

---

---

## Клиническая медицина

---

---

УДК 616.832-004.2-07:616.441

### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ СЕМИОЛОГИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Е. В. Киселева**<sup>1\*</sup>,  
**Н. Н. Спирин**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**Ю. К. Александров**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**Е. В. Лейнова**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

<sup>2</sup> НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД»», 150030, Россия, г. Ярославль, Суздальское шоссе, 21

**РЕЗЮМЕ** В процессе обследования 93 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом различной патология щитовидной железы выявлена почти у 70% больных. Установлено стимулирующее влияние аутоиммунной реакции к антигенам щитовидной железы на активность демиелинизирующего процесса. Ведущая роль в этом воздействии, предположительно, принадлежит антителам к тиреопероксидазе. В условиях гипофункции щитовидной железы отмечено развитие более выраженных зрительных, двигательных, чувствительных, когнитивных нарушений, а также более высокий балл по шкале инвалидизации EDSS у больных рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, аутоиммунная патология щитовидной железы, гипотиреоз, антитела к тиреопероксидазе.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: katerinar\_86@mail.ru.

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание нервной системы, развивающееся преимущественно у лиц молодого возраста. Аутоиммунная природа рассеянного склероза не вызывает сомнений. При обследовании пациентов с рассеянным склерозом наблюдается более высокая частота других аутоиммунных заболеваний, в том числе патологии щитовидной железы [6].

Проблема распространенности и взаимовлияния аутоиммунной патологии щитовидной железы и

рассеянного склероза является достаточно актуальной. Ряд авторов описывает более высокую частоту антитиреоидных антител у больных с рассеянным склерозом [5]. Отмечается связь антитиреоидных антител с ранним началом и прогрессирующим течением демиелинизирующего процесса. Также выявлено развитие гипофункции щитовидной железы у 91% пациентов с сочетанием аутоиммунного тиреоидита и рассеянного склероза, но особенностей течения и неврологической симптоматики у них не обнаружено [7].

---

Kiseliova E. V., Spirin N. N., Aleksandrov Yu. K., Leinova E. V.

#### **DISSEMINATED SCLEROSIS IN THYROID GLAND PATHOLOGY: THE PECULIARITIES OF ITS COURSE AND CLINICAL SEMIOLOGY**

**ABSTRACT** 93 patients with remittent disseminated sclerosis were examined and various pathological states of thyroid gland were revealed among 70% of them. Some stimulation influence of autoimmune reaction to thyroid gland antigens upon the activity of demyelination process was detected. Thyreoperoxidaze antibodies were likely to play the leading role in this influence. The development of visual, motor, sensitive, cognitive disorders also the higher point of invalidism scale (EDSS) in patients with disseminated sclerosis were marked in thyroid gland hypofunction.

**Key words:** disseminated sclerosis, autoimmune pathology of thyroid gland, hypothyrosis, thyreoperoxidaze antibodies.

В настоящее время остается открытым вопрос о взаимовлиянии рассеянного склероза и патологии щитовидной железы.

Целью нашего исследования явилось изучение динамики развития демиелинизирующего процесса, особенностей неврологических синдромов при наличии у больных рассеянным склерозом аутоиммунной реакции к антигенам щитовидной железы либо гипотиреоза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 93 пациента (76 женщин, 17 мужчин) с достоверным диагнозом ремиттирующего рассеянного склероза (РС) в стадии клинической ремиссии. Диагноз был установлен по критериям W. I. McDonald [4]. Медиана возраста обследуемых составила 36 лет [29; 44]. Оценка по расширенной шкале степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) была равна 3 [3; 4] баллам. Пациенты были включены в исследование как минимум через 1 месяц после проведения кортикостероидной терапии.

Проводилось стандартное клиническое обследование. Степень выраженности неврологического дефицита оценивалась по шкале повреждения функциональных систем J. F. Kurtzke (FS), шкале тяжести состояния больных EDSS. Скорость прогрессирования демиелинизирующего процесса рассчитывалась по отношению количества баллов EDSS к длительности заболевания в годах [1].

Выполнялось ультразвуковое исследование щитовидной железы (ЩЖ) на аппарате «Phillips EnVisor» с использованием цветного доплеровского и энергетического картирования. Стандартный объем ЩЖ в соответствии с рекомендациями ВОЗ у мужчин составил от 7,7 до 25 мл (см<sup>3</sup>), у женщин – от 4,4 до 18 мл (см<sup>3</sup>). Размеры ЩЖ больше данных параметров квалифицировались как увеличение ЩЖ 1–2 степени.

