология; б) гастроэнтерологическая патология; в) патология дыхательной системы.

Измененная изначально основа будет участвовать как:

- а) патогенетическая база;
- б) этиологическая база;
- в) патокинетическая база;
- г) патопластическая база.

Патогенетическая база - это некая оболочка, где протекают конкретные виды аффективных расстройств. В качестве этиологического фактора данная основа служит причиной в возникновении собственно аффективного нарушения. В качестве патокинетического фактора, патологическая почва будет определять преобразовательные и динамические механизмы аффективной патологии в ходе развития определенных типологических форм.

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, были выделены следующие типы их течения:

- рекуррентный;
- транзиторно-рекуррентный;
- прогредиентно-затяжной.

Рекуррентный тип течения наблюдался в группе депрессивных расстройств и синдромом гипотиреоза.

Транзиторно-рекуррентный тип течения встречался преимущественно у пациентов с депрессивно-тревожной симптоматикой. У этих пациентов быстро появлялась и также быстро проходила психопатологическая симптоматика. Однако, в нашем исследовании патологические аффективные признаки довольно часто возобновлялись.

Прогрессиентно-затяжной характер течения аффективного расстройства встречался при: адинамической и тревожной депрессии.

Результаты исследования свидетельствуют, что аффективные расстройства при гипотиреозе имеют свою специфичность, проявляющуюся как особенностями образования разных форм психопатологии, так и особенностями их клиники.

3.4. 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.

Как показано на рисунке 17, 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

большого. Важно, что дисфория зачастую сочеталась с тревогой, а влияния возраста на изучаемый диапазон депрессивных расстройств не установлено.

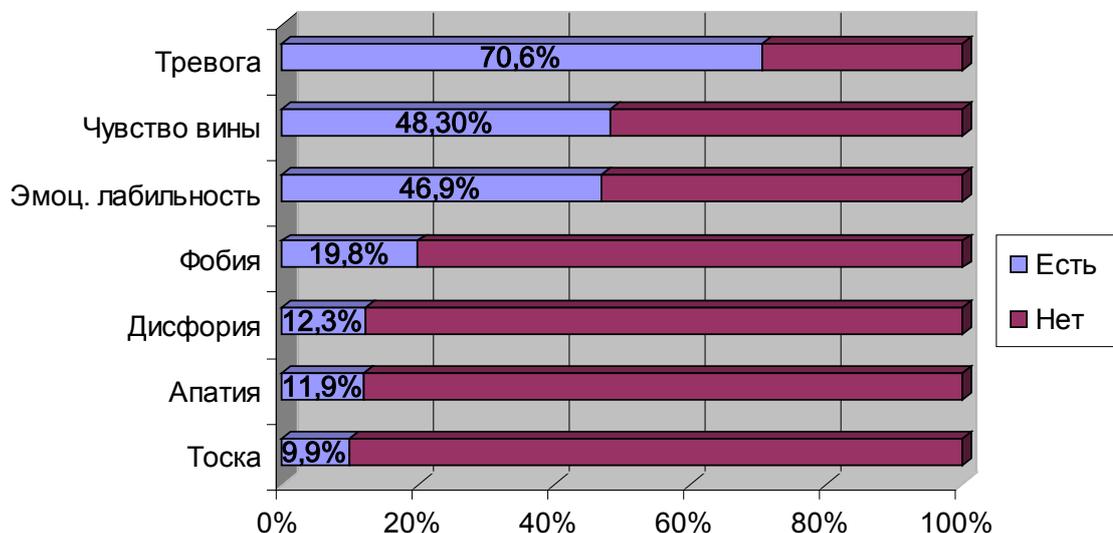


Рисунок 17. Основные клинические симптомокомплексы в рамках депрессивных расстройств, обнаруженных при гипотиреозе

Основные типологические симптомокомплексы аффективных расстройств при гипотиреозе представлены на рисунке 18. Преобладающий по частоте оказался тревожный симптомокомплекс - у 63,3% пациентов. Реже встречались тоскливый (15,7%), адинамический (12,7%) и дисфорический (8,2%) варианты.

При гипотиреозе 83,4% пациентов с депрессией констатировали общую жизненную неудовлетворенность, 76,1% - социальным положением, в котором они прибывают, а 76,9% - неудовлетворенность собственной личной жизнью.

Причины, которые провоцируют формирование депрессивного состояния, при синдроме гипотиреоза не различались по формальному внутреннему наполнению. При этом они значительно различались в связи с личностными восприятиями самих пациентов. Для тревоги – характерны

признаки потери внешних «границ». Для тоски - ощущение ситуации, когда возможна потеря самоотдачи. Для апатии - невозможность достижения намеченной цели и конфликтные ситуации, связанные с потерями.

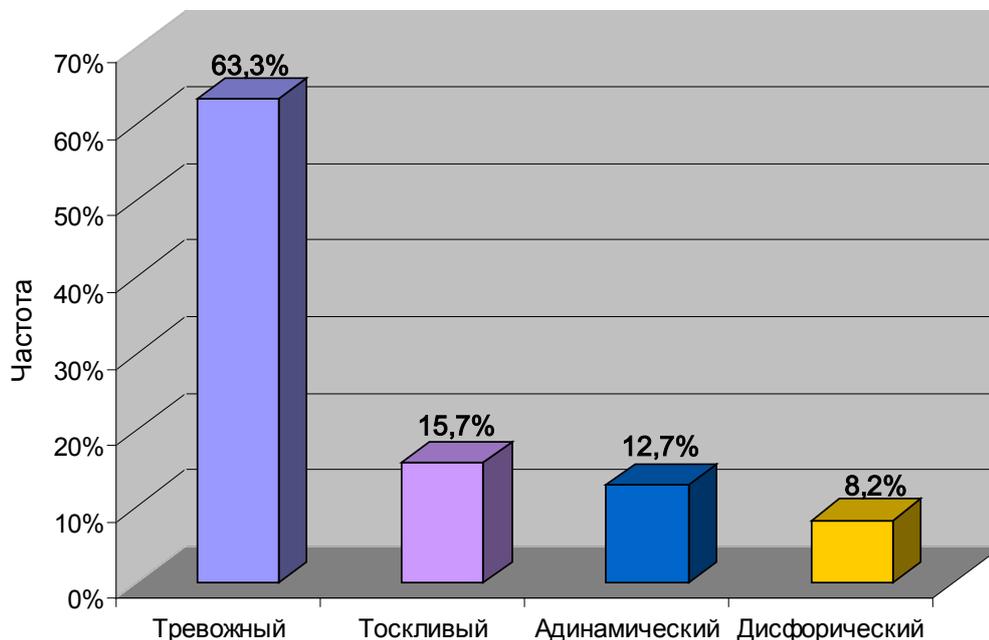


Рисунок 18. Типологические симптомокомплексы при депрессивных расстройствах у пациентов с гипотиреозом

Чувство тоски, апатии больше было характерно для женщин, чувства тревожного спектра - для мужчины. При гипотиреозе отношение мужчин к женщинам при тоске - апатии составляло 1:1,67. Тревога в большей степени свойственна мужчинам. У 78,3% пациентов с гипотиреозом аффективное расстройство являлось вторым эпизодом, у 21,7% - многократным.

Сравнение клинической картины депрессивных нарушений в группе больных с аффективными расстройствами с наличием и отсутствием гипотиреоза выявил ряд особенности.

У больных без гипотиреоза определялись те же клинические проявления аффективного расстройства, но с другой частотой. Тоска выраженной степени отмечена у 50,6% лиц без гипотиреоза против 9,9% - в группе больных с гипофункцией щитовидной железы ($p < 0,001$). Апатию

ощущали 25% пациентов без гипотиреоза и 11,9% - с его наличием ($p=0,002$). Частота эмоциональной лабильности в группах различалась незначительно – 56,7% vs. 46,9% ($p=0,0038$). Дисфория у больных без гипотиреоза появлялась в 2,5 раза реже, чем при его наличии (5,4% vs. 12,3%, $p<0,001$). Фобия также в 2 раза реже присутствовала у больных с нормальной функцией щитовидной железы (9,3% vs. 19,8%, $p=0,001$).

При легкой степени депрессии симптомы плохо дифференцировались. При становлении симптомокомплекса признаки болезни становились более определенными. У пациентов с депрессией средней и выраженной степени тяжести тоскливый аффект иногда сочетался с тревожным и динамическим аффектами. Однако при нарастании тревожного аффекта последние уходили на задний план. Между апатией и тревогой определялись обратные связи. При усилении апатии тревожный элемент уменьшался. Прямая связь у апатии отмечалась с моторным или когнитивным реактивным торможением.

Преобладание ведущего аффекта у пациентов с гипотиреозом позволило четко вычлнить 3 варианта депрессивных расстройств. Они присутствовали в группе депрессий без гипотиреоза и в группе пациентов с депрессиями. Нами выделено:

1. Тревожно-депрессивный синдром.
2. Динамический депрессивный синдром.
3. Тосливо-депрессивный синдром.

Исходя из клинической значимости вычлененных депрессивных нарушений, мы сочли необходимым более подробно остановиться на этих ведущих симптомокомплексах, которые наиболее часто встречаются в рамках данной аффективной патологии.

Тщательный анализ симптоматики проиллюстрировал, что тоскливая депрессия у пациентов с аффективными расстройствами (с наличием гипотиреоза и его отсутствием) проявлялась унынием, жалобами на грусть, подавленность, печаль, душевную боль, скорбь, безысходность. Тоска

характеризовалась грустным выражением лица, малоподвижным взглядом, понурой позой.

Наиболее характерные симптомы тоскливо-депрессивного синдрома: тоска, патологическая психическая анестезия, идеи самобичевания, пониженный аппетит, либидо, понижение общего физического тонуса, суточные колебания депрессивного характера, ранние пробуждения после ночного сна, то повышенное, то пониженное артериального давления, снижение массы тела.

С продолжительностью и выраженностью тоскливо-депрессивного синдрома, ассоциируются, в большей степени, вегетативные кризы, которые сопровождаются фобией смерти, частыми сердцебиениями, учащением дыхания. Это свидетельствует, что вегетативные расстройства могут быть паттернами тяжелого течения тоскливой депрессии.

Для тревожно-депрессивного синдрома характерно: беспокойство, внутреннее волнение, постоянное или периодическое напряжение, синдром ожидания беды. В легких случаях когнитивно-мнестические нарушения проявляются в нарушении запоминания. Мышление сужается. При усилении тревоги больные жалуются на появление стереотипных мыслей. Тревожно – депрессивный синдром выражается также: в беспокойном, подвижном взгляде, ускорении мимики. Моторная сфера ускорена, порывиста, угловата. При максимальной выраженности тревоги взгляд испуганный, лицо тревожно-загнанное, пальцы рук в постоянном движении.

Психопатологическая структура при гипотиреозе и аффективной патологии характеризовалась двигательным возбуждением, эмоциональной слабостью, нарушением запоминания, снижением тонуса, нарушением внимания, ощущением физического напряжения, дневной сонливостью.

Исследование позволило вычлнить 2 вида тревожно - депрессивного синдрома. Именно они наблюдались в клинической картине синдрома гипотиреоза. Для части пациентов с тревожно-депрессивным синдромом

характерно преобладание астенической симптоматики, для другой - конкретные элементы дисфории.

Пациентам с астеническими проявлениями тревожно-депрессивного синдрома характерен ускоренный темп речи. Астенические расстройства в данном случае будут выходить на первые позиции, маскируя сам тревожный аффект. Пациенты слезливы, слабодушны. В начале астения при синдроме гипотиреоза могла возникать по причине соматогенными факторов. В дальнейшем, по мере улучшения клинического соматического статуса, симптомы тревожной депрессии оставались, иногда могли усиливаться.

Характерные признаки второго варианта тревожного синдрома: конфликтность, раздражительность, ссоры. При первом типе - отмечаются проблемы с засыпанием. Преобладают идеи обвинения других лиц.

Адинамические депрессии проявлялись в равнодушии, двигательном торможении, исчезновении влечений, желаний, потребностей. Отмечалась инертность мышления, вялость. Для адинамического диапазона депрессий характерно: апатия, моторное торможение, идеи обвинения окружающих, эмоциональная лабильность, психическая анестезия, ипохондрические фиксации. Проявления дисфории и тревоги могут замаскировать симптомы апатии.

При легком течении гипотиреоза пациентам свойственны апатия, вялость. При утяжелении состояния пациентов на первый план выходят отчаяние и тревога. Не только психиатры, но и эндокринологи, терапевты, врачи общей практики обращают внимание на безучастность, патологическое равнодушие, отмечают безропотность в подчинении любым рекомендациям. Апатия часто сочеталась с глубокой психической анестезией. Отмечалась патологическая сонливость в дневное время.

Анализ гендерных взаимоотношений у лиц с расстройствами апатического (адинамического) характера показал, что для женщин более характерна тревога с вегетативными и соматическими включениями, в том числе с ощущением жара в теле, потливостью, ощущением нехватки воздуха,

с запорами, с затруднением засыпания. Женщины чаще предъявляли жалобы, включающие идеями обвинения окружающих. Мужчинам свойственны проявления в виде собственно моторной заторможенности, апатии и головных болей. Просматривается тенденция к выраженности депрессии адинамического диапазона у лиц старших возрастных групп. Обращало на себя внимание, что степень выраженности депрессии адинамического диапазона ассоциировалась с ипохондрическими фиксациями и ангедонией.

3.5. Клинико-психологическое исследование лиц с аффективными расстройствами и синдромом гипотиреоза

Данные клинико-психологического обследования, которое мы провели с использованием шкалы Гамильтона, сравнивали с результатами, которые получили при заполнении и дальнейшем анализе клинико-психопатологических карт профессора В.Н. Краснова. В группе пациентов, которые имели депрессивные расстройства и синдром гипотиреоза, тяжелые депрессивные расстройства отмечались в 9,5% случаев, т.е. у 11 из 116 пациентов. Из них у 4 человек ведущие клинические проявления рассматривались в рамках депрессивного диапазона тревожного спектра. У 4 пациентов выявлены признаки депрессии тоскливого диапазона. Ещё у 3 обследованных отчетливо определялся адинамический вариант депрессии.

Умеренные (или средней тяжести) депрессивные расстройства определялись у 29 пациентов (25% наблюдений). У 10 из них (34,5%) ведущим был тревожно-депрессивный синдром. У 13 (44,8%) человек имелись признаки тоскливой депрессии. У остальных 6 пациентов (20,7%) отмечены симптомы адинамической депрессии.

Следует отметить, что тяжелая и средняя степень тяжести депрессивного эпизода (как выраженный вариант аффективного расстройства при гипотиреозе) сопровождалась страхом, вегетативными кризами, болевыми синдромами в животе, голове, области сердца.

Легкие депрессивные нарушения отмечены у 65,5% пациентов с синдромом гипотиреоза, что составило в абсолютном исчислении 76 человек.

Тревожный характер депрессия имела у 16 из них (55,2%). Реже имела место тоска – у 4 человек (13,8%). Апатия присутствовала у 9 больных (31%).

Как показано на рисунке 19, усредненное значение по шкале Гамильтона у больных с гипотиреозом и аффективными расстройствами достоверно выше, чем у пациентов без гипотиреоза – $17,8 \pm 2,1$ и $15,3 \pm 1,9$ балла соответственно ($p=0,001$).

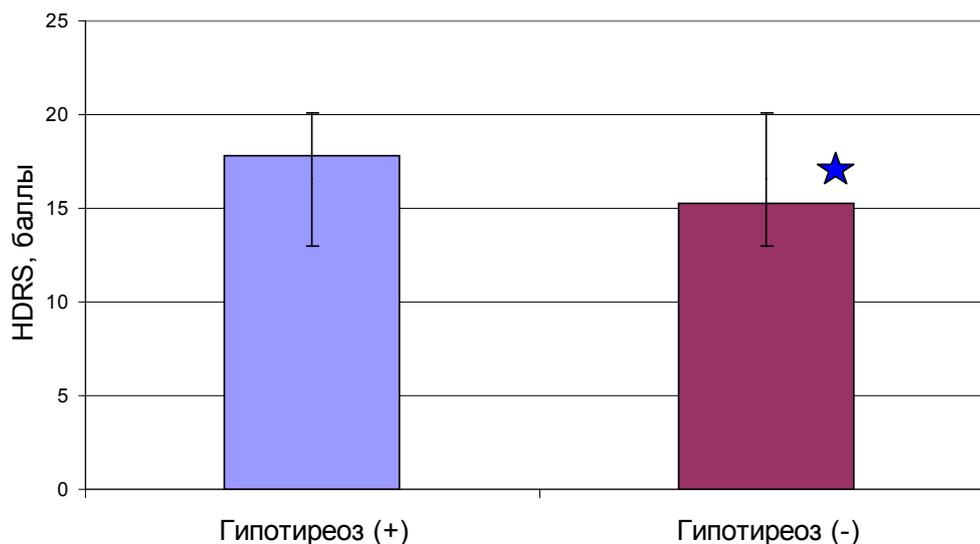


Рисунок 19. Средний балл депрессии по шкале Гамильтона в сравниваемых группах (здесь и далее: ★ межгрупповые различия значимы при $p < 0,05$).

