**Гипотиреоз как причина депрессивных состояний**

Фадеев В.В.

Об актуальности проблемы гипотиреоза в клинической практике врачей абсолютно любых специальностей говорить не приходится. Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным некоторых эпидемиологических исследований в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10 — 12%. При дефиците тиреоидных гормонов, которые абсолютно необходимы для нормального функционирования практически каждой клетки, развиваются тяжелые изменения всех без исключения органов и систем, в том числе со стороны нервной системы.

**Определение и классификация**

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Как и недостаточность других гипофиз-зависимых эндокринных желёз, гипотиреоз подразделяется на первичный, вторичный и третичный. Наибольшее клиническое значение имеет первичный гипотиреоз, развивающийся вследствие разрушения (удаления) щитовидной железы. Среди причин первичного гипотиреоза наибольшее значение в клинической практике имеют хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), оперативные вмешательства на щитовидной железе и терапия 131I по поводу различных форм зоба.

Общая распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2 — 2%, субклинического — примерно 7 — 10% среди женщин и 2 — 3% среди мужчин. В группе женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать 12% и более.

Первичный гипотиреоз классифицируется по степени тяжести на субклинический, манифестный и осложненный (табл. 1). Таким образом, тяжесть гипотиреоза может варьировать от бессимптомного течения заболевания, при котором минимальная гипофункция щитовидной железы выявляется только с использованием современных лабораторных методов, вплоть до микседематозной комы.

Табл. 1. Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Степень тяжести | Лабораторные изменения | Клиническая картина |
| Субклинический | ТТГ  fТ4 — в норме | Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы |
| Манифестный | ТТГ  fТ4  | Характерные симптомы гипотиреоза (чаще тоже неспецифичные), как правило, присутствуют. Возможно и бессимптомное течение. |
| Осложненный | ТТГ  fТ4  | Развернутая клиническая картина гипотиреоза. Имеются тяжелые осложнения: полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм, микседематозная кома и др. |

Представление о субклиническом гипотиреозе, которое окончательно сформировалось на протяжении последнего десятилетия, базируется на физиологических взаимоотношениях в системе ТТГ — Т4. Субклиническим гипотиреозом обозначается минимальная недостаточность функции щитовидной железы, при которой определяется изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровня свободного Т4 в крови. Сразу подчеркнем, что факт присутствия или отсутствия каких либо симптомов гипотиреоза для постановки диагноза субклинического гипотиреоза **значения не имеет**. Манифестным гипотиреозом обозначается недостаточность функции щитовидной железы при которой выявляется повышенный уровень ТТГ при снижении уровня свободного Т4. В большинстве случае при этом удается выявить той или иной выраженности симптомы гипотиреоза. Тем не менее, даже при явных лабораторных сдвигах их может не быть. Об осложненном гипотиреозе говорят в ситуации, когда гипотиреоз привел к тяжелым соматическим или неврологическим расстройствам, таким как кретинизм, сердечная недостаточность, полисерозит, микседематозная кома и др. Заметим, что данная классификация, которая в настоящее время приводится в большинстве зарубежных руководств, базируется преимущественно на данных лабораторных исследований, что является ее существенным преимуществом, поскольку она практически лишена субъективизма.

**Современные представления о клинической картине гипотиреоза**

Клиническая картина гипотиреоза значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также от возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний. Чем быстрее развивается гипотиреоз (например, после хирургического удаления щитовидной железы), тем более явными клиническими проявлениями он сопровождается. С другой стороны, даже при одной и той же тяжести и длительности гипотиреоза клиническая картина будет весьма индивидуальна, то есть, с одной стороны, совершенно явный гипотиреоз может не иметь никаких клинических проявлений и обнаружиться случайно, с другой — некоторые пациенты с субклиническим гипотиреозом могут предъявлять массу характерных для гипотиреоза жалоб.

Но и этим трудности клинической диагностики гипотиреоза не ограничиваются. Дело в том, что большинство симптомов гипотиреоза имеют весьма низкую диагностическую чувствительностью и ни одни из них не является патогномоничным. С учетом сказанного, можно заключить, что гипотиреоз является тем редким заболеванием в эндокринологии, для диагностики которого, в настоящее время данные клинической картины имеют второстепенное значение.

