

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КИСЕЛЕВА ЕКАТЕРИНА ВИТАЛЬЕВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
РЕМИТТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В УСЛОВИЯХ
ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Спирин Николай Николаевич

Научный консультант:

кандидат медицинских наук, доцент
Буйдина Татьяна Алексеевна

Ярославль - 2016

Оглавление

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Аутоиммунные заболевания у больных рассеянным склерозом.....	10
1.2. Этиология и патогенез рассеянного склероза.....	10
1.3. Этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.....	14
1.4. Распространенность аутоиммунной патологии щитовидной железы у больных рассеянным склерозом...	16
1.5. Изменения в нервной и иммунной системах в условиях дисфункции щитовидной железы.....	20
1.5.1. Влияние гормонов щитовидной железы на структуру нервной системы.....	21
1.5.2. Синдромы гипо- и гипертиреоза, их неврологические проявления.....	24
1.5.3. Влияние тиреоидных гормонов на иммунный ответ	27
1.6. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на развитие патологии щитовидной железы...	27
1.7. Заключение.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Характеристика обследованных больных.....	33
2.2 Методы исследования.....	37
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
3.1 Распространенность и особенности патологии щитовидной железы у пациентов с ремиттирующим рассеянным	

склерозом.....	44
3.2 Клинические особенности ремиттирующего рассеянного склероза у пациентов с различной патологией щитовидной железы.....	48
3.3 Нейропсихологические нарушения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с патологией щитовидной железы.....	61
3.4 Маркеры демиелинизации и нейродегенерации у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в сочетании с патологией щитовидной железы.....	69
3.5 Особенности очагового поражения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, имеющих патологию щитовидной железы.....	70
3.6 Динамика неврологических, вегетативных, нейропсихологических нарушений при ремиттирующем рассеянном склерозе на фоне коррекции гипофункции щитовидной железы.....	81
3.7 Эффективность и переносимость иммуномодулирующей терапии ремиттирующего рассеянного склероза при наличии патологии щитовидной железы.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ К ГЛАВЕ 2.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ К ГЛАВЕ 3.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание нервной системы с прогрессирующей нейродегенерацией, преимущественно развивающееся у лиц в возрасте от 18 до 45 лет [167]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано около 2,5 млн. случаев рассеянного склероза, и это количество постоянно увеличивается [130, 141]. В ходе развития данного заболевания у большинства пациентов формируется стойкая потеря трудоспособности, ухудшение качества жизни, что обуславливает высокую социально-экономическую значимость этой нозологии.

Существующая на данный момент патогенетическая терапия является недостаточно эффективной. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение аспектов патогенеза, факторов, которые могут оказывать влияние на течение рассеянного склероза, эффективность проводимой терапии.

Установлено, что в основе поражения миелиновых оболочек при рассеянном склерозе, лежит возникновение аутоиммунных реакций к структурным компонентам миелина [26, 65, 126, 145]. Многие авторы предполагают существование генетически обусловленной общей аутоиммунной настроенности организма. У больных рассеянным склерозом отмечается более высокая частота встречаемости других аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, псориаза, системной красной волчанки, аутоиммунных заболеваний кишечника), в том числе и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (преимущественно, болезни Грейвса и аутоиммунного тиреоидита) [18, 47, 56, 69, 79].

В литературе активно рассматривается вопрос о влиянии лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, на развитие патологии щитовидной железы. Но эффективность патогенетического лечения

на фоне заболеваний щитовидной железы практически не анализировалась [23, 53, 72, 135, 169].

На сегодняшний момент, остаются практически не изученными особенности течения, клинической симптоматики, эффективность терапии рассеянного склероза при наличии патологии щитовидной железы. Учитывая высокую распространенность заболеваний щитовидной железы у больных рассеянным склерозом, изучение клинико-диагностических и терапевтических аспектов рассеянного склероза в условиях патологии щитовидной железы представляется достаточно актуальным.

Цель:

оценить характер течения, особенности клинической симптоматики и ответа на терапию больных рассеянным склерозом при наличии патологии щитовидной железы для улучшения прогноза и повышения эффективности лечения.

Задачи:

1. Провести анализ распространенности и структуры патологии щитовидной железы у больных рассеянным склерозом в условиях эндемичного по заболеваниям щитовидной железы региона.
2. Оценить характер течения рассеянного склероза в условиях патологии щитовидной железы.
3. Показать особенности неврологической, нейропсихологической, вегетативной симптоматики у больных рассеянным склерозом, имеющих патологию щитовидной железы.
4. Проанализировать выраженность очагового поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии при рассеянном склерозе в сочетании с патологией щитовидной железы.
5. Изучить эффективность иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза при наличии патологии щитовидной железы.

Научная новизна

Впервые оценена распространенность и структура патологии щитовидной железы у больных рассеянным склерозом, проживающих в эндемичном по заболеваниям щитовидной железы регионе, и выявлена большая распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у данных пациентов.

Показана ассоциация аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы с активным течением демиелинизирующего процесса, что подтверждено клиническими (короткая первая ремиссия, высокая скорость прогрессирования, большее количество обострений в год), нейровизуализационными данными (большее количество и объем очагов демиелинизации по данным магнитно-резонансной томографии), более высокими концентрациями антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител.

Установлено, что сочетание рассеянного склероза с гипофункцией щитовидной железы проявляется более тяжелыми неврологическими нарушениями (зрительными, двигательными, чувствительными, когнитивными).

Выявлено преобладание вегетативных и нейропсихологических нарушений (в частности, личностная тревожность и депрессия) у больных рассеянным склерозом в сочетании с гипотиреозом, а также у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител.

Описана недостаточная эффективность терапии рассеянного склероза и развитие выраженных местных побочных реакций на введение препарата у пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам щитовидной железы.

Теоретическая и практическая значимость

1. Определена роль повышения титра антитиреоидных антител как одного из факторов риска активного течения рассеянного склероза, который необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

2. Представлены особенности неврологических, вегетативных и нейропсихологических нарушений при рассеянном склерозе, свидетельствующие о необходимости исследования структуры и функции щитовидной железы.

3. Отмечено снижение эффективности иммуномодулирующей терапии у пациентов с рассеянным склерозом при наличии аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы, что требует дополнительного наблюдения и своевременного решения о смене препарата.

4. Выявлено, что больные рассеянным склерозом с повышенным титром антитиреоидных антител составляют группу высокого риска по развитию местных побочных реакций на введение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных рассеянным склерозом чаще диагностируется повышение титра антитиреоидных антител, а также узлы щитовидной железы по сравнению с показателями в эндемичном по заболеваниям щитовидной железы регионе в целом.

2. Аутоиммунная реактивность к антигенам щитовидной железы ассоциирована с активным течением аутоиммунного демиелинизирующего процесса (короткая первая ремиссия, высокая скорость прогрессирования, большее количество обострений в год, более высокие концентрации антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину) и может рассматриваться как фактор риска неблагоприятного течения рассеянного склероза.

3. В условиях гипофункции щитовидной железы диагностируются более выраженные неврологические, вегетативные, нейропсихологические нарушения. В структуре чувствительных нарушений преобладают полиневритические расстройства чувствительности.

4. У больных рассеянным склерозом, имеющих повышение титра антитиреоидных антител, наблюдается большее количество и объем очагов по данным магнитно-резонансной томографии.

5. При наличии аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы у больных рассеянным склерозом отмечается недостаточная эффективность иммуномодулирующей терапии, а также более выраженные местные побочные реакции на введение препарата.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Материалы исследования были представлены на 16th Congress of the European Federation of Neurological societies, Stockholm, 2012, XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз», Санкт-Петербург, 2013, World Congress of Neurology, Wien, 2013, I конгрессе РОКИРС, Казань, 2013, Joint Congress of European Neurology, Istanbul 2014, Ярославском обществе неврологов, 2014, Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Ярославль, 2014, XX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз», Санкт-Петербург, 2015, II конгрессе РОКИРС, Ярославль, 2015.

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава РФ от 4 июня 2015 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику первого неврологического отделения ГУЗ ЯО больницы №8 г. Ярославля, ГБУЗ ЯО Ярославской областной клинической больницы, ГАУЗ ЯО клинической больницы №9, учебный процесс на кафедре нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК.