При аффективных расстройствах в сочетании гипотиреозом у пациентов часто выявлялись ангедония (в 48,5% случаев) и ипохондрия (в 36,4% случаев). При депрессивном эпизоде без гипотиреоза ангедония и ипохондрические проявления встречались реже – в 24,7% и 21,2% случаев соответственно ($p < 0,001$). У пациентов с гипотиреозом выявлялась высокая частота вегето-сосудистых пароксизмов: при депрессии средней степени тяжести – в 32,1% случаев, при тяжелой депрессии – в 46,4%. Они сопровождались, болями в мышцах, головокружениями, страхом, нарушениями сна, болями в сердце, голове.

Как показано на рисунке 20, при сочетании аффективных расстройств с гипотиреозом самый высокий балл по шкале Гамильтона отмечен у больных с тоскливым диапазоном депрессивного расстройства – $22,5 \pm 3,9$ балла. У

пациентов с тревожным диапазоном и дисфорическими включениями данный показатель равен $20,2 \pm 3,5$ балла, без дисфорических включений - $18,2 \pm 2,3$ балла. У больных с адинамическим диапазоном депрессии без дисфорических включений данный показатель равнялся $18,5 \pm 2,8$ балла, а с дисфорией - $20,6 \pm 2,4$ балла.

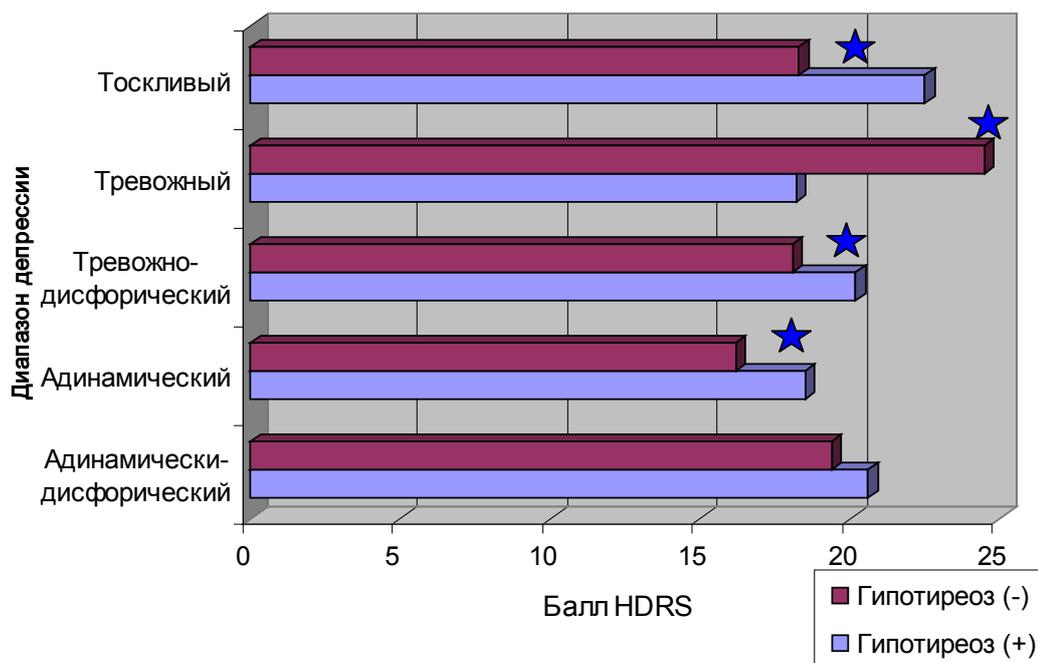


Рисунок 20. Выраженность депрессии в баллах шкалы HDRS в зависимости от её диапазона

При аффективных расстройствах без гипотиреоза самая значительная выраженность депрессивного эпизода отмечалась при тревожном характере и равнялась $24,5 \pm 3,9$ балла. В тоскливом диапазоне средний балл HDRS составил $18,3 \pm 3,3$. У пациентов с адинамическим вариантом депрессивного эпизода без дисфорических включений данный показатель равнялся $16,2 \pm 4,6$ балла, а у лиц с дисфорией - $19,4 \pm 2,3$ балла.

При оценке тяжести депрессий по методике Монтгомери-Асберга (MADRS) получены данные, хорошо согласующиеся с результатами методики Гамильтона. Так, средний уровень депрессии в группе пациентов с гипотиреозом был значительно выше, чем без него - $28,1 \pm 2,3$ балла vs. $25,4 \pm 2,1$ балла ($p < 0,001$).

Акцентуация характера пациентов определялась опросником Шмишека. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Частота вариантов личностной акцентуации у пациентов групп сравнения

Тип акцентуации	Группы больных		Уровень р
	С гипотиреозом, %	Без гипотиреоза, %	
Дистимический	24,9	23,5	>0,05
Демонстративный	20,1	19,3	>0,05
Педантичный	19,1	14,6	0,008
Тревожный	12,1	8,2	0,006
Эмотивный	7,4	7,6	>0,05
Гипертимный	6,9	12,6	<0,001
Возбудимый	5,6	8,6	0,001
Застревающий	3,9	5,6	0,004

Полученные данные не могут свидетельствовать о едином личностном типе, свойственном пациентам с гипотиреозом и аффективными расстройствами. Однако отметим, что можно выявить преобладание демонстративного, дистимического, педантичного типов личностной акцентуации. В группе пациентов без гипотиреоза указанные типы также являлись доминирующими, но, при этом, относительно чаще встречались: гипертимный, возбудимый и застревающий варианты акцентуации.

При рассмотрении типов акцентуации в зависимости от типологической принадлежности расстройств при гипотиреозе. У пациентов с тревожно - депрессивным диапазоном преобладали педантичный и тревожный типы акцентуации. Реже встречались пациенты с гипертимной или дистимической акцентуацией. Депрессивные расстройства, когда преобладающим диапазоном была тоска, преморбид отмечен у лиц с

демонстративными, дистимическими чертами в характере. Адинамический диапазон депрессии с астенией включал пациентов с возбудимым, гипертимным или тревожным типом личностной акцентуации. Депрессии адинамического диапазона с дисфорическими вкраплениями развивались у пациентов, которые в преморбиде имели демонстративные черты характера.

При изучении тревожности с помощью шкалы Спилбергера-Ханина установлено, что у больных с аффективными расстройствами был довольно высокий уровень тревоги по субшкале, обозначаемой как «личностная тревожность», который составил $45,2 \pm 4,2$ балла. При этом обратило на себя внимание (рисунок 21), что в группе больных с гипотиреозом этот показатель оказался более высоким, чем в группе без гипотиреоза – $47,4 \pm 4,3$ vs. $42,1 \pm 3,9$ балла ($p=0,003$).

Средний уровень показателя по субшкале «реактивная тревожность» в целом для всех пациентов с аффективными расстройствами составил $37,1 \pm 2,3$ балла. При отдельной оценке в группе больных с гипотиреозом данный показатель был значимо выше, чем у лиц без нарушения функции щитовидной железы – $42,8 \pm 2,4$ vs. $35,1 \pm 2,1$ балла ($p=0,008$), как это отражено на рисунке 22.

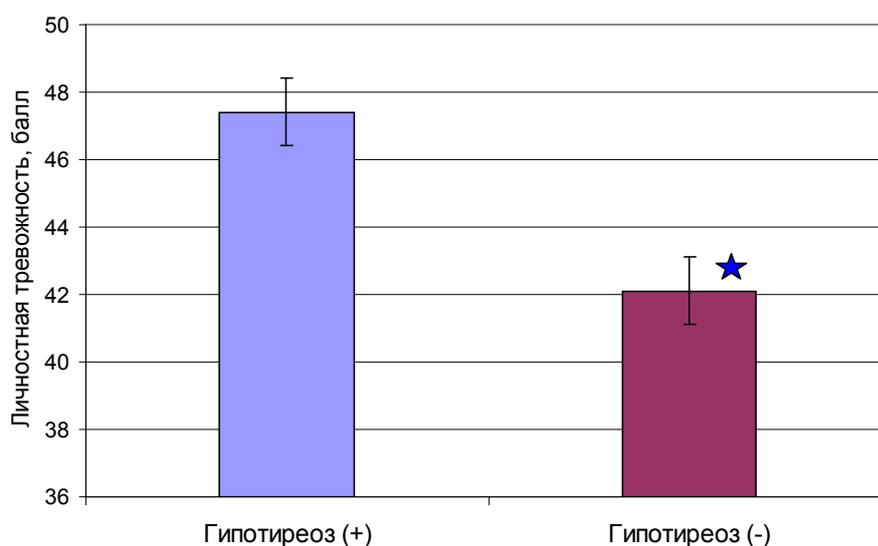


Рисунок 21. Выраженность личностной тревожности у пациентов сравниваемых групп

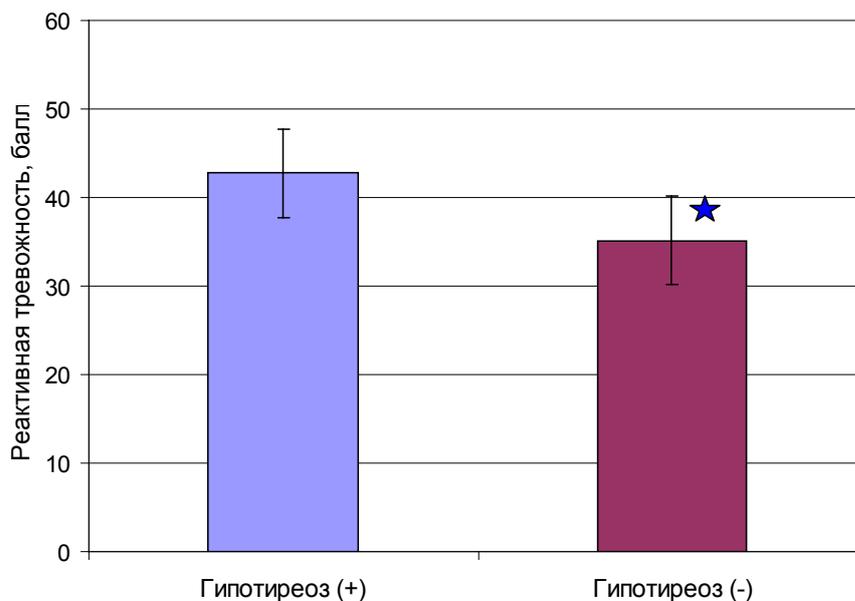


Рисунок 22. Выраженность реактивной тревожности у пациентов сравниваемых групп

Уровни личностной и реактивной тревожности у пациентов с гипотиреозом в зависимости от преобладающего синдрома в рамках депрессивного нарушения не имели ярко выраженных различий. Показатель реактивной тревожности у больных с тревожным диапазоном как с симптомами дисфории, так и без этих симптомов, а также при апатическом диапазоне был сходным и составлял $39,9 \pm 1,3$ балла, $41,1 \pm 2,3$ балла и $40,6 \pm 1,9$ балла соответственно ($p > 0,05$). Реактивная тревожность у больных с тоскливым диапазоном равнялась $42,47 \pm 1,44$ балла.

В данном исследовании особое внимание уделено такому феномену психосоматических взаимоотношений при гипотиреозе и аффективных расстройствах, как алекситимия. Наличие алекситимии характерно для больных, которые затрудняются в описании чувственных и телесных ощущений и различении их. Это порой затрудняет медицинским работникам, особенно соматического звена, выяснить особенности аффективной и собственно соматической природы тех или иных патологических расстройств. Вследствие этого врачи могут ошибочно выбрать терапию, которая не соответствует настоящей природе болезни.

Наши данные продемонстрировали, что наличие гипотиреоза повышает вероятность выявления алекситимии в структуре личности больных с аффективными расстройствами. Установлено, 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%) отнесены к «зоне неопределенности» (рисунок 23).

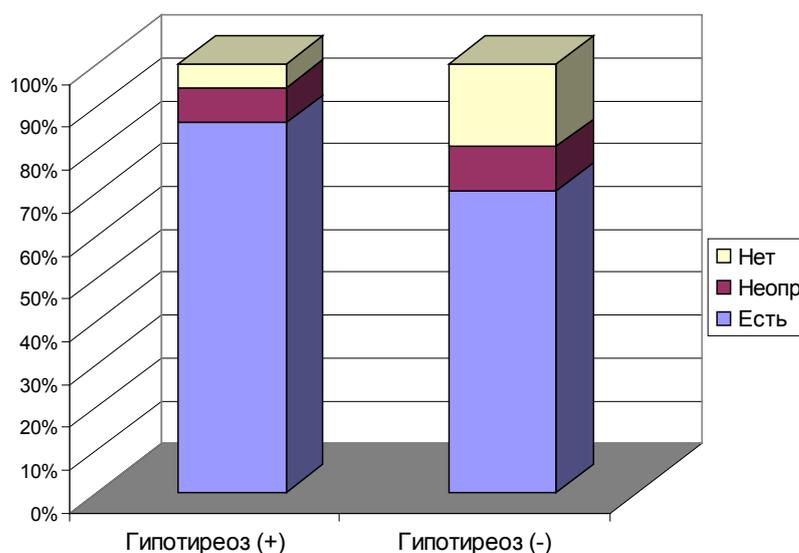


Рисунок 23. Частота выявления алекситимии в сравниваемых группах (неопр. – «зона неопределенности»)

В группе с нормальной функцией щитовидной железы алекситимия обнаруживалась достоверно реже – у 182 из 258 пациентов (70,5%; $p=0,005$), не выявлялась - у 50 (19,4%; $p<0,001$), и неопределенный результат отмечен у 26 (10,1%) больных (без статистически значимых различий).

Как показано на рисунке 24, в группе пациентов с гипотиреозом средний балл алекситимии по шкале TAS значимо выше, чем в группе без гипотиреоза - $79,9\pm 4,6$ балла vs. $71,1\pm 4,4$ балла ($p<0,001$). Существенных отличий по полу, типу акцентуации личности, уровню образования, возрасту и ряду других показателей при гипотиреозе и аффективными расстройствами

между пациентами с высокими и низкими уровнями алекситимии получено не было.

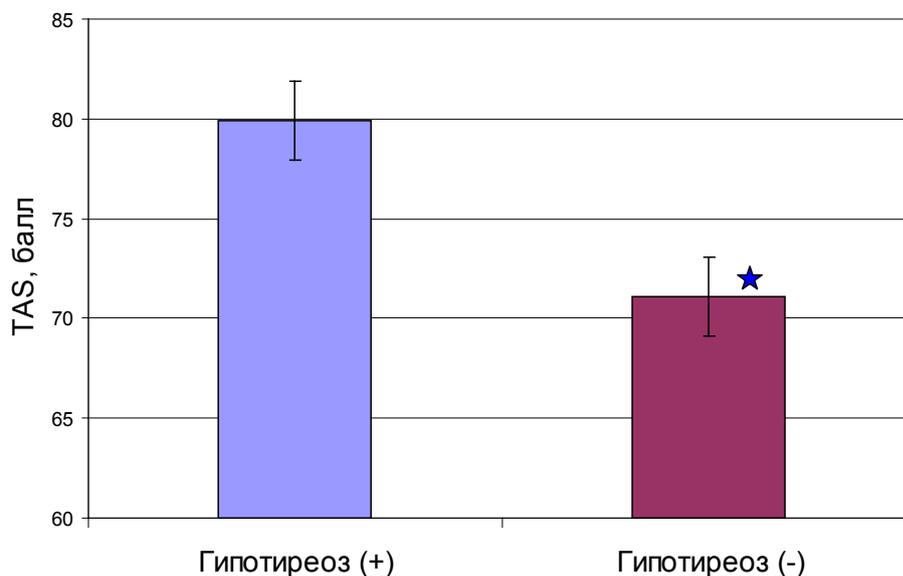


Рисунок 24. Средний балл алекситимии по шкале TAS в сравниваемых группах

При более детальном анализе алекситимии по субшкалам TAS обнаружены некоторые личностные особенности у пациентов с гипотиреозом и аффективными расстройствами. Этим пациентам свойственны общие признаки:

1. трудности в описании и определении собственного чувственного компонента;
2. нет тенденции к воображению;
3. трудности в определении различий между телесными и чувственными сенсациями;
4. склонность к интровертированности;
5. слабые аналитические способности.

Указанные личностные особенности, выделяемые как компоненты алекситимического радикала, присутствовали и у пациентов без гипотиреоза. Различия заключались в следующем. Пациенты с нормальной функцией щитовидной железы достоверно реже испытывали трудности в вербализации

чувств (таблица 5), имели меньше проблем с воображением, были менее склонны к интроверсии, обладали более выраженными аналитическими способностями.

