

ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. Н. Спирин¹, доктор медицинских наук,
Т. Ю. Никанорова^{2*}

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД», 150030, Россия, г. Ярославль, Суздальское шос., д. 21

РЕЗЮМЕ

Целью исследования стала оценка частоты встречаемости, клинических характеристик полинейропатии у пациентов с заболеваниями щитовидной железы и изучение вклада дисгормональных и аутоиммунных нарушений в ее развитие.

Материал и методы. Обследовано 120 пациентов с поражением щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, узловой зоб). У 82 пациентов выявлен эутиреоз, у 20 – субклинический гипотиреоз и у 18 человек – субклинический гипертиреоз. У 57 больных эутиреозом выполнена стимуляционная ЭНМГ, у 60 определен уровень антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, у 78 исследован уровень ряда нейротропных аутоантител. Клиническая выраженность полинейропатии и степень ЭНМГ-изменений оценивалась по балльным шкалам, разработанным на кафедре нервных болезней ЯГМУ.

Результаты. Полинейропатия выявлялась в среднем у трети пациентов (26,8%) с тиреопатиями и эутиреозом. Частота полинейропатии резко возрастала у пациентов уже на этапе легких гормональных нарушений и составила при субклиническом гипотиреозе – 75%, при субклиническом гипертиреозе – 61,1%. Также полинейропатия чаще выявлялась у пациентов с высоким уровнем антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

Выводы. Пациенты с тиреопатиями, имеющие повышенный уровень антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, составляют группу риска по развитию полинейропатии и должны быть осмотрены неврологом.

Ключевые слова: эутиреоз, гипотиреоз, гипертиреоз, полинейропатия, тиреоглобулин, тиреопероксидаза, антитела, нейротропные антитела.

* Ответственный за переписку (corresponding author): nebhoteb@yandex.ru

Гипер- и гипотиреоз приводят к нарушению метаболических процессов, что, в свою очередь, может стать причиной развития полинейропатии, частота которой, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах – от 3,2 до 90% [8, 11, 13]. При этом вопрос о том, почему у одного пациента с дисфункцией щитовидной железы развивается полинейропатия, а у другого нет – до сих пор остается неизученным.

Отдельного внимания заслуживает полинейропатия, выявленная у пациента с тиреопатией, но при эутиреозе (когда уровень тиреоидных гормонов в крови находится в пределах нормы). Мало кто из врачей в этом случае задумывается о связи между данными заболеваниями, однако предпосылки к развитию полинейропатии у таких пациентов все же есть. Так, малые дозы тироксина, которые не изменяют скорость потребления кислорода в организме, уже существенно влияют на нервную деятельность [16].

Большую роль в развитии полинейропатии как при дистиреозе, так и при эутиреозе могут играть

аутоиммунные механизмы. В настоящее время имеются данные об ассоциации аутоиммунного тиреоидита (без гормональных сдвигов) с аутоиммунной патологией других органов и систем [5, 9, 12, 15].

Целью данного исследования явилась оценка частоты встречаемости, клинических характеристик полинейропатии у пациентов с заболеваниями щитовидной железы и изучение вклада дисгормональных и аутоиммунных нарушений в ее развитие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 пациентов с поражением щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит (АИТ), диффузный токсический зоб, узловой зоб). У 82 пациентов выявлен эутиреоз, у 20 – субклинический гипотиреоз и у 18 человек – субклинический гипертиреоз. Все пациенты были направлены к неврологу после посещения эндокринолога. В исследование не включались пациенты, имеющие иные соматические, эндокринные или невро-

логические заболевания, которые могли привести к развитию полинейропатии. Средний возраст пациентов составил $40,4 \pm 15,4$ года. У 57 больных эутиреозом выполнена стимуляционная ЭНМГ, у 60 больных с эутиреозом определен уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) в сыворотке крови, у 78 пациентов исследован уровень некоторых нейротропных аутоантител в сыворотке крови (набор реагентов «Эли-Н-Тест», производство МИЦ «Иммункулус»). В данной статье мы рассмотрим изменения уровня антител к NF200, S-100 и основному белку миелина (ОБМ). В основу методики «Эли-Н-теста» положена концепция, согласно которой антитела в крови выполняют ряд функций, и их наличие является нормой [10, 14], понижение уровня сопутствует поражениям легкой или средней степени тяжести, повышение сопровождается развитием тяжелых и стойких нарушений [6, 7, 10]. NF200 является белком нейрофиламентов аксонов. Изменение уровня антител к нему является маркером полинейропатии различной этиологии. Белок S-100 связывают с деятельностью центральной нервной системы, однако одна из его изоформ содержится и в шванновских клетках. ОБМ – белок миелиновых оболочек. Уровень антител к нему повышается в первую очередь при рассеянном склерозе, но также может увеличиваться при инсультах, невритах, опухолях, инфекциях нервной системы и др. [2, 19].

