

РОЛЬ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ И ВИТАМИНА D₃ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОБИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО

© Ю.И. Строев¹, П.А. Соболевская¹, Л.П. Чурилов¹, В.И. Утехин²

¹ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42. doi: 10.17816/PED8439-42

Поступила в редакцию: 26.05.2017

Принята к печати: 25.07.2017

На сегодняшний день аутоиммунный тиреоидит Хасимото является самой частой причиной гипотироза. Так как тиреоидные гормоны участвуют практически во всех обменных процессах, их дефицит приводит к нарушению процессов метаболизма во всех органах и системах, чем и обусловлена богатая клиническая картина и разнообразие симптомов гипотироза. Дефицит тиреоидных гормонов также оказывает значительное негативное влияние на психическое здоровье человека, определяя разнообразную клиническую картину – от легких нарушений до серьезных психических расстройств. Для гипотироза также характерны такие психоневрологические изменения, как сонливость, слабость, потеря интереса к окружающему, снижение памяти и интеллекта. Описаны делириозные и делириозно-галлюцинаторные состояния, а также характерны тревожные и депрессивные состояния. Гипотиреоидные психоневрологические расстройства в последнее время встречаются все чаще, в связи с чем их диагностика и коррекция становятся все более актуальными. Лица с гипотирозом часто ошибочно попадают не к эндокринологу, а к психиатру и получают терапию, но психотропные средства и антидепрессанты при гипотирозе не дают должного эффекта и даже противопоказаны. При АИТ весьма часто наблюдается гипокальциемия, что можно объяснить сопутствующим АИТ аутоиммунным паратиреоидитом с клиникой гипопаратироза, то есть при аутоиммунном тиреоидите Хасимото может нарушаться функция и паращитовидных желез. В статье представлены результаты собственных исследований. Была обследована группа пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом. Изучены жалобы, анамнез и клиника заболевания, исследованы уровни ТТГ, тиреоидных гормонов, общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, витамина D₃ (холекальциферола).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; гипотироз; витамин D₃; кальций; фобии; гипокальциемия; тиреоидные гормоны.

THE ROLE OF HYPOCALCEMIA AND VITAMIN D₃ IN PATHOGENESIS OF PHOBIAS IN CHRONIC AUTOIMMUNE HASHIMOTO'S THYROIDITIS

© Yu.I. StroeV¹, P.A. Sobolevskaya¹, L.P. Churilov¹, V.I. Utekhin²

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: StroeV YI, Sobolevskaya PA, Churilov LP, Utekhin VI. The role of hypocalcemia and vitamin D₃ in pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(4):39-42. doi: 10.17816/PED8439-42

Received: 26.05.2017

Accepted: 25.07.2017

Today, autoimmune Hashimoto's thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism. Thyroid hormones are involved in almost all metabolic processes, their deficiency leads to disruption of metabolic processes in all organs and systems, which is the reason for the rich clinical picture and variety of symptoms of hypothyroidism. The deficiency of thyroid hormones also has a significant negative impact on a person's mental health, identifying a diverse clinical picture – from mild disorders to serious mental disorders. For hypothyroidism, such psycho-neurological changes as drowsiness, weakness, loss of interest in the surroundings, loss of memory and intelligence are also characteristic. Delirious and delirious-hallucinatory conditions are described, as well as anxious and depressive conditions. Hypothyroid psychoneurological disorders have recently become more common, and therefore their diagnosis and correction are becoming more urgent. Persons with hypothyroidism often mistakenly go not to the endocrinologist, but to a psychiatrist and receive therapy, but psychotropic drugs and antidepressants in hypothyroidism don't give the proper effect and even are contraindicated. Hypocalcemia is very often observed with Hashimoto's thyroiditis, it can be explained by autoimmune parathyroiditis with a hypoparathyroid clinic, that

is, with autoimmune thyroiditis, the function of parathyroid glands may be disrupted. The article presents the results of our own research. A group of patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism was examined. Complaints, anamnesis and clinic of the disease, levels of TSH, thyroid hormones, total and ionized calcium, inorganic phosphorus, vitamin D₃ were studied.

Keywords: autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; vitamin D₃; calcium; phobias; hypocalcemia; thyroid hormones.