Таблица 5

Различия между сравниваемыми группами по субшкалам Торонтской алекситимической шкалы

Субшкалы TAS	Группы больных		Уровень р
	С гипотиреозом, %	Без гипотиреоза, %	
Трудности в описании и определении собственного чувственного компонента	98,3	88,4	<0,001
Отсутствие тенденции к воображению	77,9	61,6	<0,001
Трудности в определении различий между телесными и чувственными сенсациями	73,9	71,7	>0,05
Склонность к интровертированности	55,9	50,6	0,018
Слабые аналитические способности	41,6	25,7	<0,001

Полученные с помощью Торонтской алекситимической шкалы данные позволяют лучше понять эндокринную обусловленность некоторых психических функций, в частности, проблему вербализации эмоций у больных с аффективными расстройствами и гипотиреозом.

3.6. 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 гипофункции щитовидной железы привлекала наше внимание к изучению обмена катехоламинов у наших пациентов. Представленные в таблице 6 данные свидетельствуют о том, что аффективные расстройства, протекающие у пациентов с гипотиреозом, характеризуются более выраженной активацией симпатической нервной системы, о чем косвенно свидетельствует повышенная экскреция адреналина и норадреналина по сравнению с лицами без гипотиреоза.

Таблица 6

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 гипофизарно-надпочечниковой оси было установлено, что у пациентов с гипотиреозом уровень кортизола статистически значимо превышает таковой у больных с аффективными расстройствами, но без гипофункции щитовидной железы (таблица 7), а уровень АКТГ оказался более низким.

Таблица 7

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.

ГЛАВА 4**ТЕРАПИЯ КОМОРБИДНОЙ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ - ГИПОТИРЕОЗА И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ****4.1. 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 Монтгомери-Асберга.

Социально-демографическая характеристика пациентов двух групп приведена в таблице 8, из которой следует, что группы сопоставимы по социально-демографическим характеристикам, возрастному и половому составу ($p > 0,05$ для всех параметров). Преобладающий контингент среди пациентов с гипотиреозом и депрессией составляли женщины со средне-специальным и средним уровнем образования.

Таблица 8

Социально-демографическая характеристика пациентов

Социально-демографические характеристики	1 группа (n=47)	2 группа (n=56)
Средний возраст, лет	65,4±5,9	64,4±6,2
Соотношение мужчины/женщины	1:1,74	1:1,80
Высшее образование	10 (21,3%)	12 (21,4%)
Средне-специальное образование	21 (44,7%)	24 (42,9%)
Среднее образование	11 (23,4%)	14 (25,0%)
Неполное среднее образование	4 (8,5%)	6 (10,5%)

Клиническую характеристику исследуемых пациентов, участвующих непосредственно в терапевтических программах, можно проиллюстрировать таблицей 9. Представленные данные свидетельствуют об однородности сравниваемых групп по основным клиническим показателям, характеризующим гипотиреоз и аффективное расстройство. Обращает на себя внимание значительная доля пациентов (до 75%) с впервые выявленным в ходе данного исследования гипотиреозом.

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

4.2. Динамика тиреоидного статуса и аффективных расстройств при различных вариантах лечения

Пациентов с гипотиреозом и аффективными расстройствами наблюдали в течение 6 месяцев. Через 3 месяца от начала лечения проводилась оценка тиреоидного статуса. Согласно данным, приведенным в таблице 10, 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 10

Динамика уровней ТТГ и Т4 в группах сравнения через 3 мес терапии

	1 группа		2 группа	
	До	3 мес	До	3 мес
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 мес. показала следующее (рисунок 25). В 1-й группе достоверных изменений исходных значений ТТГ и fT4

отмечено не было. Во 2-й группе уровень ТТГ снизился до $3,3 \pm 0,27$ мЕд/л, а уровень fT4 вырос до $15,2 \pm 1,37$ пмоль/л ($p < 0,001$).

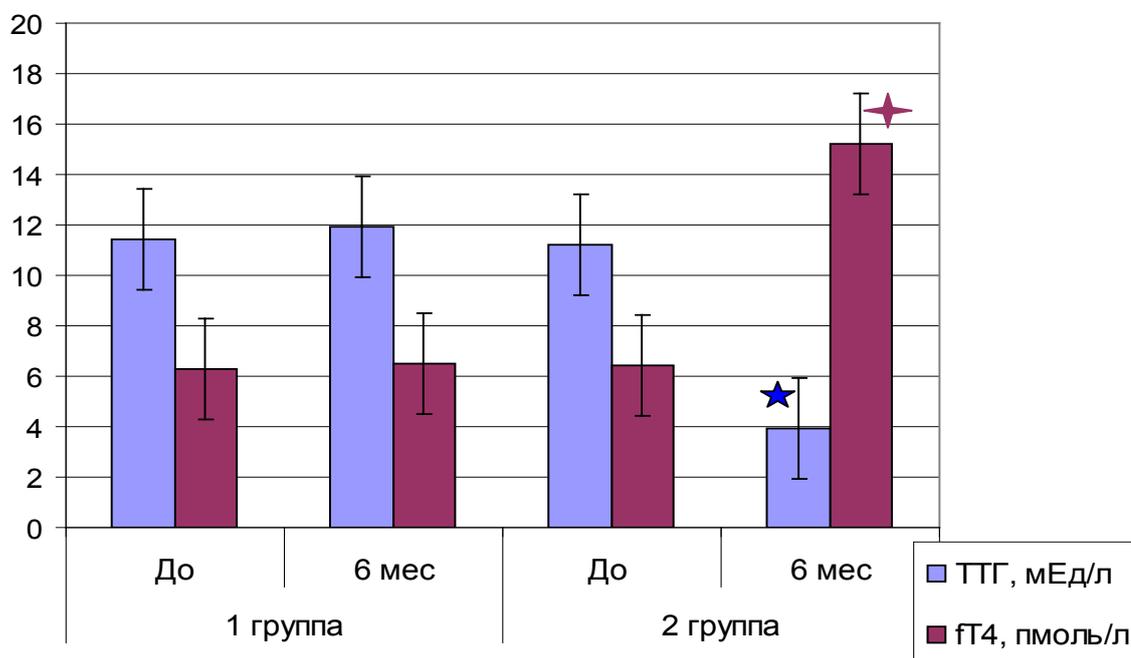


Рисунок 25. Динамика тиреоидного статуса в группах сравнения через 6 мес.

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 мес. 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.

Для изучения качественной и количественной характеристик аффективных расстройств в динамическом клинико-терапевтическом процессе применялась шкала Монгтомери-Асберга, которая представляет собой адекватный инструмент для быстрой и точной оценки тяжести депрессии и изменения состояния пациентов в результате терапии. Динамика терапии считалась положительной, когда полученная сумма баллов уменьшалась минимум на 10 единиц.

Через 3 месяца результаты тестирования пациентов групп сравнения с помощью шкалы Монгтомери-Асберга показали следующее (рисунок 26). В

обеих группах отмечено достоверное снижение среднего балла депрессии: в 1-й – с $27,7 \pm 2,1$ до $21,4 \pm 1,9$ ($p < 0,001$), во 2-й – с $28,4 \pm 2,5$ до $18,3 \pm 1,7$ ($p < 0,001$).

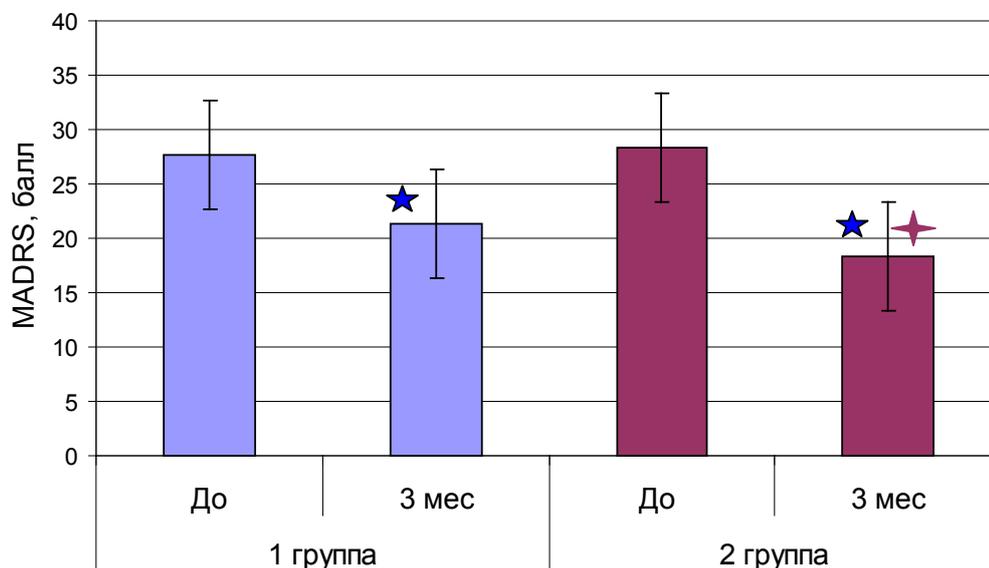


Рисунок 26. Динамика среднего балла по шкале Монтомгери-Асберга (MADRS) у больных групп сравнения через 3 мес. терапии (★ - различия с исходным уровнем значимы при $p < 0,001$; ✨ - межгрупповые различия через 3 мес. значимы при $p = 0,001$)

Однако, в то же время, во 2-й группе средний балл по шкале MADRS оказался более низким, чем в 1-й: $18,3 \pm 1,7$ и $21,4 \pm 1,9$ соответственно ($p = 0,001$), т.е. коррекция депрессивных расстройств была более эффективной при комбинированной терапии с включением L-тироксина и венлафаксина.

По завершении 6 месяцев курса терапии также проведено тестирование пациентов по шкале MADRS. Установлено, что в каждой группе за данный период отмечены статистически значимые изменения среднего балла по шкале MADRS в сторону уменьшения, как это продемонстрировано на рисунке 27. Так, в 1-й группе исходный показатель снизился с $27,7 \pm 2,1$ до $17,8 \pm 1,9$ балла ($p < 0,001$), во 2-й группе – с $28,4 \pm 2,5$ до $13,1 \pm 1,6$ балла

($p < 0,001$). Но, при этом выявлено, что достигнутый во 2-й группе средний балл достоверно ниже, чем в 1-й группе: $13,1 \pm 1,6$ vs. $17,8 \pm 1,9$ ($p < 0,001$).

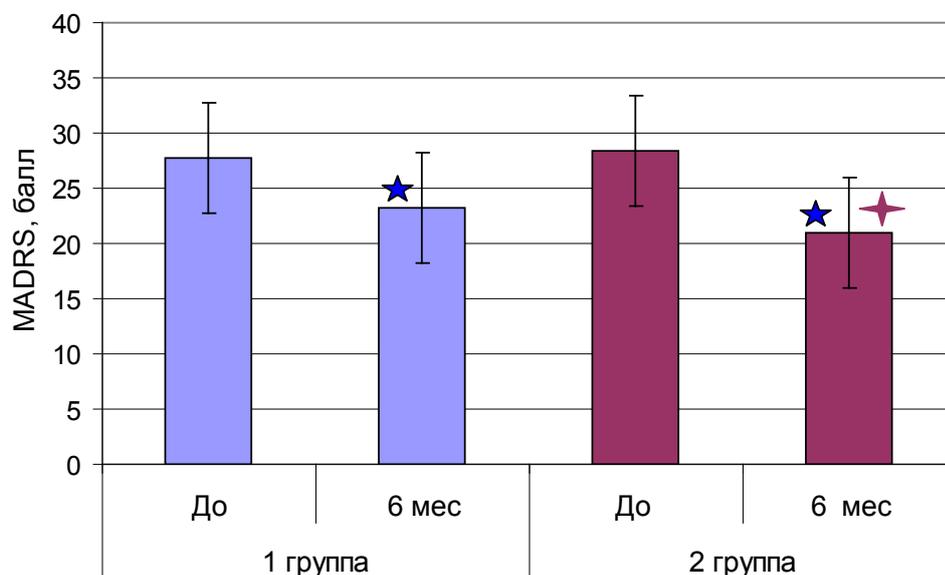


Рисунок 27. Динамика среднего балла по шкале MADRS у больных групп сравнения через 6 мес. терапии (★ - различия с исходным уровнем значимы при $p < 0,001$; ✦ - межгрупповые различия через 6 мес. значимы при $p < 0,001$)

На рисунке 28 показано, как изменился средний балл по шкале MADRS в процентах по отношению к исходным значениям в сравниваемых группах.

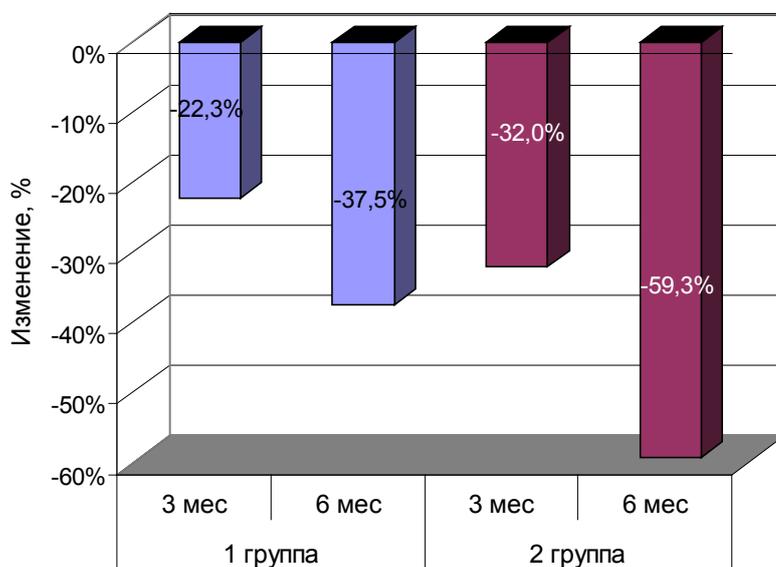


Рисунок 28. Изменение балльной оценки депрессии по шкале MADRS относительно исходных показателей

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 установлено, что эффективность терапии депрессии у больных с гипотиреозом течение 6 месяцев нарастает в большей степени при одновременном назначении препаратов тиреоидных гормонов и антидепрессантов.

Анализ изменений в психическом состоянии у пациентов до и после лечения в течение 6 месяцев показал следующее (таблица 11). В 1-й группе пациентов, получавших только венлафаксин, клиническая картина в плане психопатологических симптомов оставалась без перемен у 7 пациентов из 47 (14,9% случаев). У 29 пациентов (61,7% случаев) отмечено значительное улучшение психического статуса. У 11 пациентов (23,4% случаев) отмечено выздоровление.

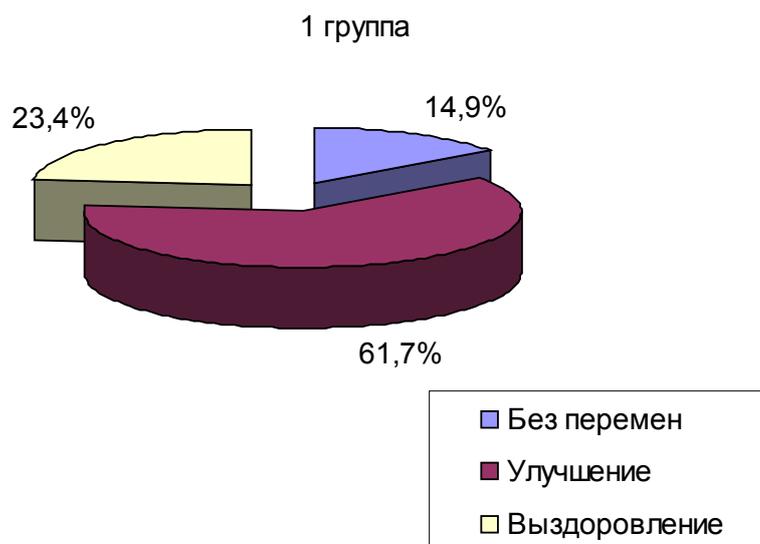


Рисунок 29. Динамика клиничко-психопатологического состояния у пациентов 1-й группы

На рисунке 30 отражены результаты лечения пациентов 2-й группы. Очевидно, что доля «нон-респондеров», т.е. пациентов, не ответивших положительно на проводимую терапию, во 2-й группу была достоверно меньше, чем в 1-й – 3,6% vs. 14,9% ($p < 0,001$).