Клиническая выраженность полинейропатии и степень ЭНМГ-изменений оценивались по балльным шкалам, разработанным на кафедре нервных болезней Ярославского государственного медицинского университета. Статистический анализ результатов проводился с использованием программ Statistica 6.0 и Biostat. Использовались критерии Фишера, Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 22 (26,8%) пациентов с эутиреозом выявлялись признаки полинейропатии, в клинике которой преобладали чувствительные нарушения. Пациенты жаловались на онемение в конечностях, чаще в руках. Боли в руках беспокоили только одного больного. При осмотре у всех больных данной категории наблюдалась дистальная гипестезия, у 9 человек отмечалось снижение сухожильных и периостальных рефлексов, диффузная гипотония. Парезов выявлено не было.

У 17 пациентов из 57 больных с проведенной ЭНМГ (29,8%) были зафиксированы изменения полиневритического характера. Из них у 9 пациентов обнаружена легкая или умеренная аксональная полинейропатия, у 2 – легкая демие-

линизирующая полинейропатия. У 6 больных полинейропатия имела смешанный характер.

Выраженность жалоб ($R = 0,62$, $p \leq 0,007$), чувствительных ($R = 0,79$, $p \leq 0,003$) и рефлекторных ($R = 0,64$, $p \leq 0,005$) изменений коррелировала со степенью снижения амплитуды М-ответа. Степень снижения скорости проведения возбуждения по нерву коррелировала лишь с рефлекторными нарушениями ($R = 0,54$, $p < 0,05$).

При развитии гормональных нарушений, уже на этапе субклинического гипо- и гипертиреоза, когда уровень тиреотропного гормона в крови изменен, а уровень свободного тироксина поддерживается в сыворотке крови в пределах нормы, число пациентов с полинейропатией было заметно больше. При субклиническом гипотиреозе полинейропатия выявлена в 75% случаев (15 человек, $p \leq 0,001$), при субклиническом гипертиреозе – в 61,1% (11 человек, $p \leq 0,006$).

Клинические черты полинейропатии при нарушении функции щитовидной железы были сходны с таковыми при эутиреозе. Больных беспокоило онемение конечностей, чаще рук. При осмотре обнаружена дистальная гипестезия, у части больных – гипорефлексия. Парезы в этой группе также отсутствовали.

Казалось бы, если поражение щитовидной железы не приводит к развитию гормональных нарушений, то полинейропатия не может иметь ничего общего с тиреопатией. Однако одним из важных связующих звеньев в развитии данных двух патологий могут быть нарушения в иммунной системе.

Антитела к ТПО и ТГ традиционно рассматриваются как маркер аутоиммунного поражения щитовидной железы. Однако эти антитела могут встречаться у лиц без тиреопатии, в том числе и у здоровых [14]. В настоящее время выявлена ассоциация АИТ с другими аутоиммунными заболеваниями, например болезнью Аддисона, первичной недостаточностью яичников, аутоиммунными болезнями крови, миастенией, системной красной волчанкой, синдромом Шегрена, рассеянным склерозом и др. [12, 15].

В неврологии заслуживает внимания хоть и редкая, но тяжелая остро развивающаяся энцефалопатия, ассоциированная с высоким уровнем антитиреоидных антител, – энцефалопатия Хашимото [1, 5, 18].

Не только тяжелые неврологические нарушения могут быть сопряжены с наличием антитиреоидных антител. Так, нами уже отмечено значение антитиреоидных антител в поражении нервной системы у пациентов с субклиническим гипотиреозом [3].

При эутиреозе полинейропатия также чаще развивалась на фоне повышенного уровня антител к ТПО и ТГ, который выявлен у 42 человек (нормальный уровень – у 18 пациентов). При повышенном уровне антитиреоидных антител полинейропатия встречалась в 38,1% случаев (у 16 человек), тогда как при нормальном уровне – в 11,1% случаев (у 2 человек, $p \leq 0,03$).

Глубина иммунологических сдвигов у пациентов с тиреопатиями как при эутиреозе, так и при дистиреозе подтверждалась и нарушениями в выработке ряда нейротропных антител.

Повышение уровня антител к NF200 (табл.), наряду с данными ЭНМГ (полинейропатия имела в подавляющем большинстве случаев аксональный или смешанный характер), свидетельствует о вовлечении, в первую очередь, аксона в патологический процесс при формировании полинейропатии у больных с тиреопатиями. Направленность изменений уровня антител (повышение) может свидетельствовать о тяжести, стойкости нарушений и активном участии аутоиммунных механизмов в повреждении аксона.