ВВЕДЕНИЕ

В мире стремительно нарастает частота аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото, который стал, по сути, социальной болезнью. АИТ опосредован клеточными аутоаллергическими реакциями с изменением уровней FT₃, FT₄ и с нарушением обмена витамина-гормона D₃, что свойственно многим аутоиммунным болезням. АИТ в наше время является основной причиной гипотироза.

При АИТ происходят дегенеративные изменения в щитовидной железе и, как следствие, снижение ее функциональной активности. И. Шенфельд выдвинул теорию об иммуносупрессорной и иммуномодулирующей роли витамина D, который ограничивает развитие иммунного ответа по путям Т-хелперов 1-го и 17-го подтипов и стимулирует дифференцировку и активность Т-хелперов 2-го типа, а также обуславливает усиление противоинфекционного и антипаразитарного иммунитета и ослабление аутоиммунитета [8, 9]. АИТ-заболевание, опосредованное клеточными аутоаллергическими реакциями, зависящими от Т-хелперов 1-го типа, при котором нарушается обмен витамина D₃ и, соответственно, возникает тенденция к гипокальциемии [3].

Так как тиреоидные гормоны участвуют практически во всех обменных процессах, их дефицит приводит к нарушению процессов метаболизма во всех органах и системах, формируя многообразие клинических симптомов и затрудняя диагностику данного конкретного заболевания. Трудность также представляет и ранняя диагностика заболевания. Дело в том, что гипотироз прогрессирует довольно медленно, пациенты долго не обращаются к врачам, так как симптомы и клиника стерты, а к моменту обращения к врачу пациент приходит с достаточно серьезной симптоматикой, выраженными нарушениями процессов метаболизма, а порой даже с необратимыми изменениями в органах и тканях. Таким образом, от момента дебюта заболевания до момента постановки диагноза проходит достаточно большой промежуток времени [1, 5, 7].

Гормоны щитовидной железы располагают рецепторами и в центральной нервной системе, поэтому дефицит тиреоидных гормонов оказывает значительное негативное влияние на психическое здоровье человека, обуславливая разнообразную клиническую картину — от легких нарушений (фо-

бий) вплоть до серьезных психических расстройств («гипотироидное безумие»). Для гипотироза также характерны такие психоневрологические изменения, как сонливость, слабость, потеря интереса к окружающему, снижение памяти, причем на первый план выходят именно расстройства памяти и интеллекта. Описаны делириозные и делириозно-галлюцинаторные состояния, а также характерны тревожные и депрессивные состояния (например, у пациентов, страдающих депрессией и субклиническим гипотирозом, течение болезни характеризуется паническими атаками). Таким образом, гипотироз может проявляться в основном расстройством некоторых когнитивных функций, связанных с памятью, а также поведенческими нарушениями [2, 5, 6, 10]. При этом в коре головного мозга доминируют тормозные процессы, что ускоряет развитие нейродегенеративных заболеваний (особенно при сочетании АИТ с болезнью Дауна и болезнью Альцхаймера). Наши совместные исследования с Университетом Кюсю (Япония) выявили важную роль тиреоидных гормонов в фагоцитарном поведении микроглии, что играет при этой патологии, по-видимому, ключевую роль [5].

Гипотироидные психоневрологические расстройства в последнее время встречаются все чаще, в связи с чем их диагностика и коррекция становятся все более актуальными. Лица с гипотирозом нередко ошибочно попадают не к эндокринологу, а к психиатру, но психотропные средства и антидепрессанты при гипотирозе не дают должного эффекта и даже противопоказаны. Любопытно, что нераспознанный гипотироз, по данным литературы, может выявляться в 0,3–3 % случаев среди всех психических больных.

При АИТ весьма часто наблюдается гипокальциемия, что можно объяснить сопутствующим АИТ аутоиммунным паратироидитом с клиникой гипопаратироза (спазмофилии, тетании), следовательно, при аутоиммунном тиреоидите Хасимото может нарушаться функция не только щитовидной железы, но и околощитовидных желез. На это первым обратил внимание П. Буркхардт, который одной из важнейших причин приобретенного гипопаратироза считал аутоиммунный паратироидит. Этот процесс, по его мнению, происходит на фоне параллельного вовлечения в аутоаллергические реакции других

органов, что выражается в сопутствующем аутоиммунном тиреоидите, аденопатии, инсулите (иногда с исходом в СД I типа) с недостаточностью функций соответствующих эндокринных желез [4].