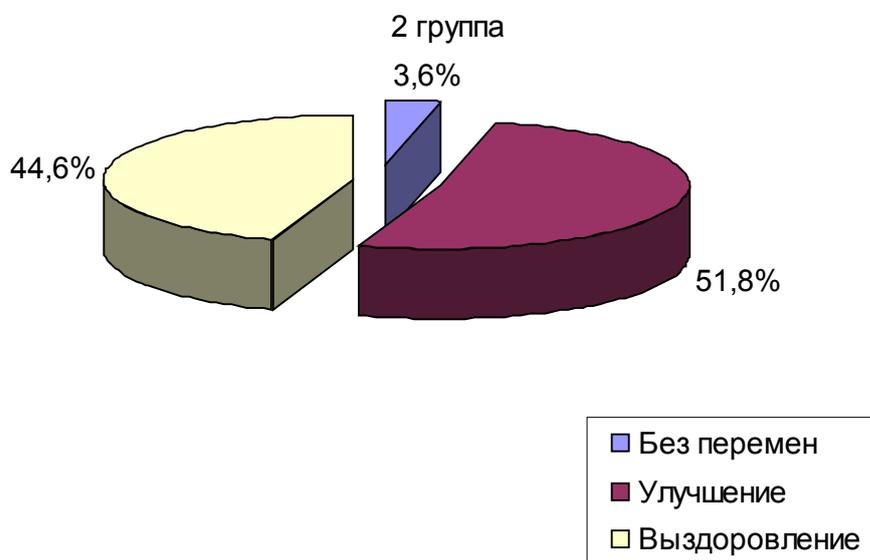


Рисунок 30. Динамика клиничко-психопатологического состояния у пациентов 2-й группы

Полная редукция симптомов депрессии, которую можно обозначить как «выздоровление», во 2-й группе отмечена почти 2 в раза чаще, чем в 1-й: в 44,6% vs. 23,4% случаев ($p < 0,001$).

Побочные эффекты при применении венлафаксина зарегистрированы у 5 пациентов, то есть в 10,6% случаев. Частота побочных явлений в группе из 47 пациентов была следующей: головокружение – 4,3%, потливость - 4,3%, тревога - 2,1%, тошнота – 2,1%, повышение аппетита – 2,1%. Обратило на себя внимание, что у 2 пациентов появление таких симптомов, как головокружение и тревога, было связано с увеличением дозы препарата с 75 мг до 150 мг/сут. Наряду с этим, отмечаются случаи адаптации к некоторым побочным эффектам препарата. Так, тревога и головокружение значительно уменьшились через 6 недель терапии. В результате во 2-й группу не пришлось отменять препарат венлафаксин из-за развития нежелательных побочных явлений.

4.3. Динамика нетиреоидных гормонов и экскреции катехоламинов в группах сравнения при лечении

Поскольку пациенты обеих групп получали антидепрессант из группы СИОЗСиН венлафаксин, нас интересовали изменения в процессе лечения исходных показателей экскреции катехоламинов. Как показано в таблице 10, в 1-й группе больных через 3 месяца отмечено достоверно снижение выделения с мочой адреналина – на 14,5%, а также норадреналина – на 21,7%. К концу 6 месяцев терапии уменьшение экскреции адреналина в сравнении с уровнем до лечения составило 16,5%, норадреналина – 29,4%. Во 2-й группе, в которой больные получали венлафаксин в комбинации с L-тироксинам, через 3 месяца экскреция адреналина статистически значимо снизилась на 15,2%, норадреналина – на 22,9%. По окончании 6 месячного курса терапии выделение с мочой адреналина уменьшилось на 18,1%, норадреналина – на 30,2%.

Таблица 10

Динамика экскреции адреналина и норадреналина в группах сравнения

	1 группа			2 группа		
	До	3 мес	6 мес	До	3 мес	6 мес
Адреналин в моче, нмоль/сут	37,9 ±2,19	32,4* ±2,08	31,7* ±1,79	37,6 ±2,12	31,9* ±2,08	30,8* ±1,93
Норадреналин в моче, нмоль/сут	39,1 ±2,15	30,6* ±2,24	27,6* ±2,03	39,3 ±2,11	30,3* ±1,98	27,4* ±1,75

Примечание: * - внутригрупповые отличия от исходных показателей значимы при $p < 0,001$.

Следует отметить, что снижение экскреции катехоламинов с мочой через 6 месяцев терапии в обеих группах было практически эквивалентным. Обращает на себя внимание, что степень уменьшения выделения с мочой норадреналина выше, чем таковая адреналина.

При динамическом исследовании уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси было установлено следующее. В 1-й

группе пациентов, получавших только венлафаксин, исходная концентрация в крови кортизола составляла $501 \pm 12,0$ нмоль/л. Как видно из рисунке 31, через 3 месяца терапии его уровень составил $505 \pm 11,7$ нмоль/л ($p > 0,05$), через 6 месяцев – $496 \pm 12,5$ нмоль/л ($p > 0,05$), т.е. не было отмечено статистически значимых его изменений. Во 2-й группе больных, получавших как венлафаксин, так и L-тироксин, исходный уровень кортизола – $506 \pm 12,5$ нмоль/л, уменьшился через 3 месяца до 433 ± 11 нмоль/л ($p < 0,001$), а к концу 6 месяца терапии – до $387 \pm 10,2$ нмоль/л ($p < 0,001$).

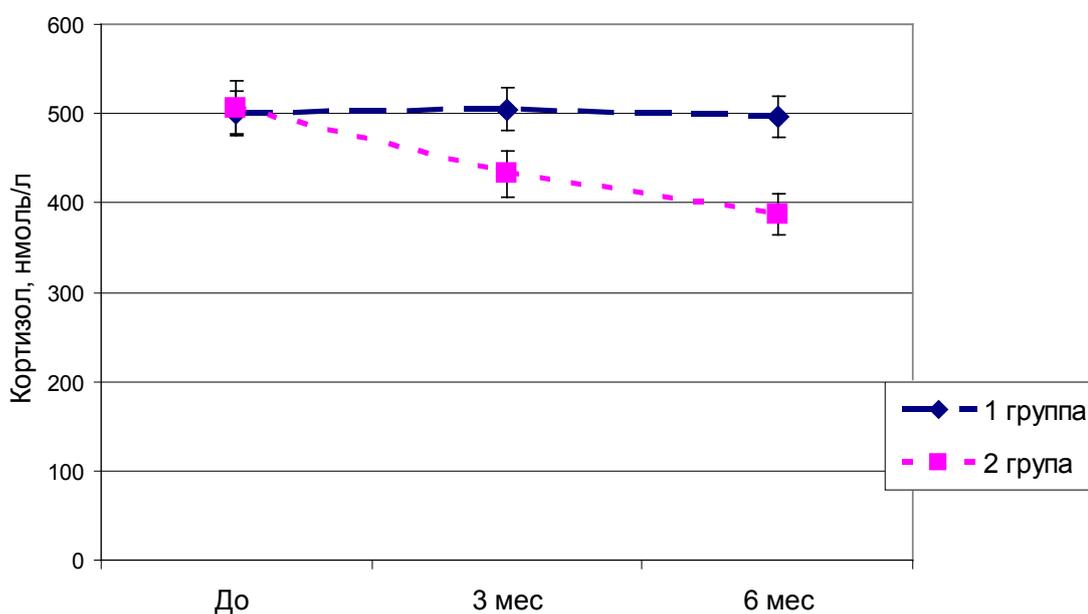


Рисунок 31. Динамика уровня кортизола в крови у пациентов групп сравнения

Как наглядно продемонстрировано на рисунке 32, у больных 1-й группы уровень АКТГ в крови за время наблюдения статистически значимо не изменился, составив $12,8 \pm 3,04$ пг/мл до лечения, $12,6 \pm 2,97$ пг/мл через 3 месяца и $13,1 \pm 2,99$ пг/мл через 6 месяцев ($p > 0,05$). Отсутствие динамики уровня АКТГ ассоциировалось с довольно стабильным уровнем кортизола при наблюдении пациентов 1-й группы. Во 2-й группе отмечено, что исходная плазменная концентрация АКТГ составила $12,6 \pm 2,99$ пг/мл, которая через 3 месяцев повысилась до $13,4 \pm 2,86$ пг/мл ($p = 0,027$), а через 6 месяцев –

достигла $14,8 \pm 1,83$ пг/мл ($p < 0,001$), что сопряжено со снижением по механизму «обратной связи» уровня кортизола в данной группе.

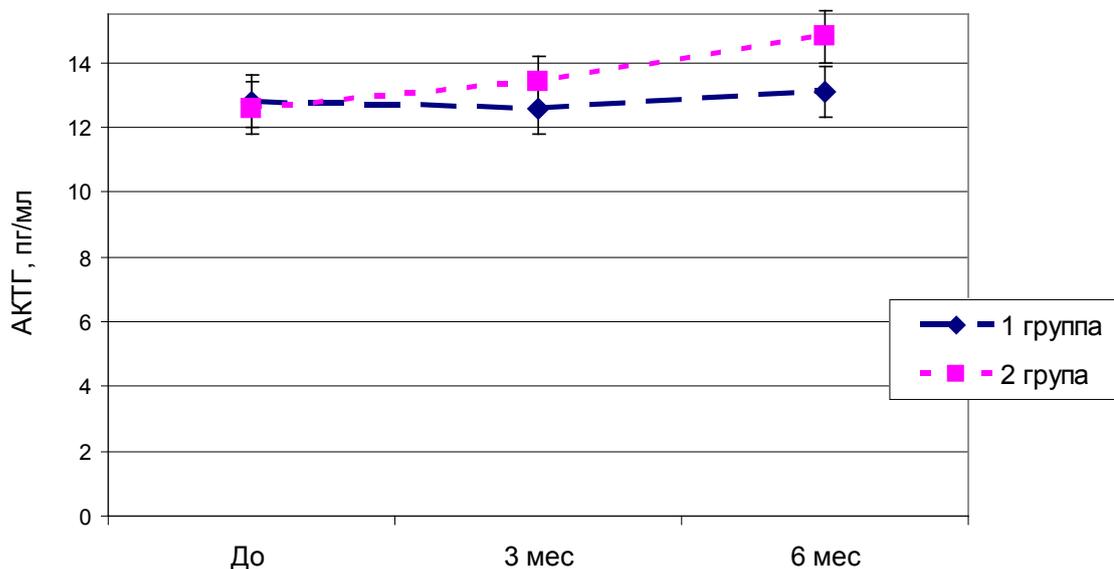


Рисунок 32. Динамика уровня АКТГ в крови у пациентов групп сравнения

Полученные данные свидетельствуют о том, что при применении в лечении больных с гипотиреозом и депрессией с применением венлафаксина эффективно снижается продукция стресс-реализующих гормонов, в частности, катехоламинов. А при совместном использовании антидепрессанта и L-тироксина дополнительно происходит уменьшение продукции кортизола.

4.4. Отдаленные результаты

После завершения активной фазы исследования, в течение которой лечение больных осуществлялось в соответствии с протоколом исследования, наблюдение за пациентами продолжено до окончания 12 мес. 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 33. 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).

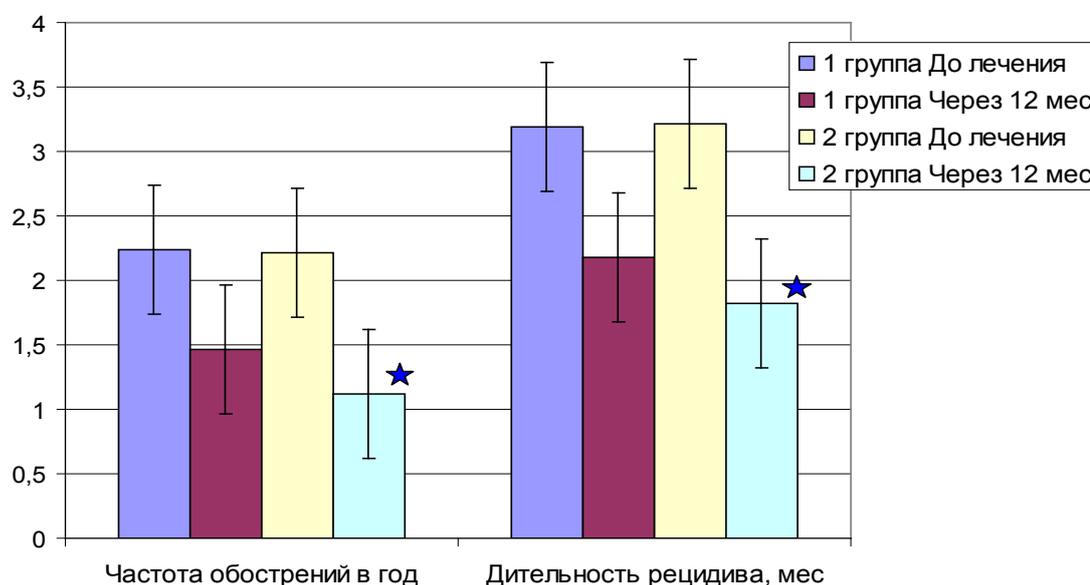


Рисунок 33. Течение депрессивных расстройств у пациентов сравниваемых групп за 12 месяцев наблюдения (★- межгрупповые различия через 12 месяцев значимы при $p < 0,001$)

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.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большая распространенность в популяции заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся ее гиподисфункцией, а также несомненное участие тиреоидных гормонов в формировании психических нарушений при гипотиреозе делает данную проблему достаточно актуальной (Будневский и соавт., 2004; Dayan С.М., Panicker V., 2013; Ittermann T. et al., 2015). При этом ведение таких пациентов либо врачами-интернистами, либо только психиатрами существенно ограничивает эффективность коррекции аффективных нарушений.

Данное исследование спланировано с целью повышения эффективности лечебных мероприятий у больных аффективными расстройствами с помощью коррекции гипотиреоза.

Первым этапом исследования было определение частоты синдрома гипотиреоза у больных с аффективными расстройствами, обратившимися за помощью к врачу-психиатру, и изучение особенностей аффективных нарушений у больных с гиподисфункцией щитовидной железы. Среди обследованных 406 пациентов с помощью клинических и клиничко-психопатологических методов выявлено 374 больных с депрессивными расстройствами (92,1%), а 7,9% составили другие аффективные расстройства (маниакальный эпизод, биполярное расстройство). В связи с тем, что депрессии были ведущей по частоте формой аффективных нарушений, дальнейшие исследования проводились именно в этой категории больных.

Для оценки выраженности депрессий использовали оценочные шкалы Гамильтона, Монтомери-Асберга. Клиничко-психопатологическое исследование проводилось с применением шкалы самооценки тревоги Ч.Д. Спилбергера, адаптированной Ю.Л. Ханиным, опросника для определения акцентуации характера Г. Шмишека, Торонтской шкалы алекситимии (Toronto Alexithymia Scale, TAS-26).

Диагноз гипотиреоза устанавливался с помощью оценки уровня тиреотропного гормона в крови (ТТГ). Манифестный гипотиреоз диагностировался при значении ТТГ более 10,0 мЕд/л. Критерию субклинического гипотиреоза соответствовали случаи с уровнем ТТГ от 4,0 до 10,0 мЕд/л.

Второй этап исследования посвящен оценке эффективности терапии депрессий с использованием двух подходов. Один из них основывался на монотерапии депрессии с помощью препарата венлафаксина в дозе 7-150 мг/сут в группе из 47 человек, другой – на совместном назначении антидепрессанта венлафаксина и препарата тиреоидных гормонов – L-тироксина в суточной дозе, не превышавшей 100 мкг (56 человек). В динамике через 3 и 6 месяцев оценивали тиреоидный статус - уровни ТТГ и свободного тироксина (fT4), кроме того - АКТГ и кортизола, экскрецию катехоламинов. Изучали изменения балльной оценки депрессии по шкале Монтгомери-Асберга.

При анализе данных обследования больных с аффективными нарушениями на фоне гипотиреоза выявлены следующие особенности данного контингента.

Частота синдрома гипотиреоза среди пациентов с аффективными расстройствами составила 28,6%, а среди больных с депрессивными расстройствами – 31%, что существенно превышает его распространенность в популяции. Так, в исследовании NHANES-3 (National Health and Nutrition Examination Survey) гипотиреоз был диагностирован у 4,6% жителей США (Hollowell J.G. et al., 2002). В рамках Колорадского исследования обследовано 25862 человека. В 9,5% случаев зафиксировано повышение уровня ТТГ (Canaris G.J. et al., 2000).

Характеризую контингент обследованных больных, можно констатировать, что гипотиреоз у наших пациентов чаще имел характер субклинического – в 65,5% случаев, а на долю манифестного пришлось 34,5%, что отражает соотношение этих форм заболевания в популяции в целом

(Балаболкин М.М. и соавт., 2007). Обратило на себя внимание преобладание женщин (80,8% обследованных). Частота выявления гипотиреоза увеличивалась с возрастом. Городские жители преобладали над теми, кто проживал в селе. В большинстве случаев исследуемые пациенты имели среднее специальное или среднее образование, 77,6% имели собственную семью.

