

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D ЯК ЧИННИК РИЗИКУ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ НА ТЛІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ*

Дубовик В. М.¹, Гончарова О. А.^{1,2}, Чернявська І. В.²,
Ашуrow Е. М.¹, Герасименко Л. В.¹, Гопкалова І. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
dvn67@ukr.net

Досить тривалий військовий стан в Україні супроводжується поширенням проявів ментальних розладів, у т. ч. депресивних станів, особливо у мешканців прифронтових зон, до яких належить Харківська область [1, 2]. У сучасній медицині факт впливу стресових ситуацій на функціонування щитовидної залози (ЩЗ) є загальноновизнаним, як і вплив тиреоїдних гормонів на функціонування різних органів і систем [3]. Одним із найчастіших симптомів гіпотиреозу є порушення в емоційній сфері [4].

З одного боку, існують епідеміологічні дослідження, які свідчать, що частота депресії серед пацієнтів із гіпотиреозом принаймні втричі перевищує таку у загальній популяції [5].

З другого боку, велике датське епідеміологічне дослідження показало, що різні автоімунні захворювання, включаючи автоімунний тиреоїдит (АІТ), пов'язані з біль-

шою частотою розладів настрою протягом життя [6].

З'явилась певна кількість досліджень, які демонструють зв'язок дефіциту вітаміну D (віт. D) із більш клінічно вираженими депресивними розладами [7, 8]. Наприклад, невелике дослідження 2020 року за участю 56 осіб із легкою та помірною депресією виявило, що вживання віт. D супроводжувалося покращенням тяжкості депресії протягом 8 тижнів [9]. На сьогодні у всьому світі саме концентрацію 25(OH)-D у сироватці крові визнано адекватним індикатором його статусу [10]. Доведено, що віт. D сприяє виживанню мереж нейронів при стресовому впливі [11].

Мета. Визначити взаємозв'язок між рівнями вітаміну D та показниками психічних розладів у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту, які мешкають у прифронтових зонах.

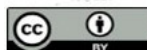
* Роботу виконано в рамках НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Дослідити особливості перебігу автоімунної тиреоїдної патології в умовах воєнного стану» (№ держреєстрації 0124U000659).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 12.03.2025.



МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 26 жінок віком 24–38 років, які мешкали на період дослідження у м. Харків та страждали на субклінічний гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Було проведено визначення вмісту віт. D в крові імуноферментним методом за допомогою набору 25-OH Vitamin D (total) ELISA (Німеччина). Проаналізовано частоту недостатності та дефіциту віт. D: адекватними вважалися рівні віт. D ≥ 30 нг/мл, недостатністю — 20–30 нг/мл, дефіцитом — < 20 нг/мл, вираженим дефіцитом — < 10 нг/мл [12]. У пацієнтів задля оцінки тиреоїдного статусу проводили визначення рівнів вільного тироксину (Т4в) та тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові імуноферментними методами за допомогою тест-наборів згідно з наданими виробником протоколами визначення. Концентрацію гормонів підраховували за допомогою калібрувальної кривої і виражали в мМО/л (для ТТГ), пмоль/л (для Т4в). Рівень антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), як показник стану гуморального антитиреоїдного імунітету, визначали імуноферментним методом на аналізаторі АІФ-Ц-01С (за лабораторну норму вважався рівень АТТГ < 64 МО/мл).

Симптоми порушення психологічного стану оцінювали за допомогою валідованих інструментів самооцінювання, як-от шкала депресії Гамільтона (НАМ-D — 17), а також шкала тривоги Гамільтона (НАМ-A).

Дослідження проведено з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської

декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої в 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики інституту.

Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням програми STATISTICA 10.0. Дані представлені за нормального розподілу (за критерієм Шапіро–Вілка) – у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$), при характері розподілу, відмінному від нормального, – у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху ($Q_{25}–Q_{75}$). Статистично значущими вважали значення критеріїв, що відповідають $p < 0,05$. Описані характеристики представлені як середнє значення і стандартна помилка.