Гипокальциемии имеют клинику явной или скрытой тетании (гипопаратироза) с гипервозбудимостью нервной системы, мышц и с подчеркнутой сезонностью обострений (весной и осенью), что связано, по-видимому, с уровнем витамина D₃, необходимого для регуляции кальциево-фосфорного обмена. Именно для хронической гипокальциемии типичны изменения психики, в частности неврозы, психастении и навязчивые состояния (фобии).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 1929 пациентов с АИТ и с гипотирозом различной степени тяжести в возрасте от 4 до 80 лет. У них изучены жалобы, анамнез и клиника заболевания, в плазме крови исследованы уровни ТТГ, тиреоидных гормонов, общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, а у 150 человек — содержание витамина-гормона D₃ (холекальциферола).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 1929 лиц 493 человека (25,5 %) жаловались на панические атаки и на различные фобии, что явно выше частоты этой патологии в популяции Санкт-Петербурга (5,6–8,0 %). Фобии ярче проявлялись весной и осенью. Чаще наблюдались фобии высоты, темноты и клаустрофобия (боязнь метро, маршрутных такси, лифтов, узкие переулков, подземных переходов, МРТ-исследований). Реже встречались фобии водной глубины, толпы, широких пространств, эскалаторов, самолетов, мостов без перил, насекомых, червей, кошек или собак, коров, болезней, врачей, измерений АД, зеркал, экзаменов, публичных выступлений, терактов, велосипедов, высоких скоростей и др. Чем ярче были фобии, тем ниже был уровень ионизированного кальция. При этом демонстративным было снижение в крови не общего, а ионизированного кальция (1,0 ± 0,025 мМ/л) и повышение неорганического фосфора (1,24 ± 0,038 мМ/л).

В общей группе обследованных содержание витамина D₃ было пониженным, при этом изменения его уровня соответствовали известным сезонным колебаниям в популяции. Так, содержание витамина D₃ оказалось ниже значений нормативного диапазона — 35–50 нг/мл. Отмечен его слабый рост в весенне-летнем периоде. Так, уровень D₃ в осенне-зимнем периоде составил 27,2 ± 0,3 нг/мл, в весенне-летнем — 28,4 ± 0,5 нг/мл ($p < 0,001$). Уровни FT₃, FT₄, ТТГ говорили о наличии гипотироза. FT₃

в осенне-зимнем периоде составил 2,9 ± 0,1, в весенне-летнем — 3,21 ± 0,1 Пг/мл ($p < 0,01$), хотя в обеих группах был сниженным (3,8 ± 0,22 Пг/мл). FT₄ составил в осенне-зимнем периоде 1,06 ± 0,02, в весенне-летнем — 1,36 ± 0,05 нг/дл ($p < 0,001$) и тоже был явно ниже нормы (1,5 ± 0,1 нг/дл). ТТГ в осенне-зимнем периоде равнялся 2,1 ± 0,2, а в весенне-летнем — 1,7 ± 0,1 мкМЕ/мл (при норме — 1,85 ± 0,2714 мкМЕ/мл).

Между D₃ и ТТГ была выявлена слабая обратная связь (коэффициент корреляции $r_{xy} = -0,00232$). Между D₃ и FT₃ связь была слабая и прямая ($r_{xy} = 0,0456$). Между D₃ и FT₄ связь также была слабая и прямая ($r_{xy} = 0,0151$).

Нарастание продукции FT₃, FT₄ с реципрокным падением ТТГ было выявлено в весенне-летнем периоде, однако в осенне-зимнем периоде у не леченных пациентов с гипотирозом наблюдался более выраженный дефицит FT₃ и FT₄.

У подавляющего большинства обследованных пациентов с АИТ и фобиями систематическое лечение гипотироза адекватными дозами тиреоидных гормонов (левотироксином, эутироксом) и препаратами кальция в сочетании с витамином D₃ обычно приводило к исчезновению симптомов гипотироза, панических атак и фобий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в клинике гипотироза в исходе АИТ Хасимото наблюдается ряд признаков, которые укладываются в симптоматику нарушения фосфорно-кальциевого обмена в результате дефицита витамина D₃. При АИТ с гипотирозом целый ряд симптомов практически не отличается от таковых при гипопаратирозе.