При анализе характеристик пациентов с аффективными расстройствами в зависимости от наличия или отсутствия гипотиреоза было установлено следующее. Лица с гипофункцией щитовидной железы были несколько старше ($52,7 \pm 4,5$ лет vs. $50,6 \pm 4,3$ года; $p=0,002$), доля женщин среди них была больше ($5,7:1$ vs. $4,1:1$; $p=0,031$); они чаще имели инвалидность ($22,4\%$ vs. $19,0\%$; $p=0,037$), чаще были одинокими ($25,0\%$ vs. $20,9\%$; $p=0,034$). Среди лиц, имевших партнера по браку, пациенты с гипотиреозом чаще состояли в формальных отношениях друг с другом ($35,3\%$ vs. $26,0\%$).

Взаимоотношения в семье зависят от ряда факторов, которые зачастую не связаны с психикой индивидуума. Однако, именно положение в семье свидетельствует о том, насколько человек адаптирован к социуму. При этом, развитие некоторых психических заболеваний, в частности аффективных расстройств с дисфорией, расстройств личностного плана, очень часто могут приводить к разводам или другим дезадаптирующим компонентам (Паршина Т.О., 2008). Конфликтные ситуации, продолжающиеся длительное время в семье, для большинства исследуемых, являются наиболее действующими психотравмирующими факторами. Они приводят к декомпенсации уже проявившихся психических расстройств, а также возникновению состояний, которые затрудняют терапию главенствующего заболевания.

Анализ сопутствующей соматической патологии позволил установить, что у пациентов с гипотиреозом и аффективными расстройствами чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания, чем у лиц с нормальной

функцией щитовидной железы (48,3% vs. 41,9%; $p=0,014$), что согласуется с ранее опубликованными данными (Будневский А.В. и соавт., 2004).

Отметим ряд факторов, влияющих на возникновение и развитие гипотиреоза в рамках аффективных расстройств. Сюда, прежде всего, можно отнести неблагоприятную микросоциальную ситуацию на производстве, психотравмы, особенно связанные с проблемами, которые возникают в семейной среде. Комплексное клинико-психологическое исследование свидетельствует, что предикторами возникновения, формирования и дальнейшего обострения синдрома гипотиреоза, коморбидного с аффективными нарушениями, являются несколько причин. К ним относятся такие характеристики личности, как тревожность, замкнутость, агрессивность, эмоциональная чувствительность, являются предикторами в возникновении аффективной патологии при гипотиреозе.

Риск развития аффективных расстройств в сочетании с гипотиреозом, по-видимому, определяется продолжительностью последнего соматического и психического расстройства, степенью адаптации больного, выраженностью гипотиреоидного синдрома (Dayan С.М., Panicker V., 2013). Взаимное формирование и развитие аффективной патологии и гипотиреоза зависят также от проявлений другой соматической патологии.

По степени выраженности депрессивных расстройств преобладающими среди обследованного контингента оказались легкие формы - 69,3%. Умеренно выраженные расстройства составили 25,9% случаев, выраженные – всего 4,8% случаев.

Исследуя типологию аффективных нарушений депрессивного диапазона при гипофункции щитовидной железы, можно констатировать, что внутренний «скелет» адинамического или тоскливого депрессивного эпизода менее сложен, чем тревожная депрессивная константа. Тоскливая, апатическая депрессии структурно выглядят проще, чем тревожные аффекты. Выделение типологии депрессий представляется перспективной с практической и с теоретической точки зрения. Знание ведущего аффекта,

оценка его роли в каждом конкретном случае, даст больше возможностей для клинико-психопатологического решения ситуации и определения патогенетической терапии.

Результаты исследования показали, у больных с гипотиреозом и аффективными расстройствами преобладают диссоциированные адинамические, тревожные, тоскливые депрессии. Они включали в себя также дисфорические и астенические вкрапления. Тяжесть данных аффективных расстройств чаще всего была легкой и средней степени.

Затрагивая особенности течения депрессивных нарушений при гипотиреозе, отметим, что, чем длительнее пациент страдал гипотиреозом, тем депрессивная триада была качественно и количественно более выраженной. Часто имело место рекуррентное течение депрессий, когда симптоматика периодически ослабевала, а затем вновь нарастала. На протяжении нескольких дней признаки болезни то появлялись, то, как будто, бесследно исчезали.

Данные исследования показывают, что депрессивные нарушения у пациентов, наблюдавшихся в психоневрологическом диспансере, по клинической картине значительно отличаются от депрессивных расстройств, которые встречаются у больных с аффективными расстройствами и синдромом гипотиреоза.

Отметим, что больным, которые обратились в психоневрологический диспансер по поводу аффекта, в большей или меньшей степени, характерны признаки депрессивной триады и значительное преобладание в количественном и качественном составе лиц с тоскливым диапазоном. При смене тоски на апатию наблюдалось углубление торможения.

У больных с депрессивными расстройствами при гипотиреозе начальные моменты депрессивной картины были представлены в большей степени тревожным диапазоном, который мог в себя включать довольно часто также дисфорические элементы, что согласуется с данными T. Ittermann et al. (2015).

Исследуя акцентуацию личности, мы пришли к выводу об отсутствии четкого одного или двух типов акцентуации, характерных для изучаемых пациентов. Однако отметим преимущественное представительство дистимического типа. Это косвенно может свидетельствовать в пользу того, что у данных лиц вероятность появления стрессогенных ситуаций выше, а отсюда и выше риск заболеть аффективным расстройством.

У пациентов, страдающих гипотиреозом и аффективными проблемами, повышена реактивная тревожность. Это может значительно нарушать концентрацию внимания. У лиц с синдромом гипотиреоза при депрессивных расстройствах отмечены довольно высокие показатели по шкале «личностная тревожность». Это свидетельствует об изначальной склонности пациентов воспринимать ряд ситуаций как угрозу и, в дальнейшем, вырабатывать тревожный тип реагирования.

Высокие показатели шкалы «реактивная тревожность» у пациентов в группе с аффективными расстройствами при гипотиреозе означают, что больные с депрессиями и гипотиреозом имеют выраженное внутреннее напряжение, которое проявляется беспокойством, неуравновешенностью и нервозностью.

Акцентуация характера пациентов определялась с помощью опросника Шмишека. Полученные результаты не могут свидетельствовать о едином личностном типе, свойственном пациентам с гипотиреозом и коморбидными аффективными расстройствами. Однако отметим, что преобладали: дистимический, тревожный, демонстративный, педантичный типы личностной акцентуации.

Показатели алекситимии, исследованные у больных в данном исследовании, демонстрируют аффективные и когнитивные психопатологические особенности, преимущественно у пациентов с гипотиреозом. Данные патопсихологические особенности снижают способность к вербализации ощущений и дают чрезмерную физиологическую ответную реакцию на стресс. По данным ряда авторов

(Провоторов В.М. и соавт., 2000; Иванова Г.П. и соавт., 2011; Кремлева О. В. и соавт., 2013), эти особенности способствуют соматизации тревожного типа депрессивного расстройства из-за трудности в определении доминирующего нарушения: соматического или аффективного плана. Такие пациенты, попадая в поле внимания интернистов, месяцами, а иногда и годами не могут найти выход из сложившейся патологической ситуации. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что преимущественно психические (в основном, депрессивные) нарушения, а не физические расстройства, создают неблагоприятный фон для медицинской и социальной адаптации лиц, имеющих синдром гипотиреоза.

Было установлено наличие линейной регрессионной зависимости выраженности депрессивных нарушений, определенных по шкале Гамильтона, от уровня ТТГ. В последнее время в ряде исследований, таких, как SHIP-1 (the Study of Health in Pomerania) и LEGEND (the Life-Events and Gene-Environment Interaction in Depression), охвативших 2142 человека, было установлено, что при нелеченном гипотиреозе отмечается положительная корреляция уровня ТТГ с балльной оценкой депрессии по шкале Бека (the Beck depression inventory) и с тревожностью (Ittermann T. et al., 2015).

Представляет интерес тот факт, что тревожно-депрессивные нарушения, по данным литературы, коррелируют именно с уровнем ТТГ, но не антител к тиреопероксидазе (Engum A. et al., 2005). Вероятно, на психические функции оказывают влияние не столько аутоиммунные процессы в щитовидной железе, сколько её функциональный статус.

При изучении экскреции катехоламинов у больных с аффективными расстройствами было установлено, что при наличии гипотиреоза определялось достоверно более значительное выделение с мочой адреналина и норадреналина, что свидетельствует о повышенной активности симпатического отдела вегетативного отдела нервной системы у таких пациентов.

Поскольку у лиц с дисфункцией щитовидной железы развитие депрессивного состояния представляет собой дополнительный стрессовый фактор и способствует усугублению гипотиреоза, мы изучили уровни некоторых гормонов, участвующих в реализации реакции организма на стресс. Было найдено, что у лиц с аффективными расстройствами и гипотиреозом регистрировался более высокий уровень кортизола в плазме крови, а уровень АКТГ, соответственно, был более низким, т.е. сохранялась регуляция активности в системе «гипофиз-надпочечники» по механизму обратной связи.

Известно, что на стресс любого генеза у пациентов с различными внутренними болезнями развивается транзиторный (стрессорный) гипотиреоз, который обусловлен чрезмерной выработкой глюкокортикоидов, которые обладают антитиреоидной активностью (Городецкая И.В., 2011). Это в свою очередь углубляет синдром гипотиреоза. По этой причине нарушаются серотонинергические и дофаминергические механизмы. У лиц с дисфункцией щитовидной железы стрессорный гипотиреоз с развитием депрессивного состояния умеренно выраженной и выраженной степени формируется быстрее, чем у других пациентов. При этом следует иметь в виду, что тиреоидные гормоны не только вызывают обратное развитие симптомов гипотиреоза - запоров, сухости кожи, пониженного артериального давления и других признаков. Они также обладают четким антистрессорным эффектом (Кубасов Р.В. и соавт., 2014). Применение их предотвращает формирование транзиторного гипотиреоза и нивелируют присущие ему нарушения (Гусакова Е.А., 2015), способствующие возникновению депрессивных реакций и расстройств.

Изучив особенности аффективных расстройств у больных с гипотиреозом, проведена сравнительную оценку эффективности их терапии с помощью двух подходов. В 1-й группе из 47 пациентов для лечения депрессивных расстройств применялся антидепрессант из группы СИОЗСиН венлафаксин в дозе 75-150 мг. Во 2-й группе использовалось совместное

назначение венлафаксина и L-тироксина. При этом L-тироксин назначался, начиная с минимальных доз – 12,5-25 мкг, с постепенным титрованием суточной дозы (удвоением не ранее, чем через 2 недели) до достижения референсных значений ТТГ. Такой подход преследовал цель не допустить развития медикаментозного гипертиреоза, что могло бы существенно ухудшить состояние больных с аффективными расстройствами.

Эффективность терапии, при которой использовались тиреоидные гормоны и антидепрессант венлафаксин, изучалась у пациентов с клиническими проявлениями легкой или умеренно выраженной депрессии.

Основанием для ведения пациентов с гипотиреозом врачами терапевтом и психиатром были современные положения, основанные на принципах доказательной медицины, и изложенные в Клинических рекомендациях Американской ассоциации клинической эндокринологии и Американской тиреоидологической ассоциации (Garber J.R. et al., 2012). В частности, предусматривается, что врачи других специальностей, помимо эндокринологов, которые владеют принципами диагностики и лечения гипотиреоза, могут участвовать в наблюдении пациентов с этим заболеванием.

Через 6 месяцев лечения во 2-й группе отмечена стабильная нормализация показателей функции щитовидной железы, о чем говорили уровни ТТГ и fT4, находившиеся в пределах референсных значений. В 1-й группе исходные показатели функции щитовидной железы статистически значимо не изменились. Следовательно, если во 2-й группе результат терапии депрессий оценивался на фоне достигнутого эутиреоза, то в 1-й группе эффект венлафаксина изучался при сниженной функции щитовидной железы.

Оценная с помощью шкалы Монтгомери-Асберга редукция выраженности симптомов депрессии в 1-й группе при монотерапии венлафаксином составила: через 3 месяца – 22,3%, через 6 месяцев - 37,5%, в то время как при комбинированной терапии с L-тироксином – 32% и 59,3%

соответственно. Полученные результаты с очевидностью свидетельствуют о том, что эффективность венлафаксина при некорригированной функции щитовидной железы ниже, чем при достижении эутиреоза с помощью заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Клинический эффект лечения через 6 месяцев может быть представлен следующим образом. Пациенты 2-й группы оценивали изменение своего состояния как «без перемен» значительно реже – в 3,6% случаев vs. 14,9% во 2-й группе ($p < 0,001$). Полную редукцию симптомов депрессии, которую можно обозначить как «полное выздоровление», пациенты 2-й группы отметили в 44,6% случаев vs. 23,4% в 1-й группе ($p < 0,001$), т.е. в 2 раза чаще.

Отметим, что прием венлафаксина пациентами с гипотиреозом переносился хорошо. Побочных эффектов, которые потребовали бы отмены препарата, не наблюдалось. Из нежелательных явлений зарегистрированы: головокружение – в 4,3% случаев, а также потливость, тревога, тошнота – с частотой 2,1% для каждого симптома.

При динамической оценке уровней стресс-реализующих гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси было получено, что исходный уровень кортизола во 2-й группе достоверно снизился с $506 \pm 12,5$ нмоль/л до 433 ± 11 нмоль/л через 3 месяца и до $387 \pm 10,2$ нмоль/л – через 6 месяцев. В 1-й группе пациентов, не получавших тиреоидные гормоны, исходный уровень кортизола за время наблюдения значимо не изменился. Соответственно, уровень АКТГ во 2-й группе значимо повысился через 3 месяца с $12,6 \pm 2,99$ пг/мл до $13,4 \pm 2,86$ пг/мл, а через 6 месяцев – до $14,8 \pm 1,83$ пг/мл ($p < 0,001$), в то время как в 1-й группе этот показатель не претерпел статистически значимых изменений.

Оценка экскреции катехоламинов при динамическом наблюдении показало, что в обеих группах пациентов отмечалось уменьшение выделения адреналина и норадреналина с мочой за сутки, причем практически эквивалентно. Известно, что одним из биохимических механизмов действия венлафаксина является способность корректировать метаболизм

нейротрансмиттеров, координируя баланс серотонина, норадреналина и дофамина (Fenli S. et al., 2013).

Таким образом, 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.

Представляет несомненный интерес вопрос о влиянии терапии тиреоидными гормонами на психологическое состояние пациентов с гипотиреозом. Анализ литературы показал, что у пациентов, получающих заместительную гормональную терапию, не отмечается нормализации нарушенного психического благополучия (Saravanan P. et al., 2002; Samuels M.H. et al., 2014). Более того, в самом масштабном исследовании HUNT было установлено, что у женщин, получавших L-тироксин по поводу гипотиреоза, относительный риск депрессии был повышен до 1,42 по сравнению с теми, кто не имел нарушения функции щитовидной железы (Dayan C.M., Panicker V., 2013). Следовательно, на сегодняшний день можно утверждать, что проблему коррекции депрессивных расстройств у больных с гипотиреозом не удастся адекватно решить с помощью только лишь заместительной терапии тиреоидными гормонами, не прибегая к назначению антидепрессантов.

Клиническое течение депрессивных расстройств оценивалось в течение 12 месяцев. Было отмечено, что в группе пациентов, получавших венлафаксин совместно с L-тироксином, частота обострений снизилась в большей степени, чем при монотерапии антидепрессантом – с $2,21 \pm 0,15$ до $1,12 \pm 0,06$ в год (в 1,97 раза) и с $2,24 \pm 0,16$ до $1,46 \pm 0,07$ в год (в 1,53 раза) соответственно ($p < 0,001$ для межгрупповых различий). Средняя длительность рецидива депрессий во 2-й группе уменьшилась с $3,21 \pm 0,17$ до $1,82 \pm 0,09$ месяца (в 1,76 раза), а в 1-й группе - с $3,19 \pm 0,18$ до $2,18 \pm 0,12$ в месяцев (в 1,46 раза) ($p < 0,001$ при межгрупповом сравнении).

Таким образом, можно заключить, что оптимальным вариантом ведения пациентов, страдающих гипотиреозом и аффективными расстройствами, является совместное применение препарата тиреоидных гормонов L-тироксина и препарата из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, при котором обеспечивается как стойкая нормализация функции щитовидной железы, так и адекватная коррекция депрессивных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у пациентов, обращающихся за психиатрической помощью по поводу аффективных расстройств, гораздо чаще, чем в популяции, выявляется синдром гипотиреоза – в 28,6% случаев. Традиционно интеллектуально-мнестические и психические нарушения рассматриваются в качестве постоянного компонента клинической картины гипотиреоза. Однако, проблема взаимоотношений гипотиреоза и аффективных расстройств гораздо шире и, как показывает анализ литературы, может иметь обратную направленность. Так, ранее было показано, что при депрессии отмечаются изменения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которые реализуются в повышении уровней ТТГ и кортизола (Sullivan P.F. et al., 1997; Hendrick V. et al., 1998; Brouwer J.P. et al., 2005). В данном исследовании было установлено наличие регрессионной зависимости линейного типа между выраженностью депрессии и уровнем ТТГ в крови. Следовательно, не только гипотиреоз сопровождается развитием аффективных нарушений, но и депрессивные расстройства сами по себе создают почву для снижения функции щитовидной железы.