Определяли также уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (своб. Т3), свободного тироксина (своб. Т4), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) в образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа наборами «Вектор-Бест». Согласно классификации выделялись пациенты с субклиническим гипотиреозом (при гормональном исследовании определяются нормальные показатели своб. Т3, своб. Т4 и повышенный уровень ТТГ, чаще не более 10 мЕд/л), манифестным гипотиреозом (при гормональном исследовании – снижение своб. Т4, повышение ТТГ), а также тиреотоксикозом (при гормональном исследовании – повышение своб. Т3 и/или своб. Т4, снижение ТТГ). При выявлении повышения уровня ТТГ в пределах от 4 до 10 мЕд/л повторное исследование проводилось через 3–6 месяцев. Все пациенты были проконсультированы эндокринологом.

Различная патология ЩЖ была выявлена у 70% пациентов с РС (табл. 1).

Для дальнейшего исследования были выделены следующие группы: пациенты с гипофункцией ЩЖ, лица с высоким титром антитиреоидных антител в сочетании с эутиреозом, группу сравнения составили больные РС без патологии ЩЖ. В группу с гипотиреозом вошли 12 человек (11 женщин и 1 мужчина), медиана возраста составила 43,5 года [37,5; 47]. У 11 больных был диагностирован субклинический гипотиреоз, у 1 – манифестный. У 3 пациентов был повышен титр антитиреоидных антител. Группа с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ состояла из 18 человек (16 женщин и 2 мужчин). Медиана возраста лиц данной группы равнялась 35 годам [26; 43]. В группу сравнения включили 28 пациентов (23 женщины, 5 мужчин), возраст – 34 года [27,5; 39,5].

**Таблица 1.** Структура патологии щитовидной железы у пациентов с рассеянным склерозом

Патология	Число пациентов (n = 93)	
	%	абс.
Гипотиреоз	13	12
Аутоиммунная реактивность к антигенам ЩЖ, эутиреоз	19	18
Изолированный подъем уровня своб. Т3	7	6
Тиреотоксикоз	3	3
Узлы ЩЖ, эутиреоз	18	17
Диффузное увеличение ЩЖ, эутиреоз	2	2
Другая патология (изолированный подъем уровня своб. Т4, изолированный подъем уровня своб. Т3, Т4)	8	7

Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 10.0. Результаты были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха. Для оценки достоверности различий по количественному признаку использовался критерий Манна – Уитни (U), по качественному признаку – точный критерий Фишера. При проведении корреляционного анализа использовался метод Спирмена (R). Критический уровень значимости составлял  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с повышенным уровнем антитиреоидных антител были сопоставимы по возрасту с лицами группы сравнения. Однако больные РС в сочетании с гипофункцией ЩЖ были старше, чем обследуемые группы сравнения ( $p = 0,02$ ), а также у них статистически значимо позже были отмечены первые симптомы демиелинизирующего процесса (табл. 2). Таким образом, данные пациенты имели сопоставимую с группой сравнения продолжительность РС (табл. 2). Не выявлено корреляции возраста с баллами EDSS у пациентов с гипофункцией ЩЖ ( $R = 0,14$ ,  $p = 0,65$ ,  $n = 12$ ). Сформированные группы были сопоставимы по получаемой патогенетической терапии.

В ходе дальнейшего исследования оценивали влияние гипофункции ЩЖ, а также наличия аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ на активность демиелинизирующего процесса. У пациентов с аутоиммунной реакцией к антигенам ЩЖ была выявлена более короткая первая ремиссия. Также у них наблюдалась более высокая скорость прогрессирования РС и большая частота обострений демиелинизирующего процесса, чем у лиц без патологии ЩЖ (табл. 2). Активное прогрессирование демиелинизирующего процесса в условиях аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ, вероятно, может быть связано с повыше-

нием экспрессии провоспалительных цитокинов в ходе данной реакции [2].

Для оценки влияния различных видов антитиреоидных антител на течение РС были выделены две подгруппы: подгруппа с повышением титра только антител к ТПО (9 человек) и подгруппа с сочетанием антител к ТПО и ТГ (8 человек). Различий в прогрессировании демиелинизирующего процесса, а также тяжести неврологических нарушений выявлено не было, что свидетельствует о ведущей роли антител к ТПО в данном воздействии.

У больных с гипофункцией ЩЖ также отмечалось укорочение длительности первой ремиссии (табл. 2). При проведении корреляционного анализа у пациентов с гипотиреозом была обнаружена обратная умеренная корреляция длительности заболевания с уровнем антител к ТПО ( $R = -0,65$ ,  $p = 0,02$ ,  $n = 12$ ), умеренная положительная связь скорости прогрессирования РС с наличием повышения титра антитиреоидных антител ( $R = 0,59$ ,  $p = 0,04$ ,  $n = 12$ ) и, в частности, с уровнем антител к ТПО ( $R = 0,73$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 12$ ). Количество обострений в год у больных с гипофункцией ЩЖ также находилось в прямой зависимости от повышения титра антитиреоидных антител ( $R = 0,67$ ,  $p = 0,02$ ,  $n = 12$ ) и особенно – уровня антител к ТПО ( $R = 0,92$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 12$ ). Полученные результаты также подтверждают связь содержания антител к ТПО с активным течением демиелинизирующего процесса.