Личный вклад автора

Автор определил цель и задачи исследования, разработал протокол исследования. Самостоятельно были выполнены клинический и неврологический осмотры пациентов, тестирование больных, анализ опросников и результатов тестов. На основе проведенного статистического анализа данных были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст диссертации изложен на 139 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц и 13 рисунков. Список использованной литературы содержит 186 источников литературы, из которых 37 отечественных, 137 зарубежных авторов, 12 работ, опубликованных автором по теме диссертации.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Аутоиммунные заболевания у больных рассеянным склерозом

Аутоиммунные заболевания представляют собой разнородную группу болезней, связанных с нарушениями механизмов центральной и периферической иммунологической толерантности, приводящими к развитию иммунного ответа к аутоантигенам. За последнее десятилетие распространенность аутоиммунных заболеваний в популяции значительно выросла. Сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний встречается у 0,5% пациентов в мире [165]. Предполагается существование единых патогенетических механизмов аутоиммунной реактивности. Подтверждениями данной теории являются работы, описывающие сочетания нескольких заболеваний аутоиммунной природы у одного пациента. Чаще второе и последующие аутоиммунное заболевание диагностируется у пациента с рассеянным склерозом, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1 типа, воспалительным заболеванием кишечника, витилиго [18, 47, 56, 69, 79].

Одним из наиболее распространенных аутоиммунных неврологических заболеваний является рассеянный склероз (РС). Исследователи отмечают более высокую частоту встречаемости других аутоиммунных заболеваний у пациентов с РС, по сравнению с контрольной группой. Выявлена положительная корреляция между распространенностью РС и ревматоидным артритом, аутоиммунной патологией щитовидной железы, воспалительными заболеваниями кишечника, сахарным диабетом 1 типа. Также у пациентов с РС описывают случаи бронхиальной астмы, псориаза, аутоиммунные заболевания печени, увеит, синдром Шегрена [18, 47, 56, 69, 73, 79].

1.2 Этиология и патогенез рассеянного склероза

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание нервной системы с прогрессирующей нейродегенерацией, преимущественно

развивающееся у лиц в возрасте от 18 до 45 лет. Распространенность РС растет, в мире уже насчитывается около 2,5 млн. больных РС [130, 141].

Большинство регионов России относятся к зоне среднего риска РС, то есть показатели распространенности РС не превышают 50 случаев на 100 000. Ярославль также относится к зоне среднего риска РС, показатель распространенности в данном регионе в 2003 году составлял 42,6 на 100 000 населения [16].

Наиболее обоснованной считается мультифакториальная теория развития РС, подразумевающая необходимость воздействия внешнего фактора, вероятнее всего инфекционного, у лиц с генетической предрасположенностью [26].

Главным фактором генетического риска развития аутоиммунных заболеваний, в том числе и РС, являются гены HLA, локализованные на хромосоме 6p21.3. Наибольшая ассоциация РС наблюдается с DR2-гаплотипом (аллель DRB1*1501) [1, 110, 147, 167].

К факторам внешней среды, влияющим на развитие РС, относят ряд инфекционных агентов: вирус Эпштейна-Барр, группу ретровирусов («ретроидов»), вирусы краснухи, кори, JC- вирус. Инфекционные агенты могут, как непосредственно повреждать миелин и олигодендроциты, так и воздействовать по механизмам перекрестного реагирования и молекулярной мимикрии [1, 41, 54, 139, 146].

Также большое внимание исследователи уделяют и неинфекционным факторам, таким как ультрафиолетовое излучение, проживание на экологически неблагоприятных территориях, дефицит витамина D, курение, стресс [26, 28, 42, 88, 144].

Патогенез РС является крайне сложным, но аутоиммунная природа заболевания не вызывает сомнений. К наиболее вероятным антигенам при РС относят основной белок миелина, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, миелин-ассоциированный гликопротеин, белки теплового шока, белки ионных каналов [26, 65, 126, 145].

На первом этапе происходит активация периферических CD4+ Т-хелперов. Существует несколько вероятных механизмов данного процесса: участие суперантигена, двойственная экспрессия α/β Т-клеточных рецепторов, механизмы молекулярной мимикрии. Также стимулирующее влияние может оказывать избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-13, γ - интерферон, фактор некроза опухоли- α и др.) и белков теплового шока, обусловленная вероятной персистенцией инфекционного агента [33, 54, 115, 160]. Кроме того, в результате воздействия провоспалительных цитокинов, наблюдается характерный для аутоиммунных заболеваний феномен «расширения эпитопа». В ходе данного явления при иммунном ответе на одну из антигенных детерминант появляются клоны клеток, специфичные к другим детерминантам и даже другим антигенам, что приводит к расширению спектра аутоиммунных реакций [1, 77, 129, 174]. Активация CD4+Т-клеток происходит в условиях снижения супрессорной активности регуляторных Т-клеток, возможно генетически обусловленной [85, 140]. Параллельно нарушается В-клеточная толерантность, что приводит к продукции аутоантител к различным компонентам миелина и олигодендроглии. В настоящее время широко изучается роль данных антител не только в патогенезе РС, но и их значение в качестве диагностических маркеров для определения прогноза заболевания. Наибольший интерес представляют антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ), к основному белку миелина, к миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ), антитела к галактоцереброзиду и др. [26, 33, 44, 113, 121].

При исследовании антител к МОГ определяют их наличие (серопозитивность) и концентрацию в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Серопозитивными по антителам к МОГ в сыворотке крови по данным разных авторов являются от 13% до 38% пациентов с РС [121, 151]. Но концентрация антител к МОГ в сыворотке крови у пациентов с РС превышает показатели в группе контроля в большинстве имеющихся исследований. Также выявлены достоверные различия в концентрациях антител к МОГ на стадии

обострения и ремиссии процесса. Остается неясным антитела к каким эпитомам МОГ имеют наибольшую диагностическую ценность при РС: рассматриваются антитела к МОГ 27-38, МОГ 1-26, МОГ 15-40, МОГ 37-48 и МОГ 42-53 [39, 86, 162]. Антитела к МАГ широко используются как маркер периферической нейропатии, а также рассматривается их роль в патогенезе РС [44, 134].

Следующим этапом патологического процесса является нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера и проникновение аутореактивных Т-клеток в центральную нервную систему (ЦНС) с последующим формированием очага воспаления. Там одновременно текут процессы демиелинизации и ремиелинизации. Процесс демиелинизации реализуется, прежде всего, за счет воздействия аутореактивных антител. Существенное значение в разрушении миелина играет активация перекисного окисления липидов в результате выделения макрофагами и микроглией реактивных метаболитов кислорода и оксида азота. Исследователи отмечают участие и CD8⁺ Т-лимфоцитов в повреждении миелиновых оболочек через секрецию перфоринов. Все это приводит к ухудшению или блокированию нервной проводимости и развитию неврологических нарушений [26, 99, 118, 149, 152, 172].

Наиболее часто в начале РС наблюдается ремитирующее течение патологического процесса с чередованием обострений и ремиссий. Регресс симптомов в ходе ремиссии заболевания связан с угасанием воспалительной реакции, активизацией адаптивных механизмов (например, реорганизация натриевых каналов) и процессов ремиелинизации. Основными эффекторами ремиелинизации являются клетки-предшественники олигодендроцитов, которые синтезируют миелин, восстанавливая миелиновую оболочку, но репаративные процессы при РС протекают несовершенно: ремиелинизированные нервные волокна имеют меньшую толщину оболочки, более медленную скорость проведения импульса. Причина данных явлений связана с нарушением при РС созревания и дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов. Также отмечено влияние на

эффективность процессов ремиелинизации возраста, пола, генетических факторов [82, 101, 132, 161].

Уже на ранних стадиях заболевания начинаются непрерывные процессы нейродегенерации. В связи с потерей трофической поддержки миелина развивается хроническая метаболическая недостаточность, приводящая к разрушению аксонов. Кроме того, в результате демиелинизации нейрональные протеины становятся открытыми для иммунной системы, распознаются как аутоантигены, что приводит к образованию антинейрональных антител, играющих значительную роль в процессах нейродегенерации. Также непосредственно повреждающее действие на аксоны оказывают CD8+Т-лимфоциты, продукты перекисного окисления липидов [26, 81, 87, 92]. В качестве маркеров нейродегенерации при РС рассматриваются антитела к нейрофиламентам, антитела к ганглиозидам, уровень бета-амилоида, нейронспецифическая енолаза [8, 107, 113].

Таким образом, пусковым механизмом аутоиммунного процесса при РС является действие факторов внешней среды на фоне генетической предрасположенности организма. Повреждение структур нервной ткани развивается под действием Т-лимфоцитов и макрофагов, аутоантител, продуктов перекисного окисления липидов, а ремиелинизация протекает несовершенно в результате нарушения процессов созревания и дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов.