Для обчислення взаємозв'язку між рівнями віт. D та депресії використовувалися методи простої лінійної та множинної регресії, а також програми MS Excel та ROC-аналіз, який дозволяє високоточно підібрати поріг відсікання та вибрати модель із найкращою прогностичною силою. При ROC-аналізі статистичні моделі вважалися прийнятними, якщо вони відповідали наступним критеріям: діагностична чутливість та діагностична специфічність понад 50%, площа під характеристичною кривою (AUC, Area Under Curve) понад 0,6 та поріг статистичної значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень ТТГ у 38,09% пацієнтів знаходився в інтервалі 4,6–6,0 мМО/л, у 33,33% — в інтервалі 6,2–7,4 та у 28,58% — в інтервалі 7,8 — 10,2 мМО/л (рис. 1).

Аналізуючи показники тиреоїдного статусу, можна констатувати, що всі обстежені мали субклінічний гіпотиреоз.

Для оцінки наслідків запропонованої зміни референтного діапазону для рівня ТТГ було розглянуто інтервали його значень 6,2–7,4 мМО/л. Рівні Т4в в інтервалах ТТГ 4,6–6,0 мМО/л та 7,2–10,2 мМО/л не мали статистично значущої різниці один від одного ($Q = 2,384$, $p > 0,05$), що може

свідчити про відсутність важливих відмінностей у функціонуванні ЩЗ в осіб із цими рівнями ТТГ (рис. 2).

Встановлено паралелізм між прогресуванням ступеня депресії та рівнями ТТГ ($p < 0,001$). Спостерігалася пряма залежність між рівнем ТТГ та показниками прояву депресії (коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) 0,83; $p < 0,01$) (рис. 3).

Звертає на увагу й той факт, що виразність зниження вмісту віт. D у крові була прямо пропорційно пов'язана зі ступенем депресії. Аналіз взаємозв'язку між рівнями віт. D та ступенем прогресування депресії

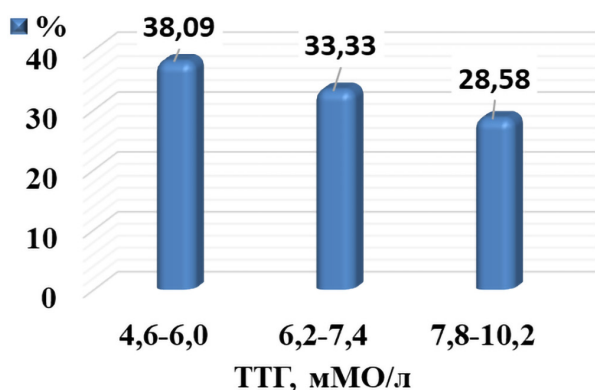


Рис. 1. Поширеність різних рівнів ТТГ у вибірці, що аналізується.

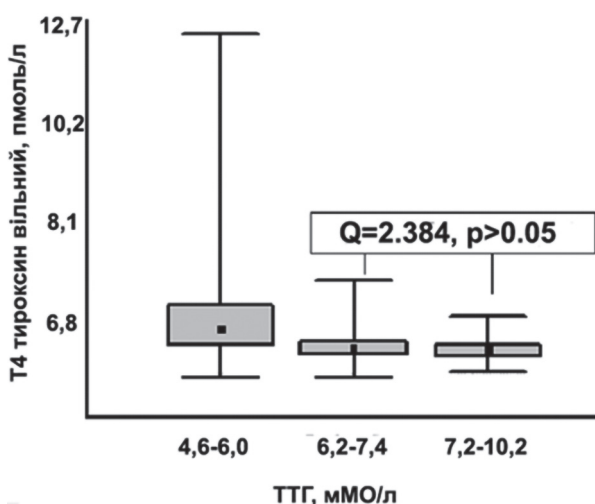


Рис. 2. Рівні Т4в та відповідність різним інтервалам ТТГ (Ме [25; 75] min-max).

за шкалою Монтгомері-Асберга для оцінки депресії (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) виявив паралелізм між ступенем зниження рівня вітаміну в крові та ступенем тяжкості депресії (табл. 1).