**Нервная система при гипотиреозе**

Наиболее тяжелые изменения в результате даже минимального дефицита тиреоидных гормонов развиваются со стороны нервной системы в перинатальном периоде ([рис. 1](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-2-03-5-ris1.html), табл. 2). При врожденном гипотиреозе в случае отсутствия заместительной терапии развиваются тяжелые дефекты развития, которые объединяются термином кретинизм — крайняя степень нарушения психического и физического развития. Явные морфологические изменения в ЦНС можно увидеть и в случае приобретенного гипотиреоза. Так, у пациентов с длительно существовавшим тяжелым гипотиреозом, были выявлены атрофия нейронов, глиоз, фокусы дегенерации, а также скопление муцинозного материала и круглых гликогеновых телец (нейрональные микседематозные тельца) [Price T.R., Netsky M.G., 1966]. Помимо очевидных неврологических изменений, при гипотиреозе имеет место нарушение обмена и продукции ряда медиаторов. Такой частый симптом как субклинического, так и манифестного гипотиреоза, как депрессия, связывается со снижением активности в ЦНС 5-гидрокситриптамина [Cleare A.J., et al, 1995]. Назначение больших доз Т3, в ряде случаев, позволяет уменьшать выраженность рефрактерной депрессии или увеличивать эффективность антидепрессантов [Aronson R., et al, 1996].

Табл. 2. Неврологические проявления гипотиреоза у взрослых

[Dugbartey A.T., 1998, с дополнениями]

|  |  |
| --- | --- |
| Головные боли  Парестезии  Синдром запястного канала  Мозжечковая атаксия  Глухота  Замедление релаксации сухожильных рефлексов  Когнитивные нарушения (нарушение счета, памяти, внимания) | Появление низкоамплитудных тета- и дельта волн на ЭЭГ  Замедление вызванных потенциалов  Синдром апноэ во сне  Микседематозная кома  Депрессия  Шизоидные и аффективные психозы  Биполярные расстройства |

Классические неврологические проявления явного гипотиреоза хорошо известны. Пациенты, как правило, подавлены и практически всегда сами находят для этого какую-то вешнюю причину. Ряд пациентов, описывая свое состояние, говорит, что у них как будто "отключили питание" или "хочется лежать и ни о чем не думать". Для тяжелого гипотиреоза характерны нарушение памяти, замедление процессов мышления и эмоциональная бедность. Насколько "богат" эмоциями и переживаниями тиреотоксикоз, настолько им "беден" гипотиреоз. В литературе можно встретить много описаний тяжелых психических изменений и так называемого "микседематозного делирия", в результате которых пациенты ошибочно госпитализировались в психиатрические клиники [Davis A.T., 1989; Chalk J.N., 1991].

Головной мозг чрезвычайно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов в организме и уже при субклиническом гипотиреозе, т.е., когда при гормональном исследовании выявляется одно только повышение уровня ТТГ, могут развиваться определенные изменения. Чаще всего страдает эмоциональная сфера. Это проявляется подавленным настроением и депрессией (табл. 3).

Табл. 3. Распространенность депрессий (%) при субклиническом гипотиреозе

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Автор | Страна | Год | Субклинический гипотиреоз (%) | Контрольная группа (%) |
| Howland R.H. | США | 1993 | 52 | 8 — 17 |
| Haggerty J., et al | США | 1993 | 56 | 20 |
| Kraus R.P., et al | США | 1997 | 38 | 6 |

Joffe R.T. и Levitt A.J. (1992) обследовали 139 пациентов с униполярной депрессией; у 19 из них был диагностирован субклинический гипотиреоз. Авторы пришли к выводу о том, что депрессия при субклиническом гипотиреозе отличается присутствием чувства паники и более “бедным” ответом на лечение антидепрессантами. Исследование Howland R.H. (1993) подтверждает связь между гипотиреозом и рефрактерной к лечению депрессией. Среди пациентов с депрессией, рефрактерной к лечению, у 52% был диагностирован субклинический гипотиреоз. При субклиническом гипотиреозе снижается познавательная функция, ухудшаются память и внимание, явно или скрыто понижается интеллект.