1.3 Этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) – группа распространенных органоспецифичных аутоиммунных процессов, возникающих в результате продукции антител к антигенам щитовидной железы, таким как тиреоглобулин, тиреопероксидаза, рецепторы к тиреотропину и другим. Распространенность повышенного уровня

антитиреоидных антител гораздо больше, чем аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, и с возрастом увеличивается [76, 128, 143, 173].

Ярославская область является одним из эндемичных по зобу регионов. По данным эпидемиологического исследования в Ярославской области различная патология ЩЖ была выявлена у 47% обследуемых: диффузное увеличение ЩЖ начальных степеней обнаружено у 28,5%, узлы ЩЖ - у 5,3%, аутоиммунный тиреоидит или повышение титра антитиреоидных антител – у 4%, смешанный зоб – у 7,7%, рак ЩЖ – у 0,2%. При оценке функциональных нарушений гипотиреоз или тенденция к снижению функции были выявлены у 33,08% пациентов, тиреотоксикоз или тенденция к повышению функции – у 9,13% человек. В результате проведенного обследования доля больных с гипотиреозом, имеющих АИТ, составила 56,3% [30]. Высокий процент гипотиреоза автор связывает с перенапряжением функциональных возможностей тиреоидных систем в условиях промышленного города [30]. Данное предположение подтверждается большим распространением функциональных нарушений в районах, прилегающих к крупным промышленным предприятиям [30].

Как и при РС, в ходе развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ экологические триггеры у генетически предрасположенной личности приводят к нарушению иммунной регуляции. В качестве факторов риска развития аутоиммунного поражения ЩЖ рассматриваются избыток или дефицит йода, курение, прием определенных препаратов (амиодарон, α -интерферон), бактериальные и вирусные триггеры (например, *Yersinia Enterocolitica*, вирус гепатита С), стресс, неблагоприятные экологические воздействия (например, полициклические ароматические углеводороды). Поражение щитовидной железы может происходить не только через стимуляцию иммунного ответа данными факторами, но и за счет их прямого токсического воздействия [6, 48, 67, 76, 93, 143, 164].

Генетическую предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний ЩЖ обуславливают гены HLA-DR3, а также HLA-DR5 с

развитием АИТ и болезни Грейвса. В дополнение к HLA-DR подтипам, рассматривают 2 группы генов, не относящихся к главному комплексу тканевой совместимости: иммунорегуляторные гены (CD40, CTLA-4, PTPN22, FOXP3 и CD25), тиреоидспецифические гены (TG и TSHR) [70, 89, 93, 164].

Механизмы первичной активации CD4⁺ Т-лимфоцитов до конца не ясны, наиболее доказанной считается роль молекулярной мимикрии в данном процессе. CD4⁺ Т-лимфоциты дифференцируются на две субпопуляции: Th1 и Th2 – клетки. Th1- клетки секретируют ИЛ-2, интерферон гамма и TNF- α , которые регулируют клеточный иммунный ответ и индукцию повреждения тканей. Th2 -лимфоциты, с другой стороны, продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10, а также оказывают помощь В-лимфоцитам для конкретного производства иммуноглобулина. Т-клетки и антитиреоидные антитела повреждают эпителиальные клетки фолликулов, вызывая их деструкцию [6, 70, 74, 83, 112].

Таким образом, РС и аутоиммунные заболевания ЩЖ являются органоспецифичными аутоиммунными процессами, развивающимися в результате взаимодействия генетических факторов с внешними триггерами. Доказана роль генов системы HLA в возникновении обоих заболеваний. Предполагается значимая роль вирусной инфекции в развитии как РС, так и аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Развитие данных аутоиммунных процессов обусловлено нарушением Т- и В-клеточной толерантности. Следовательно, в механизмах патогенеза РС и аутоиммунных заболеваний ЩЖ наблюдаются сходные моменты, поэтому вопрос сочетания данных процессов требует особого изучения.

1.4 Распространенность аутоиммунной патологии щитовидной железы у больных РС

Проблема распространенности и взаимовлияния аутоиммунной патологии ЩЖ и РС в настоящее время является достаточно актуальной. Ряд авторов описывают более высокую частоту встречаемости антитиреоидных антител у больных с РС [23, 40, 94, 136]. По результатам данных исследований

было описано более раннее начало и прогрессирующее течение демиелинизирующего процесса при наличии повышенного титра антитиреоидных антител. Но влияние аутоиммунного процесса к антигенам ЩЖ на выраженность неврологической симптоматики РС до конца не ясно (таблица 1.4.1).

Таблица 1.4.1.

Уровень антитиреоидных антител у больных рассеянным склерозом

Исследователи	Состав групп	Антитела к ТПО и ТГ	Клинические особенности
Иорполи С., Меусси Г., 1990 [94]	113 пациентов с РС, Контрольная группа -51 пациент.	16,8% пациентов с РС - повышение титра антител к ТПО и ТГ. Контрольная группа: 5,9% - повышение титра антител к ТПО и ТГ.	Установили связь тяжести неврологического дефицита и скорости прогрессирования РС с величиной титра антитиреоидных антител.
Annunziata P., Lore' F., 1999 [41]	129 пациентов с РС, Контрольная группа -152 пациента.	22% пациентов с РС – повышение титра антител к ТПО, 8% - антител к ТГ. Контрольная группа: 5% -повышение титра антител к ТПО, 3% - антител к ТГ.	Выявлена прямая корреляция повышенных титров антител с ранним началом РС.

Также в ряде крупных исследований был выполнен анализ распространенности различной патологии ЩЖ у пациентов, не получающих патогенетической терапии. Показатели заболеваемости значительно варьируют: АИТ диагностирован у 5,5% - 18,1% пациентов с РС, гипотиреоз (в том числе субклинический) выявлен у 3% - 14% пациентов с РС, болезнь Грейвса и гипертиреоз у 2-3% пациентов с РС (таблица 1.4.2) [23, 98, 104, 122, 135, 136, 137, 159]. При более детальном анализе была отмечена большая

распространенность аутоиммунного тиреоидита среди мужчин с РС, по сравнению с мужчинами контрольной группы. Заболеваемость же аутоиммунным тиреоидитом среди женщин сравниваемых групп была сходна [137]. В других исследованиях патология ЩЖ чаще диагностировалась у женщин с РС [23, 98]. У 91% пациентов с сочетанием АИТ и РС была диагностирована гипофункция ЩЖ [137]. Особенностей течения и неврологической симптоматики у больных РС с патологией ЩЖ выявлено не было [104, 136, 137]. По данным российского исследования отмечена слабая прямая корреляция частоты развития ультразвуковых изменений ЩЖ с балльной оценкой по шкале EDSS [23].

Развитие патологии ЩЖ также изучалось у пациенток с РС через 6 месяцев после родов. В Турции было проведено исследование с участием 46 беременных женщин с РС и 35 здоровых беременных женщин. Через 6 месяцев после родов повышение титра антитиреоидных антител наблюдалось у 35,3% женщин с РС и только 5,7% женщин в контрольной группе ($p=0,01$). Различий по развитию дисфункции ЩЖ в данных группах выявлено не было (3,4% и 2,9%) [96].

В таблице 1.4.2 приведены результаты наиболее крупных исследований патологии ЩЖ у больных РС, не получавших патогенетической терапии.

Таблица 1.4.2.

Распространенность различной патологии ЩЖ у больных РС, не получавших патогенетической терапии

Исследование	Состав групп	Нарушение функции ЩЖ	Антитела к ТПО и ТГ	Клинические особенности РС
Kiessling W.R., Pflughaupt K.W., Haubitz I., 1980 [104]	112 пациентов с РС, Контрольная группа - 175 пациентов.	Рост тироксина (Т4) на фоне снижения трийодтиронина (Т3), тиреотропного гормона (ТТГ)	Уровень антител не исследовался.	Сходные изменения тиреоидной функции при различных типах течения РС. Не выявлено связи со

		у пациентов с РС.		степенью инвалидизации.
Monzani F., Caraccio N., 1999 [135]	31 пациент с РС. Контрольная группа – нет	Гипотиреоз (субклинически): 5% пациентов.	АИТ: 16% пациентов.	Не изучалось
Niederwieser G., Buchinger W., Bonelli R.M., 2003 [137]	353 пациента с РС: 230 пациентов - ремитирующее течение, 123 пациента - вторично-прогредиентное течение. Контрольная группа - 308 пациентов	Вся патология ЩЖ: 44,5% пациентов с РС, 35% пациентов контрольной группы. Гипотиреоз: 3% пациентов с РС, 1% пациентов в контрольной группе.	АИТ: 18,1% пациентов с РС, 11,1% пациентов в контрольной группе.	АИТ более распространен у мужчин с РС, гипотиреоз у больных РС протекал тяжелее, чем в контрольной группе. Связи типа течения РС с распространенностью патологии ЩЖ не выявлено.
Sloka J.S., Phillips P.W., 2005 [159]	493 пациента с РС. Контрольная группа - 532 пациента	Гипертиреоз (вследствие болезни Грейвса): 3,1% пациентов с РС, 0,4% пациентов в контрольной группе.	АИТ: 5,5% пациентов с РС, 2,2% пациентов в контрольной группе	Не анализировались
Munteis E., Cano J., 2007 [136]	93 пациента с РС, Контрольная группа - 401 пациент.	Гипотиреоз (субклинически): 6,45% пациентов с РС, 2,24% пациентов в контрольной группе.	Повышение титра анти тиреоидных антител: 11,8% пациентов с РС, 2,5% пациентов в контрольной группе.	Различий в баллах по шкале EDSS не выявлено.