Результати дослідження продемонстрували, що всі випадки депресії, які, за даними літератури, прийнято розглядати як найбільш суїцидонебезпечні та резистентні до терапії стани, спостерігалися саме при тяжкому дефіциті віт. D [13]. Зниження

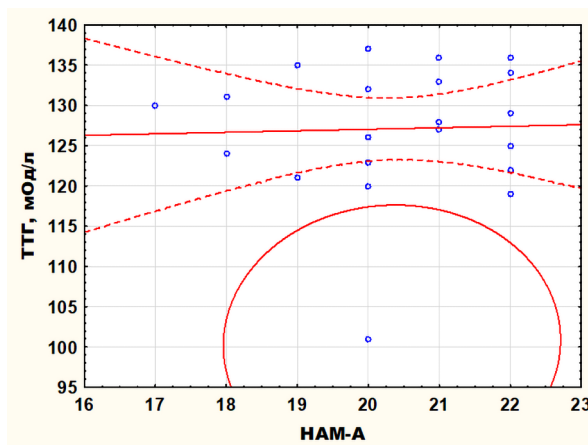


Рис. 3. Залежність інтенсивності депресивного синдрому від рівня ТТГ.

вмісту віт. D у крові було пов'язане з більшою тяжкістю депресії, про що свідчить виявлена негативна або зворотня кореляція ($r_s = -0,94$; $p < 0,01$).

Графік лінійної регресії виглядає таким чином:

$$Y = 3,8101 - 0,0892 \cdot X,$$

де Y – інтенсивність ступеня тяжкості депресії; X – рівень 25(OH)-D сироватки крові (нг/мл) (рис. 4).

Логістичний аналіз оцінки шансів показав, що всі значення є значущими предикторами несприятливого перебігу депресивного синдрому (табл. 2).

Проведений ROC-аналіз рівня ТТГ по відношенню до Т4в встановив помірну діагностичну цінність показників ($AUC = 0,762$; 95% ДІ 0,62–0,87, $p = 0,025$) і дозволив з чутливістю 98,6% і специфічністю 67,3% встановити точку розподілу значень, де спостерігається інтенсивність депресивного синдрому (рис. 5).

Отримані дані свідчать, що в Україні в умовах військового стану навіть населення, що не бере безпосередньої участі в вій-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за рівнем вітаміну D у сироватці крові залежно від прояву депресії

Характеристика депресії за MADRS	Рівень 25(OH)-D у крові			
	Важкий дефіцит	Дефіцит	Недостатність	Норма
Малий депресивний епізод	—	20,7%	49,6%	75,0%
Помірний депресивний епізод	17,3%	46,0%	50,4%	25,0%
Великий депресивний епізод	82,7%	33,3%	—	—

Уніваріативний і мультиваріативний логістичний аналіз впливу тиреоїдного статусу на інтенсивність депресивного синдрому

Показник	Бета	Відношення шансів	95% довірчий інтервал	p
Рівень ТТГ, мМО/л	- 0,061	0,891	0,86–1,07	0,0031
T4в, пмоль/л	- 0,120	0,870	0,76–0,99	0,0097
АТТГ, МО/мл	- 0,094	0,901	0,88–1,02	0,0148

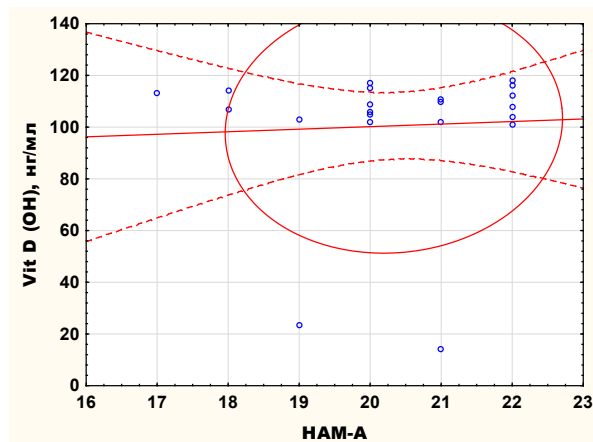


Рис. 4. Лінійна залежність інтенсивності депресивного синдрому за клінічною шкалою депресії Гамільтона від рівня вітаміну D у сироватці крові пацієнтів із депресією