Клиническая выраженность полинейропатии сильно коррелировала со степенью повышения антител к NF200 ($R = 0,98$, $p \leq 0,0001$), особенно с выраженностью жалоб ($R = 0,79$, $p \leq 0,003$), нарушениями чувствительности ($R = 0,96$, $p \leq 0,0003$) и степенью гипотонии ($R = 0,81$, $p \leq 0,002$). Выраженность ЭНМГ-изменений также коррелировала с уровнем антител к NF200 ($R = 0,64$, $p < 0,005$), и в первую очередь данная корреляция касалась амплитуды М-ответа. Ее снижение коррелировало со степенью повышения антител к NF200 ($R = 0,72$, $p \leq 0,01$).

У пациентов с заболеваниями щитовидной железы изменения в системе белка S-100 были сопряжены с развитием полинейропатии (табл.), вероятно вследствие нарушения регенеративной

функции периферического нерва. Так, в ряде работ показано, что S-100 может стимулировать рост и регенерацию периферического нерва, в частности при его повреждении [20, 21].

У обследованных пациентов с поражением щитовидной железы повышение уровня антител к ОБМ выявлялось достаточно часто, однако корреляции не наблюдалось (табл.). Возможно, это связано с тем, что полинейропатия при различных тиреопатиях носит в первую очередь аксональный характер.

Более выраженные изменения в выработке нейротропных аутоантител выявлялись у пациентов с высоким уровнем антител к ТПО и ТГ. При повышении уровня антитиреоидных антител к NF-200 были высокими в 25% случаев (7 человек), при нормальном уровне антител к ТПО и ТГ – в 8,3% (1 человек, $p \leq 0,05$). Высокий уровень антител к S-100 был только в группе пациентов с повышенным уровнем антител к ТПО и ТГ (17,8%, 5 человек, $p \leq 0,003$).

ВЫВОДЫ

Полинейропатия у пациентов с тиреопатиями, даже в случае эутиреоза, возникает достаточно часто. Развитие негрубых, субклинических гормональных нарушений приводит к увеличению числа пациентов с полинейропатией, подчеркивая значение гормональных сдвигов в ее формировании.

Возможно, транзиторные гипо- и гипертиреоз (например, только при различных нагрузках), которые не определяются при однократном исследовании крови, уже приводят к нарушению метаболизма в нервной системе, поэтому у пациентов с полинейропатией при сопутствующей патологии щитовидной железы целесообразно проводить динамическое исследование уровня тиреоидных гормонов с последующим решением вопроса

Таблица. Частота встречаемости высокого и низкого уровня антител к NF200, S-100 и основному белку миелина у пациентов с полинейропатией и без нее на фоне эу-, гипо- и гипертиреоза, %

Показатель	Эутиреоз		Гипотиреоз		Гипертиреоз	
	Полинейропатия	Норма	Полинейропатия	Норма	Полинейропатия	Норма
Уровень NF200: повышенный сниженный	45,5* 0	17,2 0	26,7** 0	0 0	54,5*** 0	0 14,3
Уровень S-10: повышенный сниженный	27,3* 0	6,8 0	13,3 20*	20 0	36,4† 0	0 0
Уровень ОБМ: повышенный сниженный	18,2 9,1	24,7 0	6,7 6,7	20 0	9,1 0	0 0

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,0001$, † – $p \leq 0,002$.

о назначении больным заместительной гормонотерапии или тиреостатиков даже при транзиторных нарушениях гормонального фона.

Большое значение в развитии полинейропатии имеют и аутоиммунные нарушения. В пользу этого говорит более частое развитие полинейропатии у пациентов с высоким уровнем антитиреоидных антител, а также выявление при полиней-

ропатии повышенного уровня антител к NF-200 и S-100, который коррелировал с повышенным уровнем антител к ТПО и ТГ.