Петрова Л.В., Бойко А.Н., 2011 [23]	50 пациентов с РС, контрольной группы без РС не было	Гипотиреоз: 14% пациентов с РС, Гипертиреоз: 2% пациентов с РС.	АТ к ТПО: 8% пациентов с РС.	Патология ЩЖ выявлена преимущественно у женщин.
Marrie R.A., 2012 [122]	325 пациентов с РС Контрольная группа: 1522 пациентов	Нет данных	АИТ: 9,51%, Контрольная группа: 8,58%	В возрастной группе с 20 до 60 лет заболеваемость АИТ преобладает у пациентов с РС, после 60 лет выше заболеваемость в контрольной группе.

По результатам ряда эпидемиологических исследований выявлена более высокая распространенность различных аутоиммунных заболеваний не только у пациентов с РС, но и у их родственников первой линии родства. Частота встречаемости АИТ и болезни Грейвса в семьях больных РС была выше, чем в контрольной группе [49, 69, 73, 90, 91, 114, 138, 150]. При наличии в одной семье нескольких больных РС заболеваемость аутоиммунной патологией ЩЖ нарастала [49].

1.5 Изменения в нервной и иммунной системах в условиях дисфункции щитовидной железы

В настоящее время остается открытым вопрос об особенностях течения РС при наличии аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Гормоны ЩЖ являются важными регуляторами биологических процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и поддержание метаболического баланса клеток, а дефицит их отрицательно влияет на состояние нервной ткани [6, 37].

1.5.1 Влияние гормонов щитовидной железы на структуры нервной системы

Гормоны ЩЖ играют значительную роль в ***развитии и функционировании*** структур нервной системы. Тиреоидные гормоны способствуют развитию коры больших полушарий и мозжечка у плода, стимулируют рост нейронов переднего мозга, аксонов, дендритов, их миелинизацию [37, 158]. При возникновении дефицита трийодтиронина отмечены нарушения в формировании внеклеточного матрикса, что приводит к расстройствам нейрональной миграции клеток в процессе развития мозга [123].

В ходе экспериментов *in vitro* установлено влияние гормонов ЩЖ на процессы дифференцировки и созревания различных подтипов олигодендроцитов и астроцитов [38, 59, 66, 116]. Реализация данных эффектов осуществляется через ядерные рецепторы к трийодтиронину. В высоких концентрациях они представлены в нейронах миндалевидного тела и гиппокампа, а также коре головного мозга, в меньшей степени в стволе и мозжечке [133]. Отмечено сокращение количества зрелых олигодендроцитов и астроцитов в белом веществе мозга животных с экспериментальным гипотиреозом [124, 155].

Ряд исследователей рассматривают процесс миелинизации, как Т3-опосредованную активацию глии [59, 75, 168]. Трийодтиронин регулирует не только дифференцировку олигодендроцитов, но и синтез миелина через ядерные рецепторы к тиреоидным гормонам. При гипофункции ЩЖ тормозится экспрессия генов, кодирующих синтез структурных белков миелина: основного белка миелина, протеолипидного белка, миелин-ассоциированного гликопротеина, что приводит к снижению продукции миелина и числа миелинизированных аксонов [46, 84, 171]. Период чувствительности этих генов к дефициту гормонов ЩЖ приходится на период с конца первой недели до конца первого месяца жизни крысы.

В качестве одного из механизмов патологического процесса при РС рассматривается возникновение неспособности клеток-предшественников

олигодендроцитов превращаться в миелинизирующие олигодендроциты [119]. Установлено активирующее влияние тиреоидных гормонов на процессы дифференцировки олигодендроцитов и на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [52, 68]. При моделировании РС на крысах Wistar описано ускорение процессов ремиелинизации на фоне интраназального введения трийодтиронина [64, 157]. Кроме того, гормоны ЩЖ при введении в острую фазу экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита повышают экспрессию рецепторов фактора роста тромбоцитов, восстанавливают нормальный уровень матричной РНК основного белка миелина и самого белка, ускоряют построение миелиновых оболочек, обладают миелино- и аксонопротективными свойствами. Данные эффекты тиреоидных гормонов реализуются за счет активации экспрессии генов, ответственных за синтез миелина, а также стимулирования синтеза факторов роста нервов [51, 64, 68, 80].

Таким образом, гормоны ЩЖ контролируют процессы миелинизации не только в период внутриутробного развития, но и во взрослом организме. На животной модели РС выявлено также активирующее влияние тиреоидных гормонов на процессы дифференцировки олигодендроцитов, а также их миелино- и аксонопротективные свойства.

Тиреоидные гормоны влияют и на многие *биохимические процессы* в нервной системе. В ряде исследований установлено, что потребление кислорода и глюкозы, а также интенсивность церебральной гемодинамики коррелирует с уровнем гормонов ЩЖ в крови взрослых животных. При гипофункции ЩЖ мозговой кровоток снижается на величину до 38% от нормы, и возрастает до 2-х раз сопротивление кровотоку в сосудах мозга [37, 60, 95]. Тиреоидные гормоны влияют на активность ряда ферментов дыхательной цепи, регулируя энергообразование в клетках нервной ткани, и осуществляют контроль белкового обмена [37, 127]. В условиях гипотиреозидизма тормозятся процессы белкового синтеза за счет снижения активности аспаратаминотрансферазы, галактозилтрансферазы, трансферазы

аминомасляной кислоты, цереброзидсульфотрансферазы, инозитолфосфатазы, тиаминпирофосфатазы. При гипотиреозе снижается поглощение нейронами и астроцитами аминокислот [37, 43, 62, 100].

В условиях гипертиреоза наблюдается повышение активности Na^+K АТФазы, что приводит к росту концентрации внеклеточного K^+ и повышению уровня ионов Na^+ внутри клетки. Данные изменения снижают порог возбудимости нервных клеток и, предположительно, являются одной из причин общей возбудимости тканей при гиперфункции ЩЖ [37, 117].

Изменение состояния симпатoadреналовой системы является одним из определяющих факторов влияния уровня тиреоидных гормонов на функции мозга. В условиях гипертиреоза в клетках коры головного мозга снижается уровень норадреналина, дофамина, норметанефрина [37, 120, 156]. Одновременно изменяется реакция серотонинергических и норадренергических рецепторных систем мозга. Введение животным Т3 увеличивало концентрацию бета-адренергических и серотонинергических рецепторов в коре головного мозга и гиппокампе [125, 153].

Установлено, что в условиях первичного гипотиреоза формируется дисбаланс оксидантно-антиоксидантной и липидтранспортной систем. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления возрастает, что приводит к накоплению прооксидантов (диеновых конъюгат, малонового диальдегида). При этом развивается истощение антиоксидантной системы за счет снижения глутатиона, витаминов Е, С. Нарушение работы липидтранспортных систем связано с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сочетании с дефицитом холестерина липопротеинов высокой плотности. Данные метаболические нарушения нарастают прямо пропорционально тяжести неврологических осложнений первичного гипотиреоза, что говорит об их значительной роли в патогенезе поражения нервной системы [31, 100, 170].

Таким образом, дисбаланс обменных процессов на фоне дисфункции щитовидной железы оказывает значительное влияние на состояние нервной ткани.