В условиях гипофункции ЩЖ наблюдались более выраженные зрительные, двигательные, чувствительные, когнитивные нарушения и, как следствие, более высокий балл по шкале EDSS, по сравнению с пациентами без патологии ЩЖ (табл. 3). Данные изменения связаны с замедлением процессов ремиелинизации и дифференцировки олигодендроцитов в условиях дефицита тиреоидных гормонов, усугублением имеющейся

**Таблица 2.** Характеристика течения рассеянного склероза у пациентов сравниваемых групп

Показатель	Группа пациентов без патологии ЩЖ (n = 28)	Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ (n = 12)	Группа пациентов с маркерами аутоиммунной реактивности (n = 18)
Средний возраст дебюта, годы	23,5 [19; 29]	36 [25;41,5]*	26 [19; 35]
Длительность первой ремиссии, годы	2 [1; 4,5]	1 [0,45;2,5]*	1 [0,5; 3]*
Длительность заболевания, годы	8,5 [5; 14,5]	6,5 [3;12,5]	6,5 [3; 10]
Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS/годы	0,34 [0,19; 0,6]	0,61 [0,34;1]	0,53 [0,36; 0,75]*
Количество обострений в год	0,43 [0,31; 0,71]	0,63 [0,45;0,94]	0,73 [0,5; 1]*

*Примечание.* Знаком \* отмечены статистически значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой без патологии ЩЖ.

**Таблица 3.** Выраженность неврологических нарушений по шкалам FS, EDSS

Нарушения	Группа пациентов без патологии ЩЖ, n = 28	Группа пациентов с маркерами АР, n = 18	Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n = 12
Зрительные нарушения	1 [0; 1]	1 [0; 2]	1 [1; 2]*
Стволовые нарушения	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 2]
Двигательные нарушения	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2,5 [2; 3]*
Вестибулярные нарушения	2 [1; 2,5]	2 [2; 2]	2 [2; 2,5]
Чувствительные нарушения	2 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 3]*
Тазовые нарушения	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1,5]
Когнитивные нарушения	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1,5 [1; 2]*
EDSS, баллы	3 [2,25; 3,75]	3 [3; 4]	3 [4; 4,25]*

Примечание. Знаком \* отмечены статистически значимые различия показателя ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой без патологии ЩЖ.

симптоматики за счет неврологических проявлений гипотиреоза [8].

В структуре чувствительных нарушений у пациентов с гипотиреозом преобладал полиневритический тип расстройств (67 против 29% в группе сравнения) ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о развитии у данных пациентов гипотиреоидной сенсорной полиневропатии [3].

В 58% случаев гипотиреоз был транзиторным. Для анализа клинической значимости данных отклонений были выделены подгруппы со стойким (5 пациентов) и транзиторным (6 пациентов) субклиническим гипотиреозом. В подгруппе с транзиторным субклиническим гипотиреозом выраженность неврологических нарушений не отличалась от таковых в подгруппе со стойким. Таким образом, даже транзиторная субклиническая гипофункция ЩЖ имеет клиническое значение.

## ВЫВОДЫ

Наличие аутоиммунной патологии к антигенам ЩЖ (преимущественно АТ к ТПО) у больных РС стимулирует течение демиелинизирующего процесса. Повышение уровня антитиреоидных антител может рассматриваться в качестве клинического предиктора неблагоприятного течения РС.

В условиях гипофункции ЩЖ у пациентов с РС наблюдаются более тяжелые неврологические нарушения. Клиническое значение имеет даже транзиторный гипотиреоз.

Таким образом, аутоиммунное поражение ЩЖ и гипотиреоз оказывают значительное влияние на состояние пациентов с РС. Механизмы данного воздействия требуют дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малкова, Н. А. Рассеянный склероз / Н. А. Малкова, А. П. Иерусалимский. – Новосибирск : НГМУ, 2006. – 198 с.
2. Молоствов, Г. С. Иммунологические аспекты патогенеза аутоиммунного тиреоидита / Г. С. Молоствов, Л. И. Данилова // Медицинские новости. – 1997. – № 4. – С. 3–10.
3. Неврологические аспекты нарушения функции щитовидной железы : метод. пособие / Н. Н. Спиринов [и др.]. – Ярославль : Ремдер, 2007. – 40 с.
4. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" / С. Н. Polman [et al.] // Annals of Neurology. – 2005. – Vol. 58, № 6. – С. 840–846.
5. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis / P. Annunziata [et al.] // J. of the Neurological Sciences. – 1999. – Vol. 168, № 1. – С. 32–36.
6. Edwards, L. J. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic / L. J. Edwards, C. S. Constantinescu // Multiple Sclerosis. – 2004. – Vol. 10, № 5. – С. 575–581.
7. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. / G. Niederwieser [et al.] // J. Neurology. – 2003. – Vol. 250. – С. 672–675.
8. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease / L. Calzà [et al.] // Brain Research Reviews. – 2005. – Vol. 48, № 2. – С. 339–346.