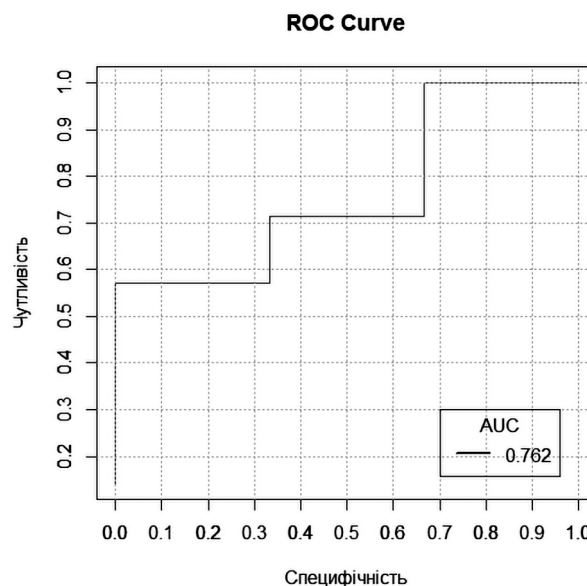


Рис. 5. Діагностична ефективність рівня ТТГ по відношенню до Т4в у хворих із різною інтенсивністю депресивного синдрому шляхом порівняння площі під ROC-кривою (AUC)

ськових діях, має високий ризик розвитку ментальних розладів, перш за все, депресії. При цьому в умовах сполучення із дефіцитом віт. D, який посилюється внаслідок підвищеної швидкості його деградації на тлі стресу, поширеність депресії тільки зростає. За даними загальнонаціонального дослідження для вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань (STEPS), в Україні кожний восьмий дорослий відповідає клінічному діагнозу депресії [14]. При цьому поширеність депресії майже вдвічі більша серед жінок (16,2%) порівняно з чоловікам (8,7%). Щоб зробити такий висновок, скринінгова платформа психічного здоров'я «Аніма.ua» опитала по-

над 42 тис. своїх користувачів. Цей факт також підтверджено ВООЗ та дослідницькою агенцією «Градус». Підкреслено, що депресивні розлади набувають значної кількості серед тих, хто щоденно знаходиться у радіусі прильоту ракет, а це перш за все мешканці прифронтових територій.

Проведене дослідження засвідчує комплексне підґрунтя розвитку розладів психологічного стану під впливом особливих соціально-стресових факторів життя в умовах прифронтової зони.

ВИСНОВКИ

- В умовах воєнного стану більшість пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом страждають на депресивні розлади.
- У дослідженні встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем забезпеченості вітаміном D та ступенем виразності депресивного синдрому.
- Логістичний аналіз оцінки шансів показав, що як недостатність або дефіцит вітаміну D, так і супутній субклінічний гіпотиреоз є значущими предикторами несприятливого перебігу депресивного синдрому на тлі стресуючих факторів життя в умовах прифронтової зони.

**ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

1. Chaban OS, Haustova OO, Omeljanovych VJu. Psyhichni rozlady vojenного chasu : monografija, *Kyi'v*, 2023: 232 p.
2. Chaban OS, Haustova OO. *Ukr Med Chasopys* 2022; 4(150): 1-11. <http://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.232297>
3. Goncharova OA, Dubovyk VM, Imanova NI, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2024;3: 14-19. <http://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.3.02>
4. Nuguru SP, Rachakonda S, Sripathi S, et al. *Cureus* 2022;14(8): e28201. <http://doi.org/10.7759/cureus.28201>
5. Kotkowska Z, Strzelecki D. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15(4): 391. <http://doi.org/10.3390/ph15040391>
6. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70: 812. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1111>
7. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. *Indian J Psychol Med* 2020;42(1): 11-21. http://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19
8. Saji Parel N, Krishna PV, Gupta A, et al. *Cureus* 2022; 14(4): e24363. <http://doi.org/10.7759/cureus.24363>
9. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, et al. *J Affect Disord* 2020;269: 28-35. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029>
10. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, et al. *Endocrine Rev* 2024;45(5): 625-654. <https://doi.org/10.1210/endo/bnae009>
11. Weixia Wang, Yijin Li, Xianfang Meng. *Heliyon* 2023;9: e12877. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12877>
12. Bjerg LN, Halgreen JR, Hansen SH, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;190: 224-233. <http://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.015>
13. Somoza-Moncada MM, Turrubiates-Hernández FJ, Muñoz-Valle JF, et al. *Nutrients* 2023;15(7): 1765. <http://doi.org/10.3390/nu15071765>
14. Nacional'ne doslidzhennja STEPS v Ukraini, available at: <https://phc.org.ua/naukova-diyalnist/doslidzhennya/doslidzhennya-z-neinfekciynikh-zakhvoryuvan/nacionalne-doslidzhennya-steps-v-ukraini>

**ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D ЯК ЧИННИК РИЗИКУ
ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ
ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ НА ТЛІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ**

Дубовик В. М.¹, Гончарова О. А.^{1,2}, Чернявська І. В.²,
Ашуров Е. М.¹, Герасименко Л. В.¹, Гопкалова І. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
dvn67@ukr.net

Актуальність. На сьогодні в Україні зареєстровано особливо високий рівень депресії порівняно з іншими країнами, а також поширення кількості випадків як депресивних розладів, так і вітаміну D-дефіцитних станів. Особливо враженою когортою населення є мешканці прифронтових зон. Психогенні фактори можуть бути пусковим механізмом розвитку багатьох захворювань, у тому числі і патології щитовидної залози (ЩЗ), особливо за наявності недостатньої забезпеченості вітаміну D. Існує певна кількість досліджень, результати яких демонструють зв'язок дефіциту вітаміну D з більш клінічно вираженими депресивними розладами, які поглиблюються саме на тлі порушення функції ЩЗ. Незважаючи на те, що зв'язок між гіпотиреозом та депресією встановлений давно, але чіткі уявлення про виразність депресії при гіпотиреозі досі відсутні.

Мета. Визначити взаємозв'язок між рівнями вітаміну D та показниками психічних розладів у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, які мешкають у прифронтових зонах.

Матеріали та методи. Обстежено 26 жінок віком 24–38 років, які мешкали на період дослідження у м. Харків та страждали на субклінічний гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Вміст вітаміну D в крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору 25-OH Vitamin D (total) ELISA (Німеччина). З метою оцінки тиреоїдного статусу визначали рівні вільного тироксину (Т4в) та тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові імуноферментними методами. Концентрацію гормонів виражали в мМО/л (для ТТГ) і пмоль/л (для Т4 в). Рівень антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), як показник стану гуморального антитиреоїдного імунітету, визначали на імуноферментному аналізаторі АІФ-Ц-01С (за лабораторну норму вважався рівень АТТГ < 64 МО/мл).

Симптоми порушення психологічного стану оцінювали за допомогою валідованих інструментів самооцінювання, як-от шкала депресії Гамільтона (НАМ-D — 17), а також шкала тривоги Гамільтона (НАМ-A).

Статистична обробка результатів здійснювалася з використанням програми STATISTICA 10.0. Для обчислення взаємозв'язку між рівнями вітаміну D та депресією використовувалися методи простої лінійної та множинної регресії, а також програми MS Excel та ROC-аналіз.

Результати. Показники тиреоїдного статусу обстежених засвідчили наявність субклінічного гіпотиреозу. Встановлено паралелізм між прогресуванням ступеня депресії та рівнями ТТГ ($p < 0,001$). Спостерігалася пряма залежність між рівнем ТТГ та показниками прояву депресії ($r_s = 0,83$; $p < 0,01$). Аналіз взаємозв'язку між рівнями вітаміну D та ступенем прогресування депресії за MADRS виявив паралелізм між ступенем зниження рівня вітаміну в крові та ступенем тяжкості депресії. Зниження вмісту вітаміну D у крові пов'язане з більшою тяжкістю депресії, про що свідчить негативна або зворотня кореляція ($r_s = -0,94$; $p < 0,01$). Проведений ROC-аналіз рівня ТТГ по відношенню до тироксину вільного встановив помірну діагностичну цінність показників ($AUC = 0,762$; 95% ДІ 0,62–0,87, $p = 0,025$) і дозволив з чутливістю 98,6% і специфічністю 67,3% встановити точку розподілу значень, де спостерігається інтенсивність депресивного синдрому.