1.5.2 Синдромы гипо- и гипертиреоза, их неврологические проявления

Гипотиреоз - клинический синдром, вызванный недостатком гормонов ЩЖ в организме или снижением их биологических эффектов в тканях. На основе патогенетических механизмов выделяют первичный, вторичный, третичный и периферический гипотиреоз. Первичный гипотиреоз развивается вследствие уменьшения объема функционирующей ткани железы. Основными причинами данного процесса являются хронический аутоиммунный тиреоидит и оперативное вмешательство. Вторичный гипотиреоз возникает при деструктивных изменениях клеток гипофиза, продуцирующих тиреотропный гормон, чаще вследствие опухолей гипофиза и сосудистых нарушений. При повреждении гипоталамуса нарушается продукция тиреотропин-рилизинг-гормона и развивается третичный гипотиреоз. Периферический гипотиреоз возникает при снижении чувствительности органов и тканей к тироксину и трийодтиронину и встречается крайне редко [6, 29, 32].

Гипертиреозом называют клинический синдром, обусловленный повышением содержания тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Наиболее часто данный синдром проявляется при диффузном токсическом зобе (болезнь Грейвса), а также в гипертиреоидную фазу аутоиммунного тиреоидита, при подостром тиреоидите, послеродовом тиреоидите [6, 29].

В зависимости от тяжести дисфункции ЩЖ выделяют субклинический и манифестный гипо- и гипертиреоз. Состояние, характеризующееся небольшим повышением ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов, называют субклиническим гипотиреозом. Для субклинического гипертиреоза характерно снижение ТТГ, также при сохранении значений тиреоидных гормонов в пределах нормы. При манифестном гипотиреозе наблюдается сочетание повышения концентрации ТТГ выше 10 мМЕ/л и снижение свободного Т3, Т4.

Манифестный гипертиреоз проявляется снижением уровня ТТГ в сочетании с высокими значениями свободного Т₃, Т₄. При манифестных гипо- и гипертиреозе наблюдаются выраженные клинические изменения [6, 13, 32].

Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке также может существенно изменяться при многих нетиреоидных соматических заболеваниях. Данный феномен называют «Синдромом псевдодисфункции ЩЖ». Развитие его связывают с нарушениями дейодирования тироксина в печени, увеличением или уменьшением связывания гормонов щитовидной железы с белками плазмы, нарушением секреции ТТГ. Перечень заболеваний, приводящих к данному синдрому, достаточно широк: ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, терминальные стадии хронической почечной недостаточности, физические травмы, психические стрессы, сепсис и другие. Тяжесть основного заболевания, как правило, коррелирует со степенью отклонения уровня тиреоидных гормонов [4, 32].

Развитие дистиреоза приводит к различным **неврологическим и психическим расстройствам**. Как при гипотиреозе, так и при гипертиреозе, у пациентов развиваются астения, неврозоподобный синдром, нарушения сна. Уже на этапе субклинического гипотиреоза наблюдаются симптомы депрессии, мало чувствительной к антидепрессантам. При тиреотоксикозе возникают панические атаки, различные фобии [13, 22, 24, 29].

В условиях гипотиреоза возникают снижение памяти, внимания, трудности в понимании сложных вопросов, замедляется скорость мыслительных процессов. Данные нарушения возрастают при утяжелении гипотиреоза. Снижение внимания и памяти, забывчивость, рассеянность наблюдаются и при гипертиреозе [10, 13, 29, 71].

При гипофункции ЩЖ у 80% пациентов диагностируются вестибуло-мозжечковые нарушения: головокружение, нистагм, нестабильность в позе Ромберга, интенция при выполнении координационных проб. Частым симптомом является ограничение объема движения глазных яблок. У 40% больных отмечается легкий псевдобульбарный синдром [10, 13, 22].

Поражение пирамидных путей у пациентов с гипотиреозом проявляется повышением глубоких рефлексов, патологическими кистевыми знаками, анизорефлексией, изменениями тонуса. Степень тяжести неврологических нарушений не имеет четкой связи с выраженностью гормональных отклонений [10, 13, 25, 29].

На фоне гипертиреоза также описывают пирамидные, вестибулярно-мозжечковые синдромы, различные гиперкинезы, нарушения тонуса, псевдобульбарные нарушения. Предположительной причиной данной неврологической симптоматики считают микроэмболию сосудов мозга в результате нарушений ритма сердца при тиреотоксикозе [13, 29].

У пациентов с гипофункцией ЩЖ широко распространены вегетативные нарушения. Наиболее часто наблюдаются сухость кожи, сухость и ломкость волос, снижение секреции сальных и потовых желез, ломкость ногтей, артериальная гипотензия, брадикардия [6, 7, 10].

В состоянии гипотиреоза нарушаются функции не только центральной, но и периферической нервной системы. Наиболее частыми осложнениями гипотиреоза являются гипотиреозная сенсомоторная полиневропатия, туннельные невропатии. Рассматривается также роль антител к тиреоглобулину в развитии тяжелых форм полиневропатии [6, 13, 29].

При дефиците тиреоидных гормонов развивается гипотиреозная миопатия. Также поражение мышечной ткани может проявляться крампи и миалгией, возникает невыраженный миотонический феномен, миастеноподобный синдром [10, 13, 29].

Таким образом, в условиях гормонального дисбаланса развиваются нейропсихологические нарушения, органическая неврологическая симптоматика, вегетативные нарушения, страдает периферическая нервная система. Данные изменения могут утяжелять неврологический дефицит при РС, повышать степень инвалидизации пациентов.

1.5.3 Влияние тиреоидных гормонов на иммунный ответ

Гормоны ЩЖ имеют большое значение для поддержания иммунного гомеостаза. Их воздействие на иммунную систему реализуется через лимфоцитарные рецепторы к тиреотропному и тиреоидным гормонам [63, 106]. В ходе экспериментальных исследований у животных на фоне гипотиреоза наблюдали инволюцию селезенки и лимфатических узлов, угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета [63, 105, 142]. Отмечено угнетение клеточного иммунитета и у пациентов с гипотиреозом, с последующей нормализацией показателей на фоне гормонозаместительной терапии [154]. С другой стороны, в литературе встречаются противоречивые данные как об усиливающем, так и о супрессивном влиянии экспериментального гипертиреоза на титры антител, а также активацию лимфоидной пролиферации [63, 78, 105]. Кроме того, гормоны ЩЖ участвуют в регуляции первичного и вторичного лимфопозса [78]. В условиях гипертиреоза выработка ИЛ-2 и интерферона гамма в ответ на антигенную стимуляцию возрастает, а при гипотиреозе снижается. Также в эксперименте установлено влияние тиреоидных гормонов на реактивность лимфоцитов против любых иммунных стимулов [106].

Таким образом, в условиях дисфункции ЩЖ развивается иммунный дисбаланс, который может влиять на развитие аутоиммунного процесса при РС.

1.6 Влияние патогенетической терапии РС на развитие патологии ЩЖ

В настоящее время для специфического лечения РС используются следующие группы препаратов:

-первая линия: β -интерферон – 1a (ребиф), низкодозный β -интерферон – 1a (авонекс, синновекс), β -интерферон – 1b (бетаферон, ронбетал, экставия и другие), глатирамера ацетат (ГА или копаксон), терифлуномид (абаджио), диметилфумарат (текфидера).

-вторая линия: митоксантрон (онкотрон, новатрон), натализумаб (тизабри), финголимод (гиления)

-третья линия: методы, находящиеся на различных стадиях клинических исследований (в том числе алемтузумаб) [3, 26].

Развитие тиреоидной дисфункции и аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы является распространенным побочным эффектом терапии α -интерфероном вирусных гепатитов и опухолей [131, 163]. Но в течение последних двадцати лет широко рассматривается вопрос о влиянии и β -интерферонов на щитовидную железу у пациентов с РС. В таблице 1.6.1 приведены данные наиболее крупных исследований развития патологии ЩЖ на фоне терапии β -интерфероном – 1а.

Таблица 1.6.1.

Развитие патологии ЩЖ у пациентов с РС на фоне лечения β -интерфероном – 1а

Исследование	Количество пациентов, длительность терапии	Гипотиреоз	Гипертиреоз	Антитела к ТПО и/или к ТГ
Kreisler A., de Seze J. 2003 [109]	700 пациентов (общее число), 1 год	0,3% пациентов, (50% – гормонозаместительная терапия)	?	?
Caraccio N., Dardano A., 2005 [53]	57 пациентов, курс лечения, 84 месяца.	20% пациентов, (100% - субклинический - 55% - транзиторный, отмены интерферонотерапии не потребовалось).	0,5% пациентов	20,8% пациентов
Петрова Л.В., Бойко А.Н., 2011 [23]	13 пациентов, 1 год	0	0	0

По результатам большинства исследований установлено, что β -интерферон – 1a не оказывает существенного влияния на состояние ЩЖ. При подъеме уровня ТТГ необходимо проведение повторного анализа, так как чаще всего данные изменения являются транзиторными.