Симптомы АИТ и гипотироза со стороны производных эктодермы (кожа, волосы, ногти, зубы), а также со стороны нервной системы (фобии, панические атаки, судороги и др.) в высокой степени обусловлены гипокальциемией. Определение уровня ионизированного кальция в диагностике нарушений кальций-фосфорного обмена более информативно, чем определение общего кальция.

В связи с высокой частотой АИТ все лица с фобиями и паническими атаками нуждаются в исследовании уровней гормонов щитовидной железы и ТТГ, ионизированного кальция и витамина D₃. Лица с АИТ в целях коррекции тиреоидного статуса не менее двух раз в год нуждаются в контроле уровней FT₃, FT₄ и ТТГ, ионизированного кальция и витамина D₃, а также в терапии не только тиреоидными гормонами, но и препаратами кальция в сочетании с витамином D₃.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. – М.: МИА, 2009. – С. 255–310. [Ametov AS. Selected lectures on endocrinology. Moscow: MIA; 2009. P. 255-310. (In Russ.)]
2. Антонова К.В. Психические расстройства в клинике эндокринных заболеваний // Рус. мед. журн. – 2006 – Т. 14. – № 26. – С. 1889. [Antonova KV. Mental disorders in the clinic of endocrine diseases. *Rus med zhurn.* 2006;14(26):1889. (In Russ.)]
3. Соболевская П.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Синдром гипокальциемии во врачебной практике // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – № 2. – С. 624–632. [Sobolevskaya PA, Stroev Yul, Churilov LP. Syndrome of hypocalcemia in medical practice. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2015;(2):624-632. (In Russ.)]
4. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков / Ред А.Ш. Зайчик. – СПб.: ЭЛБИ, 2004. – С. 200–250. [Stroev Yul, Churilov LP. Endocrinology of adolescents. Ed by A.Sh. Zaychik. Saint Petersburg: ELBI; 2004. P. 200-250. (In Russ.)]
5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Гипокальциемия и фобии в клинической картине аутоиммунного тиреоидита // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – Приложение 1. – С. 239–240. [Stroev Yul, Churilov LP. Hypocalcemia and phobias in the clinical picture of autoimmune thyroiditis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011;26(Suppl.1):239-240. (In Russ.)]
6. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Калашникова А.В. Психиатрические маски гипотироза // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – Приложение 1. – С. 240. [Stroev Yul, Churilov LP, Kalashnikova AV. Psychiatric masks of hypothyrosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011;26(Suppl.1):240. (In Russ.)]
7. Трошина Е.А., и др. Синдром гипотиреоза в практике интерниста / Методическое пособие / под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: Медицина, 2003. [Troshina EA, et al. Syndrome of hypothyroidism in internist practice. Ed by G.A. Melnichenko. Moscow: Meditsina; 2003. (In Russ.)]
8. Schoenfeld Y. Autoantibodies – antigen driven or idiotypically induced? / Immunophysiology: Natural Autoimmunity in Physiology and Pathology (eds: Poletaev AB, Danilov AN). Moscow: MRC Immunculus Publ.; 2008. 137-143 p.
9. Schoenfeld Y. To smell autoimmunity: Anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system. *J Autoimmunity.* 2007;28:165-169. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.012.
10. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2009;16(3):503-7. doi: 10.3233/JAD-2009-0991.

◆ Информация об авторах

Юрий Иванович Строев – канд. мед. наук, профессор, кафедра патологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

Полина Анатольевна Соболевская – аспирант, кафедра патологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: 89213117947@mail.ru.

Леонид Павлович Чурилов – канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра патологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: elpach@mail.ru.

Владимир Иосифович Утехин – канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: utekhin44@mail.ru.

◆ Information about the authors

Yuri I. Stroev – MD, PhD Professor, Department of Pathology. Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

Polina A. Sobolevskaya – Postgraduate Student, Department of Pathology. Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia. E-mail: 89213117947@mail.ru.

Leonid P. Churilov – MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pathology. Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia. E-mail: elpach@mail.ru.

Vladimir J. Utehin – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: utekhin44@mail.ru.