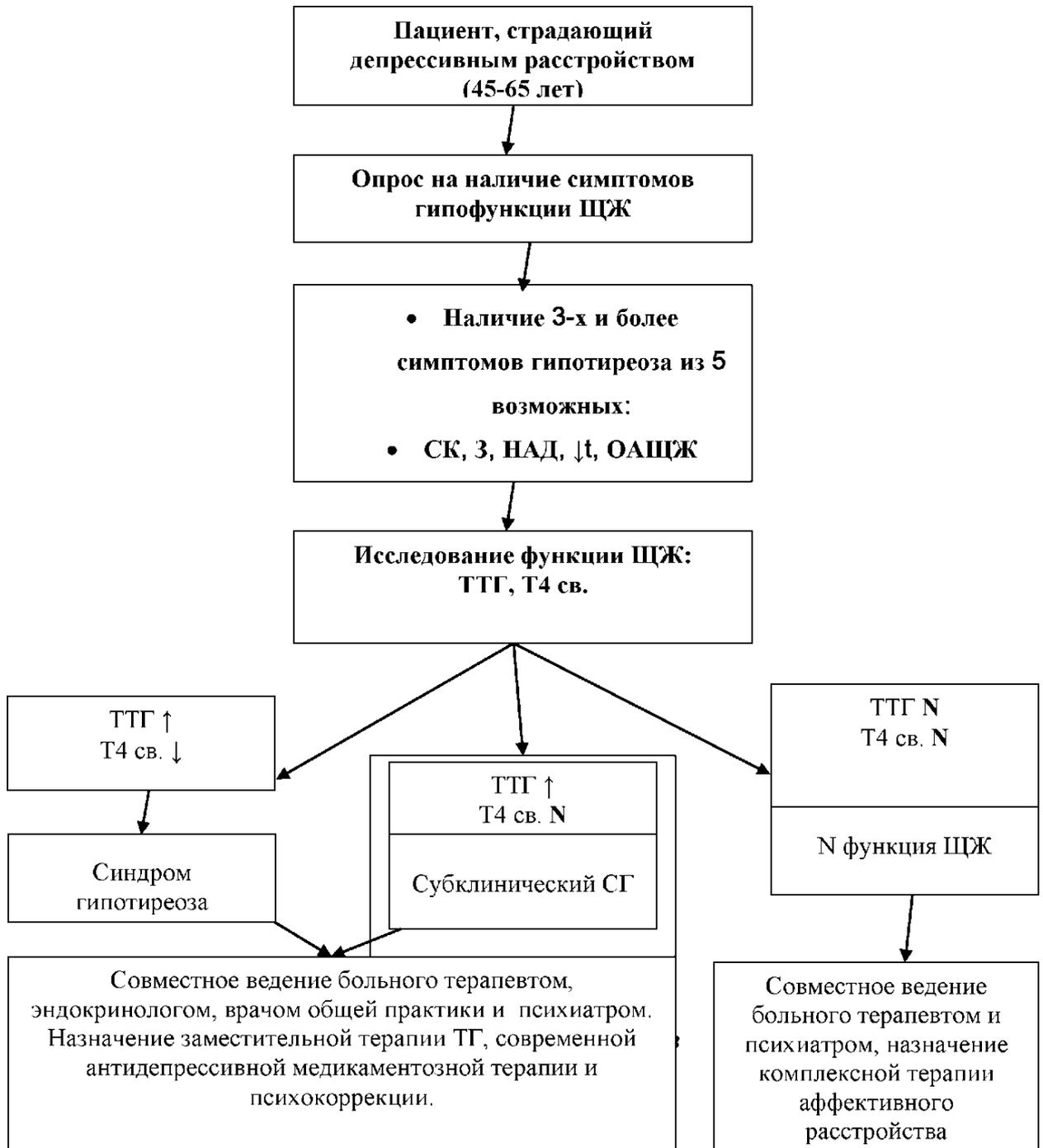
Сложные взаимоотношения сниженной функции щитовидной железы и аффективных расстройств создают определенные трудности в лечении такого контингента пациентов. Проблема заключается в том, что при ведении пациента с депрессивными расстройствами врачом-психиатром может быть не диагностирован синдром гипотиреоза и, наоборот, при лечении врачом-терапевтом больного гипотиреозом остаются без должной коррекции аффективные нарушения. Более того, как показали наши результаты и данные других исследователей (Dayan S.M., Panicker V., 2013), наличие синдрома гипотиреоза существенно снижает эффективность антидепрессантов, а терапия только лишь гормонами щитовидной железы недостаточно корригирует тревожно-депрессивные нарушения (Joffe R.T.,

2011). 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.

Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали высокую частоту гипотиреоза у пациентов, обращающихся за психиатрической помощью по поводу аффективных нарушений. Расстройства депрессивного спектра, наблюдающиеся у пациентов с гипотиреозом, имеют вполне определенные клинические и типологические отличия в сравнении с таковыми у больных без нарушения функции щитовидной железы. При сочетании гипотиреоза и депрессивных расстройств отмечается снижение эффективности современных антидепрессантов из группы СИОЗСиН, что диктует необходимость использования заместительной гормональной терапии L-тироксином в лечении таких пациентов.

Результаты данного исследования могут дать 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 мы считаем целесообразным внедрение алгоритма взаимодействия врача-терапевта с одной стороны, и врача-психиатра – с другой стороны, в лечении синдрома гипотиреоза у больных с коморбидными аффективными нарушениями (Алгоритм №1).

Алгоритм ведения пациентов, страдающими аффективными расстройствами и гипотиреозом, врачами-психиатрами и врачами первичного звена здравоохранения



Примечания: СК - сухость кожи; З - запоры; НАД - низкое артериальное давление; ↓ t - снижение температуры тела; ОАЩЖ - отягощенный анамнез по заболеваниям щитовидной железы.

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 таким 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 и 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представленные в диссертации результаты комплексного обследования пациентов с аффективными расстройствами и синдромом гипотиреоза дают основу для более глубокого изучения психонейроэндокринных взаимодействий у данной категории пациентов, разработки новых скрининговых программ для раннего выявления депрессивных расстройств у больных с гипотиреозом.

Установленная в диссертации закономерность снижения продукции надпочечниковых гормонов, обладающих стресс-реализующим эффектом – в частности, адреналина, при лечении пациентов с гипотиреозом и депрессией венлафаксином, может послужить основой для разработки новых патогенетически направленных методов терапии пациентов с гипотиреозом и артериальной гипертензией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / под ред. И.И. Дедова. – Москва : Медицина, 2005. – 253 с.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: учеб. пособие / Ю.А. Александровский. – 3-е изд. – Москва : Медицина, 2000. – 496 с.
3. Алекситимия / В. М. Провоторов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 6. – С. 66-70.
4. Андриющенко А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики / А.В. Андриющенко, М.Д. Дробижев, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2003. – № 5. – С. 11–18.
5. Арндт П. Психосоматика и психотерапия. Справочник / П. Арндт, Н. Клинген ; пер. В.П. Яковлев. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 368 с.
6. Балаболкин М.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология / М.М. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – Москва : Медицина, 2007. – 816 с.
7. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова. – Москва : Медицина, 2002. – 751 с.
8. Безопасность новых антидепрессантов– селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (на примере стимулотона) в комплексной терапии хронических соматических заболеваний / В.А. Куташов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 804–807.
9. Болезни щитовидной железы : пер. с англ. / под ред. Л.И. Браверман. – Москва : Медицина, 2000. – 432 с.
10. Будневский А.В. Анализ клинического течения ишемической болезни

- сердца у больных с субклиническим гипотиреозом / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, М.Ю. Каверзина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 87–89.
11. Будневский А.В. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания / А.В. Будневский, Т.И. Грекова, В.Т. Бурлачук. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. – 169 с.
 12. Будневский А.В. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, Т.И. Грекова // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2007. – № 38. – С. 80–85.
 13. Будневский А.В. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, Т.И. Грекова // Медицинская помощь. – 2005. – № 3. – С. 9–13.
 14. Будневский А.В. Качество жизни и особенности терапии субклинического гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Будневский, М.Ю. Каверзина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 52–57.
 15. Будневский А.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи субклинического гипотиреоза и сердечно-сосудистой патологии / А.В. Будневский, М.Ю. Каверзина, А.А. Феськова // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 64, № 3. – С. 47–52.
 16. Бышевский А.Ш. Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация / А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян, П.Я. Шаповалов. – Москва : Медицина, 2006. – 95 с.
 17. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы : руководство / Е.А. Валдина. – 3-е изд. – Санкт-Петербург : Питер, 2006. – 368 с.
 18. Вербовой А.Ф. Гипотиреоз / А.Ф. Вербовой // Терапевт. – 2011. – № 12. – С. 22–26.
 19. Вербовой А.Ф. Содержание адипокинов при впервые выявленном гипотиреозе / А.Ф. Вербовой, И.Ю. Капралова, Р.И. Ахмерова // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии : сб. науч. тр. –

- Москва, 2015. – С. 59–64.
20. Ветроградова О.П. К проблеме депрессии в общемедицинской практике / О.П. Ветроградова // Депрессия в амбулаторной и общемедицинской практике. – Москва, 1984. – С. 12–17.
 21. Взаимосвязь психического и соматического здоровья человека / И.Л. Андреев, А.Ю. Березанцев // Человек. – 2010. – № 2. – С. 135–142.
 22. Винобер А.В. Социально–психологические аспекты состояния здоровья населения России / А.В. Винобер // Коэволюция и ноосфера: исследования, аналитика, прогнозирование. – 2017. – № 1. – С. 91–99.
 23. Влияние нейроэндокринных комплексов на метаболические процессы при воздействии эмоциональных стресс–факторов / Л.П. Кузьмина, Л.А. Тарасова, А.З. Хайбуллина // Медицина труда и промышленная экология. 2004. – № 10. – С. 7–12.
 24. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессии / Т.Г. Вознесенская, А.М. Вейн // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – № 1. – С. 4–6.
 25. Вопросы психического здоровья в материалах российской прессы / В.С. Ястребов [и др.] – Москва : НЦПЗ РАМН, 2004. – 28 с.
 26. Воронцов В.Л. Первичный гипотиреоз как фактор риска развития атеросклероза : дис. ... канд. мед. наук / В.Л. Воронцов. – Москва, 1997. – 122 с.
 27. Гельцер Б.И. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии / Б.И. Гельцер, В.В. Здор, В.Н. Котельников // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 524–534.
 28. Гипотиреоз в практике терапевта / С.А. Ахмедов [и др.] // Терапевт. – 2017. – № 12. – С. 29–33. -
 29. Гипотиреоз и беременность / Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В. [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 10 (323). – С. 22–25.
 30. Гипотиреоз и сердечно–сосудистые заболевания: вопросы патогенеза,

- клиники и заместительной терапии / Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 12. – С. 72–79.
31. Гипотиреоз: клиника, диагностика, подходы к терапии / Е.В. Бирюкова, М.В. Шинкин // Терапия. – 2017. – № 7. – С. 110–115.
32. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 9. – С. 93–98.
33. Городецкая И. В. Зависимость устойчивости организма к хроническому стрессу от тиреоидного статуса / И. В. Городецкая, Н. А. Корневская // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011. – Т. 97, № 12. – С. 1346-1354.
34. Губанова Г.В. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему / Г.В. Губанова, Ю.Н. Беляева, Г.Н. Шеметова // Земский врач. – 2015. – № 3 (27). – С. 12–15.
35. Гурович И.Я. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Я.А. Сторожакова. – Москва : Медпрактика, 2004. – 492 с.
36. Гусакова Е. А. Повышение устойчивости организма к стрессу йодсодержащими тиреоидными гормонами / Е. А. Гусакова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 15-26.
37. Гусева Е.Ю. Сравнительная оценка иммунологического профиля у больных заболеваниями щитовидной железы разного генеза / Е.Ю. Гусева, В.А. Черешнев // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 2–3. – С. 231.
38. Дедов И.И. Эндокринология : учебник для студ. мед. вузов / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – Москва : Медицина, 2000. – 632 с.
39. Дедов И.И. Эндокринология : учебник для студ. мед. вузов / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 432 с.

40. Депрессии и возможности их лечения в общемедицинской практике / А.Б. Смулевич [и др.] // Психические расстройства в общей медицине. – 2007. – № 2. – С. 25–30.
41. Джангильдин Ю.Т. Клинико-психопатологические характеристики затяжных депрессий невротического уровня / Ю.Т. Джангильдин, Б.Д. Цыганков, Н.М. Барышева // Психическое здоровье. – 2008. – С. 61-66
42. Диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний щитовидной железы / В.М. Делягин // Практическая медицина. – 2008. – № 3 (27). – С. 38–42.
43. Динамика структуры депрессивного синдрома в ходе терапии антидепрессантами с различным механизмом действия / А.С. Тиганов [и др.] // Материалы сателлитного симпозиума компании Органон, 11 окт. 2000 г. – Москва, 2000. – С. 15–16.
44. Дифференциальная диагностика и лечение гипотиреоза : метод. рекомендации / Е.И. Березина. – Тверь : Тверская гос. мед. акад., 2010. – 36 с.
45. Диффузный эутиреоидный зоб / Е.А. Трошина [и др.] // Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу) / Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ. – Москва. – 2017. – С. 3–20.
46. Дмитриева Т.Б., Доклад «Психическое здоровье как условие стабильности, безопасности и гармоничного развития в обществе». //М.-2004,- 20 с.
47. Дмитриева Т.Б., Социальные факторы и психические расстройства у женщин // Руководство по социальной психиатрии., М.: Медицина., - 2001, -С.162-176.
48. Долгих Ю.А. Субклинический гипотиреоз / Ю.А. Долгих, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 118–122.
49. Евсегнеева Е.Р. Депрессия при соматических заболеваниях –

- диагностика и общие принципы лечения / Е.Р. Евсегнеева // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2011. – № 1. – С. 103–110.
50. Еликова Е.П. Прогностические клинико-биохимические критерии депрессий позднего возраста : автореф. дис. ... канд. мед наук / Е.П. Еликова. – Тверь, 1997. – 26 с.
51. Ермаков А.В. Клинико–этиологический подход к динамике изучения рекуррентных депрессивных расстройств : автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.В. Ермаков. – Москва, 2002. – 23 с.
52. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней / Н.Д. Ещенко. –Санкт-Петербург : Санкт-Петербург. гос. ун-т, 2004. – 145 с.
53. Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия) / О.П. Вертоградова, В.В. Петухов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – № 4. – С. 18–23.
54. Зейгарник Б.В. Патопсихология : учебник для бакалавров / Б.В. Зейгарник. – 3-е изд., пер. и доп. – Москва : Юрайт, 2013. – 367 с.
55. Иванова Г. П. Роль алекситимии в формировании психобиологических показателей у больных с диффузной формой тиреоидита Хашимото / Г. П. Иванова, Л. Н. Горобец // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 3. – С. 75-82.
56. Иванова С. А. Гормоны стресса в механизмах психонейромодуляции при невротических расстройствах / С. А. Иванова // Материалы XIV съезда психиатров России. М., 2005. - С. 482-483.
57. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств / А.Ф. Изнак // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – Т. 1, № 7. – С. 24–27.
58. Интрапсихическое интервью" у здоровых и больных с депрессивными расстройствами / С.В. Харитонов [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 3. – С. 46–51.
59. Иоддефицитные заболевания в Российской Федерации / И.И. Дедов,

- Н.Ю. Свириденко // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 6. – С. 3–12.
60. Камилов Ф.Х. Биохимия гормонов и механизмы гормональной регуляции обмена веществ / Ф.Х. Камилов, Э.Г. Давлетов. – Уфа, 1998. – 286 с.
61. Капралова И.Ю. Уровень остеопротегерина и некоторых адипокинов при гипотиреозе / И.Ю. Капралова, А.Ф. Вербовой // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 3. – С. 48–52.
62. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «КОМПАС») / О.В. Воробьева // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 154–158.
63. Ковалев Ю.В. Депрессия/ Ю.В. Ковалев, О.Н. Золотухина –М.: Медицинская книга, 2001.С.47-88.
64. Кожевникова И.С. Нейрофизиологические корреляты депрессивных расстройств (обзор литературы) / И.С. Кожевникова // Экология человека. – 2017. – № 12. – С. 26–32.
65. Коркина М.В. Психические нарушения при эндокринных заболеваниях / М.В. Коркина // Психиатрия. – 3-е изд. – Москва, 2004. – С. 316–327.
66. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства – диагностические «невидимки» в психиатрической и общемедицинской практике / Н.А. Корнетов // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – № 3. – С. 85–90.
67. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства. Диагностика, систематика, семиотика, терапия / Н.А. Корнетов. – Томск : Томск. ун-т, 2000. – 109 с.
68. Краснов В. Н. Депрессии в общемедицинской; практике / В. Н. Краснов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. - № 5. - С. 181-183.
69. Краснов В.Н. Научно–практическая программа «Выявление и лечение депрессий в первичной медицинской сети» / В.Н. Краснов // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – Т. 9. – С. 5–9.
70. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессии / В.Н.