В таблице 1.6.2 проанализированы результаты исследований влияния β -интерферона – 1b на развитие патологии ЩЖ.

Таблица 1.6.2.

Развитие патологии ЩЖ у пациентов с РС на фоне лечения β -интерфероном – 1b

Исследования	Количество пациентов, длительность терапии	Гипотиреоз	Гипертиреоз	Антитела к ТПО и/или к ТТГ
Monzani F., Garaccio N., 1999 [135]	31 пациент, 12 месяцев	25% пациентов, (88% - субклинический)	10% пациентов	19% пациентов
Durelli L., Ferrero V., 2001 [72]	156 пациентов, 12 месяцев	8,3% пациентов - транзиторная тиреоидная дисфункция		4,5% пациентов (33% - транзиторный)
Verdun E, Isoardo G, 2002 [169]	156 пациентов, 12 месяцев.	-	-	7,2% пациентов
Kreisler A., de Seze J. 2003 [109]	700 пациентов, 12 месяцев	?	0,7% пациентов, (60% -отмена препарата, 40% - транзиторный)	?
Caraccio N., Dardano A., 2005 [53]	49 пациентов, 84 месяца	19% пациентов, (88% - субклинический, 33%- транзиторный)	4,9% пациентов, (80% - субклинически, 100% транзиторный)	25% пациентов

Петрова Л.В., Бойко А.Н., 2011 [23]	27 пациентов, 1 год.	14,8% пациентов, 100% субклиническ ий	7,4% пациентов, (50% пациентов отмена препарата)	0
---	----------------------------	---	---	---

Процент возникновения дисфункции ЩЖ и аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ на фоне терапии β -интерферон – 1b колебался в диапазоне от 5-25% пациентов с РС. Данные изменения наблюдались, преимущественно, в течение первого года лечения, носили субклинический и/или транзиторный характер. Наиболее предрасположенными к развитию дисфункции ЩЖ являлись женщины, уже имеющие в анамнезе заболевания ЩЖ [23, 53, 72, 135, 169].

Отечественные ученые провели анализ развития патологии ЩЖ на фоне лечения глатирамера ацетатом. Было проведено сравнение 36 пациентов с РС, получающих глатирамера ацетат, и 52 больных РС, не получавших иммуномодулирующей терапии. Достоверных различий по распространенности различной патологии ЩЖ у пациентов сравниваемых групп выявлено не было. При наблюдении в течение года пациентов, получающих глатирамера ацетат, только у 1 пациента наблюдалось развитие гипертиреоза в сочетании с повышением титра антитиреоидных антител. Отмены препарата в данном случае не потребовалось [23].

Высокая частота встречаемости поражения ЩЖ описывается на фоне терапии препаратом алемтузумаб. Процент аутоиммунных заболеваний ЩЖ колеблется в диапазоне от 15 до 23%, структура данной патологии детально не анализировалась (таблица 1.6.3), вопрос об эффективности алемтузумаба при лечении РС на фоне патологии ЩЖ не изучался.

Таблица 1.6.3.

**Распространенность патологии ЩЖ у пациентов с РС, получающих
алемтузумаб**

Исследование	Количество больных	Аутоиммунные заболевания ЩЖ
Coles AJ, Compston DA, 2008 [57]	223 пациента с РС, 36 месяцев	22,7%
Cosburn M., Pace A.A., 2011 [61]	248 пациентов с РС, 34,3 месяца	15,7%
Cohen JA, Coles AJ, 2012 [55]	376 пациентов с РС, 24 месяца	18%
Coles AJ, Twyman CL, 2012 [58]	426 пациентов с РС,	17%

1.7 Заключение

По результатам ряда эпидемиологических исследований выявлена большая распространенность различных аутоиммунных заболеваний среди больных РС, чем в контрольных группах, однако причины данных сочетаний до конца не изучены. Рассматривается гипотеза о существовании единых механизмов аутоиммунной реактивности, обуславливающих развитие у одного индивидуума двух и более аутоиммунных заболеваний.

Наиболее распространенными у пациентов с РС являются аутоиммунные заболевания ЩЖ. В частности, у больных РС чаще, чем в группе сравнения, диагностируются гипотиреоз и повышение антитиреоидных антител, но показатели частоты встречаемости данных заболеваний значительно варьируют. Детальный анализ связи данной патологии с типом течения РС не проводился. Только в некоторых исследованиях проводилось сопоставление тяжести неврологического дефицита по шкале инвалидизации EDSS у больных РС, имеющих различные заболевания ЩЖ, с результатами обследования пациентов с РС без патологии ЩЖ, но достоверных различий выявлено не было.

Особенности неврологических, нейропсихологических, вегетативных нарушений у пациентов с РС в условиях дисфункции ЦЖ или аутоиммунного процесса к антигенам ЦЖ подробно не изучались.

В литературе описывается ряд механизмов воздействия гормональных нарушений на процессы демиелинизации и ремиелинизации, метаболизм в нервных клетках, свободнорадикальное окисление, а также на изменения течения иммунных реакций. Дополнительным путем к пониманию особенностей больных РС с различной патологией ЦЖ может являться анализ уровней антител к различным компонентам миелина и маркеров нейродегенерации у таких пациентов.

Также представляет интерес влияние коррекции гормональных нарушений на характер течения, особенности неврологической симптоматики, нейропсихологические и вегетативные нарушения при РС. Данные наблюдения позволили бы понять, на какие компоненты клинической картины РС наиболее сильно воздействует гормональный дисбаланс.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных больных

Научно-исследовательская работа выполнена на кафедре нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО Минздрава РФ ЯГМУ (зав. кафедрой - профессор, д.м.н. Н.Н. Спирин), расположенной на базе ГУЗ ЯО клинической больницы №8. Протокол обследования больных одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава РФ, протокол № 3 от «20» октября 2011 года.

В настоящей работе представлены результаты обследования 112 пациентов с ремиттирующим РС (92 женщины, 20 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет ($37,6 \pm 9,73$). Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, достоверный ремиттирующий рассеянный склероз, установленный по критериям W.I. McDonald, 2005 года [148], в стадии клинической ремиссии, отсутствие глюкокортикостероидной терапии в течение месяца до обследования, подписанное информированное согласие.

На первом этапе работы, для оценки распространенности заболеваний ШЖ среди пациентов с РС, методом случайной выборки были набраны 93 пациента с ремиттирующим РС. Данные пациенты осматривались во время работы комиссии по назначению препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, работающей на базе ГУЗ ЯО «Клинической больницы №8», г. Ярославля. Среди пациентов было 76 женщин и 17 мужчин. Медиана возраста больных данной выборки составила 36 лет [29; 44]. Балл по шкале инвалидизации EDSS был равен 3 балла [3; 4].

Критериями исключения из исследования являлись стадия обострения РС; вторично-прогредиентное и первично-прогредиентное течение РС; период беременности и лактации; глюкокортикостероидная терапия менее чем за месяц до обследования; онкологические заболевания; патологии глаза (увеит, ирит, иридоциклит, ангиит сосудов сетчатки и прочие); любые психические

заболевания, включая суицидальные мысли в анамнезе; наркомания, алкоголизм; серьезная сопутствующая соматическая патология: а) заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия в стадии декомпенсации, застойная сердечная недостаточность); б) острые воспалительные заболевания внутренних органов (гепатит, острый холецистит, острый и хронический пиелонефрит); в) другие острые или хронические заболевания в стадии декомпенсации, которые потенциально могут оказывать влияние на пациента в период исследования, общий прогноз, а также на результаты лабораторных и инструментальных исследований; любое состояние, которое может помешать проведению магнитно-резонансной томографии, включая избыточную массу тела, технически препятствующую проведению исследования.

На втором этапе работы, для углубленного изучения различий между больными РС с различной патологией ЩЖ, в исследование были дополнительно включены пациенты с повышенным титром антитиреоидных антител и эутиреозом, с гипотиреозом, с узлами ЩЖ, гипертиреозом, отобранные из Регистра больных РС Ярославской области (рис. 2.1.1).