Таким образом, пациенты с тиреопатиями, имеющие повышенный уровень антител к ТПО и ТГ, составляют группу риска по развитию полинейропатии и должны быть осмотрены неврологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аленикова, О. А. Энцефалопатия Хашимото / О. А. Аленикова, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Неврологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 22–26.
2. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая иммунологическая оценка / В. А. Орлова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 45–53.
3. Антитиреоидные антитела как фактор риска развития тяжелых неврологических нарушений у больных первичным гипотиреозом / Н. Н. Спиринов, Ю. К. Александров, Е. Л. Касаткина, Т. Ю. Никанорова // Нейроиммунология. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 32–37.
4. Гланц, Ф. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / Ф. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
5. Дорофейкова, М. В. Щитовидная железа и мозг: к 100-летию открытия болезни Хасимото / М. В. Дорофейкова, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Вестн. Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2012. – № 3. – С. 3–17.
6. Исследование уровня маркеров функционального состояния сосудистой системы в острый период аневризматического субарахноидального кровоизлияния / М. В. Глоба [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3-2. – С. 73–76.
7. Крыжановский, Г. Н. Нейроиммунные процессы при патологии центральной нервной системы / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров // Нейроиммунопатология : рук-во. – М. : Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – С. 67–132.
8. Кузнецова, Е. В. Эндокринные аксоно- и миелопатии: особенности и сравнительная характеристика / Е. В. Кузнецова, И. И. Шоломов, С. В. Герасимов // Клиническая неврология. – 2013. – № 1. – С. 12–15.
9. Лихачев, С. А. Клинические особенности течения миастении при сочетанной аутоиммунной патологии / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия. – 2014. – № 1. – С. 63–72.
10. Макаров, О. В. Перспективы исследования регуляторных естественных аутоантител в диагностике акушерской патологии / О. В. Макаров, Ю. А. Богатырев, Н. А. Осипов // Вестн. Российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3. – С. 29–33.
11. Механизмы формирования неврологических нарушений при заболеваниях щитовидной железы / Р. А. Канаев [и др.] // Проблемы современной науки и образования. – 2016. – № 4 (46). – С. 179–184.
12. Михайлова, С. В. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин / С. В. Михайлова, Т. А. Зыкова // Сибирский медицинский журн. – 2013. – № 8. – С. 26–31.
13. Муравьева, Г. Б. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы / Г. Б. Муравьева, Ф. И. Девликамова // Практическая медицина. – 2013. – № 1(66). – С. 38–41.
14. Мягкова, М. А. Роль естественных аутоантител в норме и при патологии / М. А. Мягкова, В. С. Морозова, С. Н. Петроченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 1. – С. 20–26.
15. Парамонова, О. В. Взаимосвязь органоспецифической аутоиммунной патологии щитовидной железы с неорганическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями / О. В. Парамонова, О. А. Русанова, И. П. Гонтарь // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 46–50.
16. Сапронов, Н. С. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов / Н. С. Сапронов, О. О. Масалова // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1533–1541.
17. Сидоренко, Е. В. Методы математической обработки в психологии / Е. В. Сидоренко. – СПб. : Речь, 2003. – 350 с.
18. Трудности диагностики энцефалопатии Хашимото / И. С. Бакулин [и др.] // Нервные болезни. – 2015. – № 1. – С. 32–41.
19. Donato, R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type / R. Donato // Biochimica et Biophysica Acta. – 1999. – Vol. 1450, № 3. – P. 191–231.
20. Isolation and characterization of multipotent skin-derived precursors from human skin / J. G. Toma [et al.] // Stem Cells. – 2005. – Vol. 23, № 6. – P. 727–737.
21. Skin-derived stem cells transplanted into resorbable guides provide functional nerve regeneration aftersciatic nerve resection / C. Marchesi [et al.] // Glia. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 425–438.

POLYNEUROPATHY IN PATIENTS WITH THYROID GLAND DISEASES

N. N. Spirin, T. Yu. Nikanorova

ABSTRACT

Objective – to estimate frequency of incidence and clinical characteristics of polyneuropathy in patients with thyroid gland diseases and to study contribution of dyshormonal and autoimmune disorders to its development.

Material and methods. 120 patients with thyroid gland disturbances (autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, nodular goiter) were examined. Euthyroidism was revealed in 82 patients, subclinical hypothyroidism – in 20 patients and subclinical hyperthyroidism – in 18 patients. Stimulation electroneuromyography was performed in 57 patients with euthyroidism, level of antibodies to thyroidperoxidase and thyroidglobulin was determined in 60 patients, level of some neurotrophic antibodies was examined in 78 patients. Clinical manifestation of polyneuropathy and degree of electroneuromyographic alterations were evaluated by score scales which were developed by neurology department of Yaroslavl state medical academy.

Results. Polyneuropathy was revealed on the average in third part of patients (26,8%) with thyroidopathy and euthyroidism. Frequency of polyneuropathy sharply increased in patients with light hormone disorders and was amounting to 75% in subclinical hypothyroidism and 61,1% – in subclinical hyperthyroidism. Also polyneuropathy was frequently revealed in patients with high level of antibodies to thyroidperoxidase and thyroidglobulin.

Conclusions. Patients with thyroidopathy which had heightened level of antibodies to thyroidperoxidase and thyroidglobulin composed the group with risk for polyneuropathy development and should be examined by neurologist.

Key words: euthyroidism, hypothyroidism, hyperthyroidism, polyneuropathy, thyroidglobulin, thyroidperoxidase, antibodies, neurotrophic antibodies.