- Краснов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 3–10.
71. Кремлева О. В. Алекситимические проявления при тревожно-депрессивной симптоматике у психически больных / О. В.Кремлева, А. Л.Гельд, Л.С. Круглов // Вестник психотерапии. 2013. – № 46 (51) . – С. 60-68.
72. Крылов В.И. Атипичные депрессии (клиника, диагностика, терапия) / В.И. Крылов // Российский психиатрический журнал. – 1999. – № 6. – С. 16–19.
73. Кубасов Р.В.Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы / Р. В. Кубасов, Ю. Е. Барачевский, В. В. Лупачев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-5. – С. 1010-1014.
74. Кулаков С.А. Основы психосоматики / С.А. Кулаков. – Санкт-Петербург : Речь, 2005. – 288 с.
75. Куташов В.А. Анализ безопасности и переносимости пиразидола при терапии аффективных расстройств пациентов с хроническими заболеваниями / В.А. Куташов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 724–726.
76. Куташов В.А. Анализ безопасности феварина у пациентов с хроническими заболеваниями / В.А. Куташов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 425–427.
77. Куташов В.А. Влияние церебро-органических факторов на аффективные расстройства при некоторых психосоматических болезнях / В.А. Куташов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 461–463.
78. Куташов В.А. Клинико-эпидемиологическая распространенность аффективных расстройств при хронических заболеваниях на уровне ЦЧР / В.А. Куташов // Системный анализ и управление в биомедицинских

- системах. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 262–264.
79. Куташов В.А. Корреляция факторов риска в возникновении биполярных аффективных расстройств при соматической патологии / В.А. Куташов, И.Я. Львович // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 299–300.
80. Куташов В.А. Новый анализ эпидемиологического и экономического использования антидепрессантов в психиатрических учреждениях / В.А. Куташов, Я.Е. Львович // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2008. – Т. XV, № 1. – С.63–66.
81. Куташов В.А. Оптимизация диагностики и терапия аффективных расстройств при хронических заболеваниях / В.А. Куташов, Я.Е. Львович, И.В. Постникова. – Воронеж, 2009. – 200 с.
82. Куташов В.А. Распространенность аффективных расстройств при различных хронических соматических заболеваниях / В.А. Куташов, Л.А. Куташова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 727–729.
83. Куташов В.А. Современные подходы к диагностике и терапии депрессивных расстройств при хронических заболеваниях / В.А. Куташов. – Воронеж : ВГМА, 2014. – 198 с.
84. Куташов В.А. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический аспекты применения антидепрессантов в комплексной терапии аффективных расстройств / В.А. Куташов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 128–133.
85. Куташов В.А. Частота аффективных расстройств при различных соматических болезнях / В.А. Куташов, Я.Е. Львович // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 100–102.
86. Куташова Л.А. Переносимость стимулотона при терапии хронических соматических заболеваний / Л.А. Куташова, В.А. Куташов // Системный

- анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 308–311.
87. Левит И.Д. Клинико-патогенетические особенности гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита в эндемичной по зобу местности : дис. ... д-ра мед. наук / И.Д. Левит. – Москва, 1982. – 287 с.
88. Левченко И.А. Субклинический гипотиреоз (обзор литературы) / И.А. Левченко, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – 15 с.
89. Лечение резистентных затяжных эндогенных депрессий / А.Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 4. – С. 128–132.
90. Мазур Е.С. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных с первичным гипотиреозом / Е.С. Мазур // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 18 (1). – С. 58–61.
91. Макар Р.Д. Послеоперационный гипотиреоз: современная оценка и лечебная тактика / Р.Д. Макар // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 1 (26). – С. 64–65.
92. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств / Д.И. Малин. – Москва : Вузовская книга, 2000. – 208 с.
93. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика. Справочник практического психолога / И.Г. Малкина-Пых. – Москва : Эксмо, 2005. – 418 с.
94. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Новейший справочник / И.Г. Малкина-Пых. – Москва : Эксмо ; Санкт-Петербург : Сова, 2003. – 928 с.
95. Мартиросян Н.С. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в прогнозировании результатов лечения эндокринной офтальмопатии / Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина, Л.В. Трухина // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 5. – С. 54-55
96. Матвеева Л.С. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных с различными формами гипотиреоза : дис. ... канд. мед. наук / Л.С. Матвеева. – Москва, 1980. – 198 с.

97. Мельниченко Г.А. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы / Г.А. Мельниченко // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 17. – С. 751.
98. Михина М.С. Высоконормальный и повышенный уровень ТТГ у пациентов с ожирением: стратификация риска развития манифестного гипотиреоза методом оценки свободных фракций тиреоидных гормонов методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии / М.С. Михина, Е.А. Трошина // Инновационные технологии в эндокринологии : сб. тез. III Всерос. эндокринологического конгресса с международ. участ. – Москва, 2017. – С. 229.
99. Многофакторная модель депрессивных, тревожных и соматоформных расстройств как основа их интегративной психотерапии / Гаранян Н.Г. Холмогорова А.Б. // Социальная и клиническая психиатрия. 1998; 1: 94 – 101
100. Моргунова Т.Б. Диагностика и лечение гипотиреоза / Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Врач. – 2004. – № 3. – с. 26-27
101. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний / С.Н. Мосолов. – Москва : Бином, 2002. – 622 с.
102. Нажмутдинова Д.К. Клинико-диагностические аспекты гипотиреоза / Д.К. Нажмутдинова, Г.Т. Юсупова // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2012. – № 2. – С. 102–111.
103. Нейрохимия : учебник для биол. и мед. вузов / под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова. – Москва : ИБМХ РАН, 1996. – 469 с.
104. Немцов А.В. Математическое обеспечение исследований в психиатрии / А.В. Немцов, Н.А. Зорин // Вопросы психиатрии, 1996. – Т. 96. – С. 94–100.
105. Нетипичные клинические варианты гипотиреоза / Ф.М. Эгарт [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 4–7.
106. Нижегородова К.С. Резистентность к радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы / К.С. Нижегородова,

- П.О. Румянцев, Е.А. Трошина // Инновационные технологии в эндокринологии : сб. тез. III Всерос. эндокринологического конгресса с международ. участ. – Москва, 2017. – С. 412.
107. Нижегородова К.С. Таргетная терапия дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом / К.С. Нижегородова, П.О. Румянцев, Е.А. Трошина // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" / НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 204а–204.
108. Новиков В.И. Междисциплинарные аспекты синдрома гипотиреоза: диагностика и лечение / В.И. Новиков, К.Ю. Новиков // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 46. – С. 50–55.
109. Носова Л.Г. Функциональные резервы щитовидной железы у больных с ремиссией тиреотоксикоза / Л.Г. Носова, В.В. Потин, В.Я. Храмцова // Проблемы эндокринологии. – 1980. – Т. 26, № 3. – С. 3–6.
110. О методах экспресс–диагностики заболеваний щитовидной железы / Р.М. Захохов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–8. – С. 1622–1625.
111. Олифирова О.С. Послеоперационный гипотиреоз / О.С. Олифирова, Н.Н. Трынов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 1. – С. 20–22.
112. Ольбинская Л.И. О проблеме депрессии в терапевтической практике, что показала программа «КОМПАС» / Л.И. Ольбинская // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 10. – С. 85–89.
113. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики / Г.А. Мельниченко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 25–30.
114. Османова Э.И. Врожденный гипотиреоз в Москве : дис. ... канд. мед. наук / Э.И. Османова. – Москва, 2000. – 162 с.
115. Особенности психического статуса у больных йододефицитным зобом /

- Т.П. Голдырева [и др.] // Клиническая медицина. – 2000. – № 3. – С. 32–35.
116. Особенности психоэмоционального статуса пациентов с патологией щитовидной железы / Ю.В. Сеницына [и др.] // Российский семейный врач. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 35–41.
117. Откаленко Ю.К. Кардио– и гемодинамика у больных гипотиреозом / Ю.К. Откаленко // Эндокринология (Киев). – 1981. – Вып. II. – С. 78–82.
118. Павлов И.С. Психотерапия в практике. Технология психотерапевтического процесса / И.С. Павлов. – Москва, 2012. – 511 с.
119. Панков Ю.А. Гормоны регуляторы жизни в современной молекулярной эндокринологии / Ю.А. Панков // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 12. – С. 1600–1615.
120. Паршина Т.О. Структурная модель социально–психологической адаптации человека / Т.О. Паршина // Социологические исследования. – 2008. – № 8. – С. 100–106.
121. Патошкина Н.П. Хронические депрессивные состояния (клиника, лечение, реабилитация): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.П. Патошкина. – Москва, 1980. – 25 с.
122. Паттерновый подход”, или поиск новых шаблонов. Комментарии к статье “изучение значимости тиреоглобулина в крови в качестве биомаркера при оценке тяжести йододефицитных состояний в Узбекистане” / Г.А. Мельниченко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 57–61.
123. Петрова М.М. Субклинический гипотиреоз в пожилом возрасте / М.М. Петрова, Е.А. Пронина // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28, № 4. – С. 708–712.
124. Петрунина Н.А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петрунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Терапия. – 2017. – № 3. – С. 84–88.
125. Петрунина Н.А. Гипотиреоз / Н.А. Петрунина, Л.В. Трухина // РМЖ. –

2013. – Т. 21, № 12. – С. 664-666.
126. Петунина Н.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике. Петрозаводск, «ИнтелТек», 2003. 48 с.
127. Петунина Н.А. Йододефицитные заболевания: современный подход к профилактике / Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 45-48.
128. Петунина Н.А. Субклинический гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 30.
129. Петунина Н.А. Эндокринная система - определяющая, регулирующая, одна из главных интегрирующих систем наряду с нервной / Н.А. Петунина // Доктор.Ру. – 2016. – № 3 (120). – С. 52-54.
130. Платонова Н.М. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт) / Н.М. Платонова, Е.А.Трошина // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 44–50.
131. Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия / В.С. Подкорытов, К.К. Чайка. – Харьков : Торнадо, 2003. – 350 с.
132. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе / Петунина Н.А. и соавт. // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 4. – С. 40-44.
133. Прокудин В.Н. Психотерапевтическая служба в многопрофильной соматической больнице / В.Н. Прокудин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – Вып. 5 – С. 49–51.
134. Психические нарушения при эндокринопатиях / Н.А. Косенко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 6 (148). – С. 104–114.
135. Психические расстройства и состояние щитовидной железы / Моллаева Н.Р. // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы : тез. докл. XVI Съезда психиатров России ; Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участ. / под ред. Г.Г. Незнанова. – Москва, 2015. – С. 743.
136. Психосоматические соотношения / под ред. Н.М. Жарикова, В.И.

- Ильина. – Москва, 2001. – 299 с.
137. Психофармакотерапия депрессии : сборник / под ред. С. Н. Мосолова. – Москва, 2012. – 29 с.
138. Пути снижения после операционного гипотиреоза у больных ДТЗ / Ю.Б. Кириллов [и др.] // Вестник хирургии им. И.М. Грекова. – 1994. – № 3–4. – С. 66–68.
139. Пятницкий Н.Ю. Сравнительная характеристика психических расстройств при разных видах эндокринопатий / Н.Ю. Пятницкий // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – № 4. – С. 10–13.
140. Радюк О.М. Диагностика содержания кортизола, тиреоидных гормонов и иммуноглобулинов в крови, адреналина и норадреналина в моче у пациентов с повышенным уровнем тревожности и депрессии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М. Радюк. – Минск, 2000. – 24 с.
141. Распространенность психических расстройств в современном мире. Научный обзор / А.А. Чуркин [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2009. – № 2. – С. 36–39.
142. Результаты лечения препаратами тиреоидных гормонов больных с некоторыми формами узлового зоба / Н.В. Ворохобина [и др.] // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы. – 2002. – С. 137–138.
143. Рецепторные профили антидепрессантов / Хамон М. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2009. № 2. С. 67-72
144. Рогозина Т.А. Клинические и иммунологические особенности при острых и пролонгированных депрессивных реакциях : дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Рогозина. – Томск, 2002. – 134 с.
145. Рубан Э.Д. Современный справочник терапевта / Э.Д. Рубан. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2013. – 603 с.
146. Рудницкий Л.В. Заболевания щитовидной железы. Лечение и профилактика / Л.В. Рудницкий. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : Питер,

2009. – 128 с.

147. Свиридонова М.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит / М.А. Свиридонова, Е.А. Панфилова, Е.А. Трошина // Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу) / Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ. – Москва. – 2017. – С. 21–40.
148. Селиванова Г.Б. Роль и место бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии у больных гипотиреозом / Г.Б. Селиванова // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 11. – С. 43–47.
149. Сидоров П.И. Психосоматическая медицина / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьева, И.А. Новикова. – М.: МЕДпресс-информ., 2006. 568 с.
150. Синдром тиреотоксикоза аутоиммунного генеза (клинический случай и обзор литературы) / М.В. Алташина [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. Т. 20, № 4. – С. 52–58.
151. Случевская С.Ф. Опыт организации геронтопсихиатрической помощи населению / С.Ф. Случевская // Человек и его здоровье : материалы 11-го Рос. Нац. Конгресса. – Москва, 2006. – С. 94.
152. Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информативное агентство, 2001. С.100-120.
153. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. М.: МИА, 2003. - 432 с.
154. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине : руководство для врачей / А.Б. Смулевич. – Москва : МИА, 2007. – 256 с.
155. Смулевич А.Б. Маскированные депрессии / А.Б. Смулевич // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 3. – С. 4–7.
156. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства в клинической практике : учебник / А.Б. Смулевич. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 776 с.
157. Собчик Л.Н. Психология индивидуальности. Теория и практика психодиагностики / Л. Н. Собчик. – Санкт-Петербург : Речь, 2003. – 624

с.

158. Соловьева С.Л. Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакотерапевтические аспекты) / С.Л. Соловьева, Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова. – Москва : ИнформМед, 2008. – 208 с.
159. Спири́н Н.Н. Полинейропатия у пациентов с заболеваниями щитовидной железы / Н.Н. Спири́н, Т.Ю. Никанорова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 26–30.
160. Структурно-функциональные особенности центральной и почечной гемодинамики в зависимости от состояния функции щитовидной железы у больных с артериальной гипертензией / Н.В. Солдатенко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4 (133). – С. 100–104.
161. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии / А.В. Будневский [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 1. – С. 13–17.
162. Терещенко И.В. Субклинический гипотиреоз и психические нарушения у больных аутоиммунным тиреоидитом / И.В. Терещенко, Н.В. Каюшева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1–2–2. – С. 23–78.
163. Тиганов А.С. Аффективные расстройства и синдромообразование / А.С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. – № 1. – С. 8–10.
164. Трифонов Б.А. Патоморфоз психических расстройств при соматических заболеваниях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.А. Трифонов. – Москва, 1980. – 24 с.
165. Трошина Е.А. Алгоритм диагностики и лечения гипотиреоза / Е.А. Трошина // Фарматека. – 2008. – № 12. – С. 68–71.
166. Трошина Е.А. Фокус на группы риска / Е.А. Трошина // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 82–85.
167. Трошина Е.А. Эпидемиологические аспекты йододефицитных

- заболеваний в Российской Федерации / Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова // Инновационные технологии в эндокринологии : сб. тез. III Всерос. эндокринологического конгресса с междунар. участ. – Москва, 2017. – С. 27.
168. Тювина Н.А. Диагностика и лечение депрессий в амбулаторной практике / Н.А. Тювина, С.В. Прохорова, В.Н. Смирнова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 14–18.
169. Фадеев В.В. Гипотиреоз : руководство для врачей / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. – Москва : РКИ Северо пресс, 2002. – 216 с.
170. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 9–16.
171. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых / В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 2 – С. 47–53..
172. Фармакотерапия депрессии: комплексный клинический подход / М.Ю. Герасимчук // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 3 (96). – С. 92–96.
173. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы / И.И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 61–74.
174. Феоктистова С.В. Психиатрия : учеб. пособие / С.В. Феоктистова. – Москва : Адамантъ, 2010. – 144 с.
175. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. – Ленинград : ЛенНИИ физич. культуры, 1976. – 65 с.
176. Щитовидная железа / Н.И. Волкова [и др] ; под ред. А.Л. Вёрткина. –

Москва : ЭКМО, 2016. – 128 с.