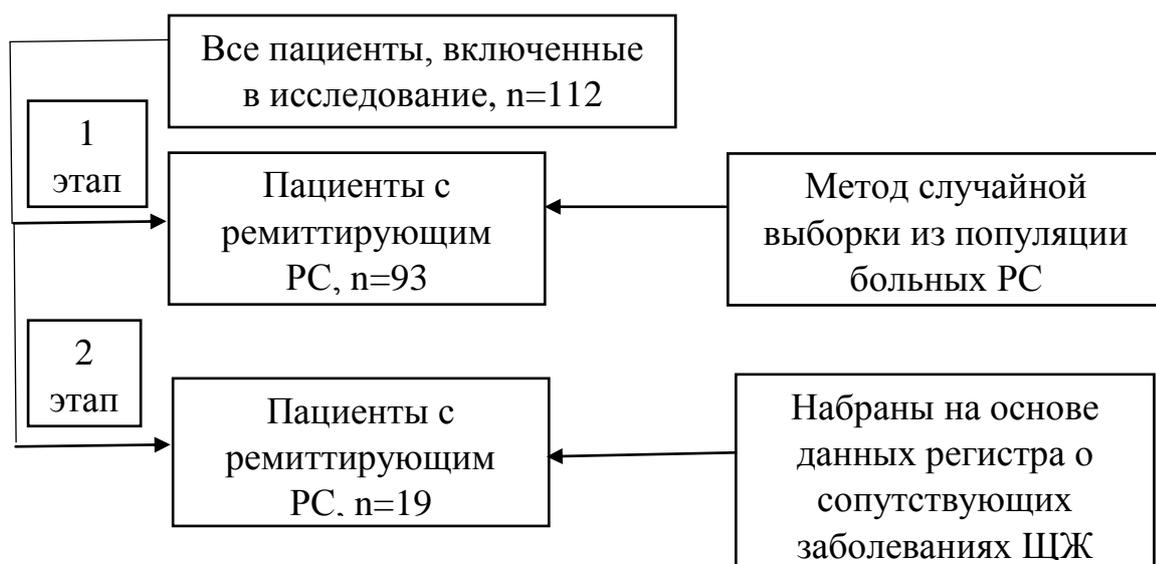


Рисунок 2.1.1. Этапы включения пациентов в исследование

Для проведения дальнейшего исследования были выделены группы

пациентов с наиболее распространенной в данной выборке патологией ЩЖ. В отдельные группы были выделены: 1. Пациенты, имеющие по данным анализов на момент обследования гипofункцию ЩЖ, 2. Больные с повышенным титром антитиреоидных антител, не имеющие на момент включения в исследование функциональных нарушений, 3. Пациенты с узлами ЩЖ без дисфункции и повышенного титра антител к ТПО и ТГ. Группу сравнения составили больные РС без патологии ЩЖ.

В результате двух этапов обследования в группу пациентов с ремиттирующим РС и гипотиреозом вошли 17 пациентов (16 женщин и 1 мужчина), медиана возраста составила 41 года [35; 47]. У 16 пациентов (94%) был диагностирован субклинический гипотиреоз: 7 пациентов (41%) имели стойкий субклинический гипотиреоз, у 9 пациентов (53%) он носил транзиторный характер. Только 1 пациент (6%) данной группы имел манифестный гипотиреоз. Повышение титра антитиреоидных антител было выявлено у 6 пациентов (35%) в этой группе, в том числе у больного с манифестным гипотиреозом и двух пациентов с транзиторным повышением ТТГ. У 2 пациентов (11%) субклинический гипотиреоз развился после операции на щитовидной железе. Обоим пациентам была выполнена операция по удалению коллоидных узлов, до дебюта РС, более чем за 10 лет до включения в исследование.

Группа с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ состояла из 29 пациентов с ремиттирующим РС: 24 женщин и 5 мужчин. Медиана возраста пациентов данной группы равнялась 34 года [27; 43]. У 13 пациентов (45%) данной группы были повышены только антитела к ТПО, у одного пациента антитела к ТГ, 15 пациентов (52%) имели сочетание повышения антител к ТПО и ТГ. 6 пациентов (21%) данной группы на момент обследования находились на гормонозаместительной терапии левотироксином натрия.

Группа пациентов с узловой трансформацией ЩЖ состояла из 19 пациентов (17 женщин и 2 мужчин) с ремиттирующим РС, имеющих узлы ЩЖ без признаков дистиреоза или аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ. У

3 пациентов с узлами от 10 мм и более в диаметре была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия и выявлены коллоидные узлы. Медиана возраста пациентов данной группы составила 44 года [35; 51].

В группу сравнения вошли 28 пациентов с ремиттирующим РС (23 женщины, 5 мужчин), у которых результаты лабораторных исследований находились в пределах референсных значений, а также не было выявлено отклонений от нормы по данным ультразвукового исследования ЩЖ. Возраст пациентов в среднем был равен 34 года [27,5; 39,5].

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по гендерному соотношению. При сопоставлении возраста пациенты с гипофункцией ЩЖ, а также с узловой трансформацией были старше, чем в группе сравнения. Достоверно позже у пациентов данных групп были отмечены и первые симптомы демиелинизирующего процесса. В рассматриваемых группах была сопоставимая с группой сравнения продолжительность РС (таблица 3.2.1). корреляции возраста пациентов данных групп с баллами EDSS выявлено не было.

Пациенты всех сформированных групп были сопоставимы по получаемой патогенетической терапии. Доля больных, не получающих препараты, изменяющие течение РС, в сравниваемых группах была практически сходной (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1.

Распределение пациентов сравниваемых групп по получаемой патогенетической терапии

Исследуемые группы	β-интерферон-1a	β-интерферон-1b	Глатирамера ацетат	Без терапии
Группа без патологии ЩЖ, n=28	5 (18%)	6 (21%)	9 (32%)	8 (29%)
Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ,	7 (24%)	8 (28%)	8 (28%)	6 (20%)

n=29				
Группа пациентов с гипофункцией ЦЖ, n=17	7 (40%)	4 (24%)	4 (24%)	2 (12%)
Группа пациентов с узлообразованием, n=19	2 (10%)	6 (32%)	5 (26%)	6 (32%)

2.2 Методы исследования

Всем участникам исследования проводилось стандартное клиническое обследование: оценка жалоб, сбор анамнеза болезни и анамнеза жизни, неврологическое обследование. При наличии патологии ЦЖ в анамнезе проводилась оценка имеющейся медицинской документации. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита использовались шкалы J.F. Kurtzke [111]: шкала повреждения функциональных систем (FS), шкала тяжести состояния больных EDSS. Скорость прогрессирования демиелинизирующего процесса рассчитывалась по отношению количества баллов EDSS к длительности заболевания в годах [20]. Дополнительно оценивалась выраженность псевдобульбарного синдрома и глазодвигательных нарушений с использованием специально разработанных четырехбалльных шкал (0-нет признака. 3 балла- резко выраженный признак) (приложение 2.1, 2.2). Для диагностики тяжести полиневритического синдрома применялась шкала оценки клинической выраженности полинейропатии В.А. Булановой [5] (приложение 2.3).

При оценке состояния вегетативной нервной системы использовались шкалы А.М. Вейна [7]: «Вопросник для выявления признаков вегетативных нарушений», заполняемый пациентами, и «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» для врачей. Каждому вопросу в данных шкалах присваивался определенный балл. Затем баллы суммировались: о наличии вегетативных нарушений свидетельствовал результат по «Вопроснику» для пациентов, превышающий 15 баллов, и более 25 баллов по «Схеме» для врачей. Также на основе данных шкал был проведен анализ

частоты встречаемости отдельных вегетативных синдромов: кардиоваскулярного, гипервентиляционного, нарушений желудочно-кишечного тракта, нарушений потоотделения, обмороков, цефалгического синдрома.

Всем пациентам было проведено нейропсихологическое тестирование: определялась выраженность астении, тревожности, депрессии с использованием специализированных шкал: шкала астении Л.Д. Малковой (в модификации Т.Г. Чертовой) [21], шкала оценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина [34], шкала депрессии А.Т. Бека [45].

Шкала астении, созданная Л.Д. Малковой и адаптированная Т.Г. Чертовой [21], использовалась для выявления и определения степени тяжести астенизации. Она представляет собой 30 утверждений для характеристики астенического состояния. Баллы за каждый ответ начисляются следующим образом: нет, неверно – 1 балл; пожалуй, так – 2 балла; верно – 3 балла; совершенно верно – 4 балла. Результаты теста интерпретировались следующим образом: от 30 до 50 баллов – «отсутствие астении», от 51 до 75 баллов – «слабая астения», от 76 до 100 баллов – «умеренная астения», от 101 до 120 баллов – «выраженная астения».

Шкала реактивной (ситуативной) и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина [34] включала две подшкалы: подшкала для оценки ситуационной тревожности отражала состояние пациента в данный момент, подшкала для оценки личностной тревожности определяла тревожность как черту характера. Результаты оценивались в градациях: до 30 баллов – низкая, от 31 до 45 баллов – средняя, от 46 баллов и более – высокая тревожность.