**Диагностика**

В связи с тем, что при гипотиреозе, как указывалось, отсутствуют патогномоничные, встречающиеся исключительно при нём симптомы и изменения, последние очень часто "маскируют" другую патологию. Можно выделить две основные группы диагностических ошибок, с которым приходится сталкиваться при гипотиреозе. Первая, весьма характерная группа ошибок, обусловлена доминированием при гипотиреозе какого-то одного симптома и слабой выраженностью других: например, пациенту многие годы устанавливается диагноз депрессии, гипохромной анемии или хронических запоров. Второй вариант — прямо противоположен: пациенту устанавливается масса "диагнозов", при этом большинство из них патогенетически обусловлено одним только гипотиреозом. Такие диагнозы могут занимать по половине страницы в выписках из историй болезней. Одновременно у пациентов обнаруживаются анемия, хронические запоры, диффузная алопеция, депрессия, полисерозит, дислипидемия, ожирение, жёлчно-каменная и мочекаменная болезни и даже старческое слабоумие или болезнь Альцгеймера. Оба эти варианта ошибок закономерны и в подавляющем большинстве случаев не относятся к категории врачебной небрежности, поскольку, на самом деле, "маску" с гипотиреоза, по современным представлениям, может снять только гормональное исследование.

Выход из этой ситуации может быть только один: при наличии симптомов, мало-мальски подозрительных на гипотиреоз, пациенту показано определение уровня ТТГ крови. Особенно это касается женщин в возрасте старше 35 — 40 лет, то есть группы, в которой гипотиреоз встречается наиболее часто. При этом нужно отдавать себе отчет в том, что такой подход фактически приближается к скринингу гипотиреоза у взрослых, поскольку у большинства людей, особенно средней и старшей возрастной группы, при активном расспросе удается выявить те или иные симптомы сходные с таковыми при гипотиреозе. У всякого же скринингового исследования помимо плюсов, есть много минусов.

Со времени первого описания гипотиреоза (микседемы) прошло уже более 100 лет. За это время подходы к его диагностике принципиально изменились: доминировавшая в начале ХХ века клиническая диагностика была практически полностью вытеснена современными высокочувствительными методами гормонального анализа. Именно это делает диагностику гипотиреоза простой и четкой, а понимание её принципов доступным врачам любых специальностей.

В основе современной диагностики гипотиреоза лежит определение в крови уровня ТТГ и свободного Т4 ([рис. 2](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-2-03-5-ris2.html)). Доминирующее значение отводится определению уровня ТТГ. Определение уровня свободного Т4 не является обязательным, а исследование уровня Т3 с целью диагностики гипотиреоза не показано.

При постепенном развитии гипотиреоза в начале происходит повышение уровня ТТГ — наиболее чувствительного показателя, оценивающего функцию щитовидной железы. Этот феномен (повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного Т4), как указывалось, обозначается как субклинический гипотиреоз. Дальнейшее снижение функции щитовидной железы сопровождается снижением уровня Т4 в крови. При подозрении на гипотиреоз достаточно направления пациента на определение одного только уровня ТТГ; в случае, если этот показатель будет в норме или наоборот превысит 10 мМЕ/л — дальнейшее гормональное обследование, **в большинстве случаев**, не показано: в первом случае нарушение функции щитовидной железы отсутствует, во втором имеет место первичный гипотиреоз. При пограничном повышении уровня ТТГ (4 — 10 мМЕ/л) с целью диагностики субклинического гипотиреоза показано определение уровня свободного Т4.

**Лечение**

Гипотиреоз — первое эндокринное заболевание, при котором стали применять заместительную терапию. До середины ХХ века лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов щитовидной железы животных. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечивать стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями.

Современные точно дозированные синтетические препараты левотироксина (L-Т4) по структуре не отличаются от тироксина человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего один раз в день. В ряду других эндокринных заболеваний, требующих хронической заместительной терапии (сахарный диабет 1 типа, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз и др.), терапия L-Т4 при гипотиреозе справедливо считается "золотым стандартом".

При манифестном гипотиреозе L-Т4назначается в дозе около 1,6 — 1,8 мкг на кг массы тела пациента. Обычная заместительная доза L-Т4 для женщины составляет около 100 мкг в день, для мужчин около 150 — 200 мкг L-Т4 в день. Препарат принимается один раз в день строго натощак, за 30 — 40 минут до завтрака. Обычно пациенту говорится о том, что первое, что он должен сделать утром, проснувшись — это принять L-Т4, запив его водой (а не чем-то другим). Кроме того, следует подчеркнуть, что 30 — 40 минут — это минимум и если проходит больше — это не страшно. Смешивание L-Т4 с пищей существенно снижает его биодоступность.