Висновки. В умовах воєнного стану більшість пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом страждають на депресивні розлади. У дослідженні встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем забезпеченості вітаміном D та ступенем виразності депресивного синдрому. Логістичний аналіз оцінки шансів показав, що як і недостатність або дефіцит вітаміну D, так і супутній субклінічний гіпотиреоз є значущими предикторами несприятливого перебігу депресивного синдрому на тлі стресоруючих факторів життя в умовах прифронтової зони.

Ключові слова: прифронтова зона, вітамін D, субклінічний гіпотиреоз, депресивні розлади, аутоімунний тиреоїдит.

VITAMIN D DEFICIENCY AS A RISK FACTOR
FOR ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM
ON THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

V. M. Dubovyk¹, O. A. Goncharova^{1,2}, I. V. Chernyavska²,
E. M. Ashurov¹, L. V. Gerasimenko¹, I. V. Hopkalova¹

¹ *SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;*

² *Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
dvn67@ukr.net*

Today, Ukraine has a particularly high level of depression compared to other countries, as well as an increase in the number of cases of both depressive disorders and vitamin D-deficient states. Residents of frontline zones are a particularly affected cohort of the population. Psychogenic factors can be a trigger for the development of many diseases, including thyroid pathology, especially in the presence of insufficient vitamin D. There is a certain number of studies, the results of which demonstrate the connection between vitamin D deficiency and more clinically pronounced depressive disorders, which are aggravated precisely against the background of thyroid dysfunction. Despite the fact that the connection between hypothyroidism and depression has been established for a long time, there are still no clear ideas about the severity of depression in hypothyroidism.

Goal. To determine the relationship between vitamin D levels and indicators of mental disorders in patients with subclinical hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis, who live in frontline zones.

Materials and methods. 26 women aged 24–38 years, who lived in Kharkiv during the study period and suffered from subclinical hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis, were examined. The content of vitamin D in the blood was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the 25-OH Vitamin D (total) ELISA kit (Germany). In order to assess thyroid status, the levels of free thyroxine (T4b), thyroid-stimulating hormone (TSH) in the blood serum were determined by the ELISA using test kits according to the attached protocols for determination. The concentration of hormones was expressed in mU/L (TSH) and pmol/L (for T4b). The level of anti-thyroglobulin antibodies (ATTG), as an indicator of the humoral antithyroid immunity state, was determined by the ELISA (AIF-C-01S; the laboratory norm was considered to be the level of ATTG < 64 U/mL). Symptoms of psychological disorders were assessed using validated self-assessment tools, such as the Hamilton Depression Scale (HAM-D – 17), as well as the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A). Statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA 10.0. To calculate the relationship between vitamin D levels and depression, simple linear and multiple regression methods, as well as MC Excel and ROC analysis programs were used.

Results. The thyroid status indicators of the examined subjects showed the presence of subclinical hypothyroidism. A parallelism was established between the progression of the degree of depression and TSH levels ($p < 0.001$). A direct relationship was observed between the TSH level and indicators of depression ($r_s = 0.83$; $p < 0.01$). Analysis of the relationship between vitamin D levels and the degree of progression of depression according to the MADRS revealed a parallelism between the degree of decrease in the vitamin level in the blood and the severity of depression. A decrease in vitamin D in the blood is associated with a greater severity of depression, as evidenced by a negative or inverse correlation ($r_s = -0.94$; $p < 0.01$). The ROC analysis of TSH levels in relation to free thyroxine T4b established a moderate diagnostic value of the indicators (AUC = 0.762; 95% CI 0.62–0.87, $p = 0.025$) and allowed, with a sensitivity of 98.6% and a specificity of 67.3%, to establish the point of distribution of values, where the intensity of the depressive syndrome is observed.

Conclusions. In conditions of martial law, the majority of patients with subclinical hypothyroidism suffer from depressive disorders. The study established a negative correlation between the level of vitamin D supply and the degree of severity of the depressive syndrome. Logistic analysis of the odds ratio showed that both vitamin D insufficiency or deficiency and concomitant subclinical hypothyroidism are significant predictors of the adverse course of the depressive syndrome against the background of stressful factors of life in the frontline zone.

Keywords: frontline zone, vitamin D, subclinical hypothyroidism, depressive disorders, autoimmune thyroiditis.