177. A comparison of depressive symptoms in elderly medical inpatients and the elderly in a population-based health study (the Nord-Trøndelag Health Study 3) / A.S. Helvik [et al.] // *Nord J Psychiatry*. – 2012. – № 66 (3). – P. 189–197.
178. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs / J.J. Doyle [et al.] // *Value Health*. – 2001. – № 4 (1). – P. 16–31.
179. A prospective longitudinal study on endocrine dysfunction following treatment of laryngeal or hypopharyngeal carcinoma / D.J. Kuik [et al.] // *Oral Oncol*. – 2013. – № 49 (9). – P. 950–955.
180. A qualitative comparison of primary care clinicians' and their patients' perspectives on achieving depression care: implications for improving outcomes / R.D. Keeley [et al.] // *BMC Fam Pract*. – 2014. – № 15. – P. 13.
181. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat / V. Adlin // *Am. Fam. Physician*. – 1998. – Vol. 57, № 4. – P. 776–780.
182. Agid O. Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation / O. Agid, B. Lerer // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2003. – Vol. 6, №1. – P. 41-49.
183. Alternative sequences of thyrotropin and free thyroxine assays for routine thyroid function testing. Quality and cost / R.A. Nordyke [et al.] // *Arch. Intern Med*. – 1998. – Vol. 158, № 3. – P. 266–272.
184. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? / V.J. Pop [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1998. – Vol. 83. – P. 3194–3197.
185. Arem R. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance / R. Arem, D. Escalante // *Adv. Int. Med*. – 1996. – № 41. – P. 213–250.
186. Association between the serotonin transporter gene and personality traits in

- borderline personality disorder patients evaluated with Zuckerman–Zuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ) / J.C. Pascual [et al.] // *Actas. Esp. Psiquiatr.* – 2007. – № 35 (6). – P. 382–386.
187. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Feller [et al.] // *JAMA.* – 2018. – № 320 (13). – P. 1349–1359.
188. Biochemical effects of venlafaxine on astrocytes as revealed by ¹H NMR-based metabolic profiling / L. Sun [et al.] // *Mol. Biosyst.* – 2017. – № 13 (2). – P. 338–349.
189. Biochemical mechanism studies of venlafaxine by metabonomic method in rat model of depression / S. Fenli [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – № 17 (1). – P. 41–48.
190. Blood pressure variability in relation to autonomic nervous system dysregulation: the X-CELLENT study / Y. Zhang [et al.] // *Hypertens Res.* – 2012. – № 35 (4). – P. 399–403.
191. Boswell E.B. Depression associated with endocrine disorders / E.B. Boswell, T.J. Anfmson, C.B. Nemeroff // *Depression and physical illness* / ed. M.M. Robertson, C.L.E. Katona. – Chichester, New York, Weinheim: John Wiley Sons, 1997. – P. 255–292.
192. Brundtland G.H. Editorials: Mental health in the 21-st century / G.H. Brundtland // *Bull. World Health Organization.* – 2000. – № 78. – P. 411.
193. Canaris G.J. Thyroid disease awareness is associated with high rates of identifying subjects with previously undiagnosed thyroid dysfunction / G.J. Canaris, T.G. Tape, R.S. Wigton // *BMC Public Health.* – 2013. – № 13. – P. 351.
194. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine / B. Biondi [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – № 7. – P. 334–348.
195. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical

- hypothyroidism / F. Monzani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 10. – P. 3315–3318.
196. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J.R. Garber [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2012. – № 11. – P. 1–207.
197. Clinical study of residual function and recurrence in patients undergoing partial thyroidectomy for euthyroid nodular goiter / F. Lemma [et al.] // *G. Chir.* – 1998. – № 19 (1–2). – P. 41–43.
198. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement / M. Djurovic [et al.] // *Endocrine.* – 2018. – № 62 (1). – P. 136–143.
199. Cognitive-Behavioral Therapy / H. An [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – №1010. – P. 321-329.
200. Cooper D. S. Subclinical thyroid disease / D. S. Cooper, B. Biondi // *Lancet.* – 2012. – №379(9821). – P. 1142-1154.
201. Cooper D.S. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective / D.S. Cooper // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 135–138.
202. Coronary flow reserve is also impaired in patients with subclinical hypothyroidism / H. Oflaz [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – № 120 (3). – P. 414–416.
203. Cuestas M.E. Approximate entropy of the placebo effect in clinical trials of newer antidepressants / M.E. Cuestas, E. Cuestas // *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba.* – 2010. – № 67 (4). – P. 141–149.
204. Cunningham L.A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group / L.A. Cunningham // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 1997. – № 9. – P. 157–164.
205. Davis J.D. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly / J.D. Davis, R.A. Stern, L.A.

- Flashman // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2003. – № 5 (5). – P. 384–390.
206. Davis J.D. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility / J.D. Davis, G. Tremont // *Minerva Endocrinol.* – 2007. – № 32 (1). – P. 49–65.
207. Dayan C. M. Thyroid hormones association with depression / C. M. Dayan, V. Panicker // *Eur. Thyroid J.* – 2013. – №2. – P. 168–179.
208. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study / B. Demartini [et al.] // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2014. – № 202 (8). – P. 603–607.
209. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety / T. Ittermann [et al.] // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2015. – № 50 (9). – P. 1417–1425.
210. Dong Y.H. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge / Y.H. Dong, D.G. Fu // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – № 18 (23). – P. 3611–3618.
211. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto, thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency / W. Reinhardt [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 139, № 1. – P. 14–15.
212. Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder / Eker S.S. [et al.] // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 32, №4. – P. 955–961.
213. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice / Y. Lecrubier [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997. – № 4. – P. 485–493.
214. Engstrom G. The Marke-Nyman Temperament (MNT) scale in relationship with monoamine metabolism and corticosterol measures in suicide attempters / G. Engstrom, C. Ailing, L. Oreland // *Arch. suicide research.* – 1996. – № 2. – P. 145–159.
215. Esfandiari N.H. Biochemical Testing in Thyroid Disorders / N.H. Esfandiari, M. Papaleontiou // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2017. – № 46 (3). – P. 631–648.

216. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls / H. Zulewski [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82. – P. 771–776.
217. Evaluation of Selected Atherosclerosis Risk Factors in Women with Subclinical Hypothyroidism Treated with L-Thyroxine / M. Adamarczuk–Janczyszyn [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – № 25 (3). – P. 457–463.
218. Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5.1–10.0 mIU/L) / V. Fatourechi [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. – № 78 (5). – P. 554–560.
219. Feighner J.P. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy / J.P. Feighner // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – № 55. – P. 62–68.
220. Feldman A.Z. Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease / A.Z. Feldman, R.T. Shrestha, J.V. Hennessey // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2013. – № 42. – P. 453–476.
221. Garg A. Subclinical thyroid disease / A. Garg, M.P. Vanderpump // *Br. Med. Bull.* – 2013. – № 107. – P. 101–116.
222. Garmendia Madariaga A. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis / A. Garmendia Madariaga [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – № 99 (3). – P. 923–931.
223. Gerra G. Neurotransmitter–neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: influence of personality variable / G. Gerra, A. Zaimovic, P. Avanzini // *Psychiatry Research.* – 1997. – № 66. – P. 33–43.
224. Gotlib I.H. Handbook of Depression, Third Edition / I.H. Gotlib, C.L. Hammen. – New York : Taylor&Francis, 2014. – 610 p.
225. Hefland M. Screening for thyroid disease: an update / M. Hefland, C.C. Redfern // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 144–158.
226. Hendrick V. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis / V. Hendrick, L. Altshuler, P. Whybrow // *Psychiatr Clin North Am.* – 1998. – Vol.21, №2. – 277-92.

227. Hennessey J. V. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature / J. V. Hennessey, R. Espaillet // *J Am Geriatr Soc.* – 2015. – Vol.63, №8. – P. 1663-1673
228. High thyroid-stimulating hormone level is associated with the risk of developing atherosclerosis in subclinical hypothyroidism / C. X. Gao [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2015. – № 47(3) . – P. 220-224.
229. Impaired sensitivity to thyroid hormone / S.A. Kvistad [et al.] // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2016. – № 136 (7). – P. 618–622.
230. Incidence and predictability of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism / A. Hofmann [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2008. – № 120 (15–16). – P. 493–498.
231. Jeon S.W. Application of Assessment Tools to Examine Mental Health in Workplaces: Job Stress and Depression / S.W. Jeon, Y.K. Kim // *Psychiatry Investig.* – 2018. – № 15 (6). – P. 553–560.
232. Joffe R.T. Hormone treatment of depression / R.T. Joffe // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2011. – № 13 (1). – P. 127–138.
233. Joffe R.T. Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants / R.T. Joffe, S.T. Sokolov, A.J. Levitt // *Can. J. Psychiatry.* – 2006. – № 51. – P. 791–793.
234. Kaplan H.I. Bereavement. Pocket handbook of clinical psychiatry? – 5-th ed. / H.I. Kaplan, B.J. Sadock. – Baltimor : Williams & Wilkins, 2010. – 566 p.
235. Karabulut A. Myocardial Performance Index for Patients with Overt and Subclinical Hypothyroidism / A. Karabulut, A. Doğan, A.K. Tuzcu // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – № 23. – P. 2519–2526.
236. Kleinman A. Culture and depression / A. Kleinman // *New Engl. J. Med.* 2004. – Vol. 351. – P. 951–953.
237. Koutras D.A. Subclinical hypothyroidism / D.A. Koutras // *Thyroid International.* – 1999. – № 3. – P. 151–153.
238. Kroenke K. Depression screening is not enough / K. Kroenke // *Ann. Int. Med.* – 2001. – Vol. 134. – P. 418–420.

239. Lackamp J. Assessment and management of major depressive disorder in older adults / J. Lackamp, R. Schlachet, M. Sajatovic // *Psychiatr Danub.* – 2016. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 95–98.
240. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing / G. Lenaz // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 10, № 1–2. – P. 53–67.
241. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial / H. Joffe [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2014. – Vol. 174, N 7. – P. 1058–1066.
242. L-Thyroxine therapy insubclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial / D.S. Cooper [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1984. – Vol. 101, № 1. – P. 18–24.
243. Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance / Pääkkilä F. et al. // *Thyroid.* – 2015. – Vol. 25, №12. – P. 1363-1374.
244. Miskovic M. Comparison of tolerance of venlafaxine, paroxetine and amitriptyline in depression therapy / M. Miskovic // *Med. Arch.* – 2015. – № 69 (2). – P. 107–109.
245. Moukhin A.A. Prolonged depressions: coping styles and therapy outcomes / A.A. Moukhin // *J. Eur. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 11, № 4. – P. 74–77.
246. Nierenberg A.A. Current perspectives on the diagnosis and treatment of major depressive disorder / A.A. Nierenberg // *Am. J. Manag. Care.* – 2001. – Vol. 7, № 11. – P. 353–366.
247. Nigg J. T. Temperament and developmental psychopathology / J. T. Nigg // *J Child Psychol Psychiatry.* 2006; 47(3-4): 395-422.
248. Ortiga-Carvalho T.M. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders / T.M. Ortiga-Carvalho, A.R. Sidhaye, F.E. Wondisford // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – № 10 (10). – P. 582–591.
249. Panda S. Analyzing Thyroid Dysfunction in the Climacteric / S. Panda, A. Das // *J. Midlife Health.* – 2018. – № 9 (3). – P. 113–116.
250. PAQUID 2012: illustration and overview / J.F. Dartigues [et al.] // *Geriatr.*

- Psychol. Neuropsychiatr Vieil. – 2012. – № 10 (3). – P. 325–331.
251. Peeters R.P. Subclinical Hypothyroidism / R.P. Peeters // N. Engl. J. Med. – 2017. – № 376 (26). – P. 2556–2565.
252. Psychiatric symptoms and diagnoses in thyroid disorders: a cross-sectional study / S. Aslan [et al.] // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. – 2005. – № 9 (3). – P. 187–192.
253. Psychological well-being in patients on ‘adequate’ doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study / P. Saravanan [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2002. – № 57. – P. 577–585.
254. Rationalizing Thyroid Function Testing: Which TSH Cutoffs Are Optimal for Testing Free T4? / M Henze [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol.102, №11. – 4235-4241.
255. Redford C. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? / C. Redford, B. Vaidya // Post Reprod. Health. – 2017. – № 23 (2). – P. 55–62.
256. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels / E.Y. Kim [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2015. – № 58. – P. 114–119.
257. Rudolph R.L., Feiger A.D. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. J Affective Disord 1999; 56: 171–181.
258. Samuels M.H. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism / M.H. Samuels // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2014. – № 21 (5). – P. 377–383.
259. Sauer H. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity / H. Sauer, S. Huppertz-Helmhold, W. Dierkes // Pharmacopsychiatry. – 2003. – № 36 (5). – P. 169–175.
260. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G. Hollowell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. –

- № 87 (2). – P. 489–499.
261. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism / G. Atis [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2010. – № 7 (7). – P. 2583–2590.
262. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate / J.D. Amsterdam [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* – 2016. – № 208 (4). – P. 359–365.
263. Should thyroid replacement therapy be considered for patients with treatment–refractory depression? / R.T. Joffe // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2002. – № 27 (1). – P. 80
264. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues / J.J. Staub [et al.] // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 92, № 6. – P. 631–642.
265. Stability of thyroid function in older adults: the Birmingham Elderly Thyroid Study / L. Roberts [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2018. – № 68 (675). – P. e718–e726.
266. Stahl S.M. Basic psychopharmacology of antidepressants. Part 1: antidepressants; have seven distinct mechanisms of action / S.M. Stahl // *J. Clin. Psychiat.* – 1998. – Vol. 59, № 4. – P. 5–14.
267. Stapedial reflex: a biologic index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism / D.G. Goulis [et al.] // *Thyroid.* – 1998. – Vol. 8. – P. 583–587.
268. Steady–state concentration of venlafaxine enantiomers: model–based analysis of between–patient variability / M. Gex-Fabry [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – № 58 (5). – P. 323–331.
269. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis / T. Zhao [et al.] // *Transl Psychiatry.* – 2018. – Vol.8, №1. – 239
270. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? / J. Haggerty [et al.] // *Am J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150, № 3. – P. 508–510.
271. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of

- L-thyroxine treatment / F. Monzani [et al.] // Clin. Investig. – 1993. – Vol. 71, № 5. – P. 367–371.
272. T3 augmentation of SSRI resistant depression. / G. Abraham[et al.] // J Affect Disord. – 2006. – №91(2-3). – P. 211-215.
273. Thase M. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors / M. Thase, A. Entsuah, R. Rudolph // Br. J. Psychiatry. – 2001. – № 178. – P. 234–241.
274. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study / C.T. Sawin [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1985. – № 145 (8). – P. 1386–1388.
275. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – № 160 (4). – P. 526–534.
276. The effect of spousal caregiving and bereavement on depressive symptoms / D.H. Jr. Taylor [et al.] // Aging. Ment. Health. – 2008. – № 12 (1). – P. 100–107.
277. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. / P. F. Sullivan [et al.] // Acta Psychiatr Scand. – 1997. – №95(5). – P. 370-378.
278. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey / M.P. Vanderpump [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1995. – № 43 (1). – P. 55–68.
279. The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism / Y.S. Lin [et al.] // J. Surg. Res. – 2017. – № 220. – P. 112–118.
280. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey / W.M.G. Tunbridge [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1997. – Vol. 7. – P. 481–493.
281. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients / J. P. Brouwer, B. C. Appelhof, W. J. Hoogendijk [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2005. – Vol. 152, №2. – P. 185-191.
282. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population / A. Engum [et al.] // Psychosom.

- Res. – 2005. – № 59 (5). – P. 263–268.
283. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study / K.N. Fountoulakis [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2004. – № 4. – P. 6.
284. Tylee A. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice / A. Tylee, G. Beaumont, M.W. Bowden // *Primary Care Psychiatry*. – 1997. – № 3. – P. 51–59.
285. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression / S.A. Montgomery [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, № 3. – P. 328–336.
286. Wang C. The epidemiology of thyroid disease and implication for screening / C. Wang, L.M. Crapo // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer.* – 1997. – Vol. 26. – P. 189–218.
287. Weetman A.P. Hypothyroidism: screening and subclinical disease / A.P. Weetman // *Brit. Med. J.* – 1997. – Vol. 314. – P. 1175–1178.
288. Weinmann S. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine vs SSRI: meta-analysis / S. Weinmann, T. Becker, M. Koesters // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2008. – № 196 (4). – P. 511–520.
289. Wiersinga W.M. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance / W.M. Wiersinga // *Neth. J. Med.* – 1995. – Vol. 46, № 4. – P. 197–204.
290. Wimalawansa S. J. Endocrinological Mechanisms of Depressive Disorders and III Health / S. J. Wimalawansa // *Expert Rev Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 11, №1. – P. 3-6