Целью лечения гипотиреоза является стойкое поддержание в организме уровня тиреоидных гормонов на уровне, который удовлетворяет физиологическим потребностям. На сегодняшний день, единственными клетками, реакция которых на уровень тиреоидных гормонов в организме может быть измерена количественно (то есть объективно), являются тиротропоциты аденогипофиза. Более того, тиротропоциты, обеспечивающие надежную и тонкую регуляцию функции щитовидной железы, являются наиболее чувствительными к уровню тиреоидных гормонов клетками.

После установления диагноза гипотиреоза и достижения полной заместительной дозы, оценка адекватности заместительной терапии, то есть первое определение уровня ТТГ, проводится обычно через 2 — 3 месяца после начала приема полной расчетной дозы L-Т4 (1,6 — 1,8 мкг на килограмм идеальной массы тела). В случае если на момент постановки диагноза уровень ТТГ у пациента превышал 50 — 60 мМЕ/л, через 2 месяца от начала приема полной заместительной дозы L-Т4 он, очень часто, еще не возвращается к норме. Тем не менее, определение уровня ТТГ, позволяющее оценить комплаэнтность пациента, целесообразно и в этом случае. Если речь не шла о столь значительном исходном повышении уровня ТТГ, сохраняющееся через 3 — 4 месяца повышение уровня ТТГ требует некоторого повышения дозы L-T4. При выявлении сниженного уровня ТТГ дозу препарата необходимо несколько снизить. Чаще всего рекомендуется менять дозу на 25 мкг в ту или иную сторону.

При выявлении у пациента субклинического гипотиреоза необходимо помнить о том, что изолированное повышение уровня ТТГ не всегда однозначно свидетельствует о гипотиреозе, если в анамнезе у пациента отсутствуют оперативные вмешательства на щитовидной железе и терапия I-131. Не менее важно понимать, что субклинический гипотиреоз может носить транзиторный характер, развиваясь при молчащем (безболевом) или послеродовом тиреоидтах. Особые проблемы для клинициста возникают в ситуации, когда речь идет о пациенте с повышенным уровнем ТТГ, который не предъявляет ни малейших жалоб. По сути дела в этой ситуации единственным ориентиром для врача являются данные лабораторного исследования, "заложником" которого оказывается пациент.

С другой стороны, ситуация, в которой пациент предъявляет большое количество жалоб и врач, с целью исключения нарушения функции щитовидной железы, направляет его на гормональное исследование, в результате которого обнаруживается субклинический гипотиреоз, несет еще одну "опасность". Дело в том, что жалобы пациента могут быть связаны не с имеющимся у него субклиническим гипотиреозом (который по определению бессимптомен) и назначение ему левотироксина никак не изменит его самочувствие. Более того, это назначение может оказать неблагоприятное психологическое влияние на пациента. В этой ситуации он нередко начинает связывать любые возникающие у него неприятные ощущения и симптомы с имеющимся заболеванием щитовидной железы. Попытки врача отменить терапию могут встретить активное сопротивление такого пациента.

Таким образом, назначение заместительной терапии сразу при первом выявлении субклинического гипотиреоза не рекомендуется. Большинство авторов рекомендуют повторить исследование уровня ТТГ и свободного Т4 через 3 — 6 месяцев ([см. рис. 3](http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-2-03-5-ris3.html)). Лечение назначается при выявлении стойкого повышения уровня ТТГ. Важным исключением из этого правила являются беременные женщины, которым вне зависимости от того является гипотиреоз манифестным или субклиническим полная заместительная доза левотироксина назначается сразу и в тот же день.

Если назначение левотироксина молодым пациентам с субклиническим гипотиреозом особых опасений, как правило, не вызывает, то заместительная терапия у пожилых пациентов, у которых субклинический гипотиреоз чаще всего и встречается, вызывает наибольшие дискуссии. В этом плане назначение левотироксина наиболее проблематично больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь, с аритмиями сердца. Если в этой ситуации принято решение о назначении L-Т4, препарат назначается в минимальной исходной дозе под контролем показателей гемодинимики.

**Список литературы**

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология (учебник для студентов медицинских вузов). — М. Медицина, 2000.

Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). — М., "РКИ Северо пресс", 2002.