Уровень депрессии определялся с использованием шкалы депрессии А.Т. Бека [45]. Она состоит из 21 категории симптомов и жалоб. В каждую категорию входят 4-5 утверждений, отражающих симптомы депрессии. Каждому пункту категории присваивалось от 0 до 3 баллов в направлении утяжеления симптомов, затем результаты суммировались. Итоговый балл от 0 до 9 свидетельствовал об отсутствии депрессивных симптомов, от 10 до 15

баллов соответствовал легкой депрессии (субдепрессии), от 16 до 19 баллов — умеренной депрессии, от 20 до 29 баллов — выраженной депрессии (средней тяжести), от 30 до 63 баллов — тяжелой депрессии.

При оценке когнитивных нарушений анализировались изменения памяти (субтест памяти из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра, [9]), логического мышления (субтест на простые аналогии из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра, [9]), устойчивость внимания и динамика работоспособности (таблицы Шульте, [17]). Субтест памяти (приложение 2.4) использовался для исследования способности к запоминанию, сохранению информации, логическому, осмысленному ее воспроизведению. Пациент в течение трех минут запоминал предложенные 20 слов, затем он должен был вписать по памяти данные слова в специальную таблицу, на это выделялось 6 минут. С помощью субтеста на простые аналогии (приложение 2.5) была оценена способность к комбинированию, подвижность и непостоянство мышления, понимание отношений между объектами, обстоятельность мышления. В ходе этого теста обследуемый в течение 7 минут подбирал пару к слову по представленному образцу. Оба субтеста оценивались по количеству допущенных ошибок.

При выполнении теста «Таблицы Шульте» испытуемому поочередно выдавались пять таблиц, в которых в произвольном порядке были внесены числа от 1 до 25. Больной должен был последовательно показывать и называть числа в порядке их возрастания во всех предложенных таблицах. Время, затраченное на каждую из таблиц, фиксировалось, рассчитывалось среднее арифметическое, которое отражало эффективность работы пациента. Уровень психической устойчивости вычислялся по отношению времени, потраченного на выполнение четвертой таблицы, к показателю эффективности работы. Степень вработываемости равнялась отношению времени первой таблицы к значению эффективности работы [17].

Побочные эффекты препаратов, изменяющих течение РС, диагностировались при помощи специализированного опросника [15]

(приложение 2.6). Тяжесть большинства побочных эффектов оценивалась с помощью четырехбалльных шкал: 0 баллов - отсутствие -, 1 балл - легкие, 2 балла – умеренные, 3 балла - выраженные проявления. Сила боли при инъекции и болезненности при пальпации измерялась по шкале боли Лайкерта [166]. Выраженность гриппоподобного синдрома определялась как сумма баллов по пунктам: повышение температуры, ощущение озноба, боли в суставах, боли в мышцах, потливость, сонливость, усталость, утомляемость, выраженность головной боли (максимум – 27 баллов) [15].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась на МР-сканере Siemens Essenza с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование выполнялось по единому протоколу с получением аксиальных, сагиттальных, фронтальных срезов в режимах T1, T2, FLAIR. 67 больным было выполнено МРТ с контрастным усилением Магневистом в стандартной дозировке. Количество и объем очагов рассчитывались на T1 и T2 сериях томограмм с толщиной среза 5 мм. Для вычисления количества и объема очагов демиелинизации применялась программа Radiant DICOM Viewer 1.9.16 (64-bit). Проводилось выделение контуров очагов на каждом срезе с помощью курсора, затем программа вычисляла площадь выделенной области. Общий объем поражения определялся как произведение суммарной площади поражения на всех срезах на толщину среза. После назначения патогенетической терапии МРТ выполнялось 1 раз в год либо по показаниям.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводилось в отделении функциональной диагностики на базе ГУЗ ЯО Клинической больницы №8 на ультразвуковом сканере «Phillips EnVisor HD» с датчиками сканирования ЩЖ частотой 5-12МГц с использованием цветового доплеровского и энергетического картирования. Объем доли ЩЖ вычислялся по формуле $A \times B \times C \times 0,479$, где А-высота (длина) доли, В- ширина, С- толщина (глубина) доли, 0,479 – поправочный коэффициент для определения объема структур эллипсоидной формы. Общий объем железы соответствовал сумме объемов правой и левой долей, объем перешейка (толщиной менее 10 мм) не

учитывался. В соответствии с рекомендациями всемирной организации здравоохранения при использовании УЗИ у взрослых стандартный объем ЩЖ у мужчин составлял 7,7 – 25 см³, у женщин 4,4-18см³. Размеры ЩЖ больше данных параметров трактовались как «гиперплазия ЩЖ», меньше данных параметров - «гипоплазия ЩЖ». Узлы ЩЖ определялись как солидные участки гиперэхогенных очаговых образований, имеющих размеры более 4-5 мм. [2, 108]. При наличии узлов ЩЖ от 10 мм и более проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы с последующим цитологическим исследованием биоптата. У всех обследованных пациентов был подтвержден коллоидный узел.

В образцах сыворотки крови больных определялись уровни ТТГ (норма 0,3-4,0 мМе/л), своб. Т3 (норма 4-8,6пмоль/л), своб. Т4 (норма 10-25пмоль/л), антител к ТПО (норма до 30 Ме/мл), антител к ТГ (норма до 100 Ме/мл) методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Вектор-Бест», с использованием микропланшетного фотометра Multiskan Ascent V1.25 фирмы ThermoElectron. Исследование выполнялось в лаборатории ГУЗ ЯО Клинической больницы №8.

При выявлении повышения уровня ТТГ в пределах от 4 до 10 мМе/л повторное исследование проводилось через 3 - 6 месяцев. Также повторное исследование выполнялось при снижении уровня ТТГ ниже 0,3 мМе/мл. Все пациенты были консультированы специалистом - эндокринологом.

Согласно классификации, выделялись пациенты с субклиническим гипотиреозом (при гормональном исследовании определяются нормальные показатели свободного трийодтиронина (своб. Т3), свободного тироксина (своб. Т4) и повышенный уровень ТТГ), манифестным гипотиреозом (снижение своб. Т3 и своб. Т4, повышение ТТГ), субклиническим гипертиреозом (нормальные показатели своб. Т3, своб. Т4, снижение ТТГ), а также манифестным гипертиреозом (повышение своб. Т3 и/или своб. Т4, снижение ТТГ).

Диагноз АИТ был установлен эндокринологом при наличии сочетания следующих диагностических критериев: первичный гипотиреоз (манифестный

или стойкий субклинический), наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии [2].

В качестве показателей активности аутоиммунного процесса анализировались уровни антител к МОГ и МАГ. Для оценки выраженности нейродегенерации оценивалась концентрация нейрон-специфической енолазы (NSE) в сыворотке крови.

Серологические маркеры в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Sensolyte Quantitative ELISA Kit (AnaSpec, Fremont, CA) для измерения титра антител класса IgG к МОГ 1-125, набора BÜHLMANN анти-МАГ (BÜHLMANN) для количественного определения антител класса IgM к МАГ, набора NSE-ИФА-Бест (Вектор-Бест) для оценки концентрации NSE. Исследование проводилось на микропланшетном фотометре Multiskan Ascent V1.25 фирмы ThermoElectron в лаборатории ГУЗ ЯО Клинической больницы №8.

По методу, используемому Kezuka T., Usui Y. [103], на основе результатов анализов 5 здоровых доноров был вычислен дискриминационный уровень для показателей титра антител к МОГ. На основе значения 99 перцентилья - 92,33 нг/мл было принято за верхнюю границу нормы. Пороговая величина уровня антител к МАГ была взята из инструкции к набору и составила 729 Böhlmann единиц титра (BTU). Норма для концентрации NSE по инструкции к набору равнялась 13 нг/мл.

Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 10,0. Проверка нормальности распределения количественных данных проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Если количественные данные имели нормальное распределение, они были представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала (M и 95% ДИ). Результаты, не подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]).

Для качественных показателей определялись абсолютные показатели и

относительные частоты (%). Для оценки достоверности различий двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни (U), по качественному признаку – точный критерий Фишера. При сравнении двух зависимых групп применялся критерий Вилкоксона (W). Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмена (R). Все рассматриваемые независимые группы пациентов сравнивались только с контрольной группой, в которую были включены больные, не имеющие патологии ЦЖ. Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Распространенность и особенности патологии ЩЖ у пациентов с РС

На *первом этапе* работы, для оценки распространенности заболеваний ЩЖ среди пациентов с РС, методом случайной выборки были набраны 93 пациента с ремиттирующим РС. Различная патология ЩЖ была диагностирована у 65 пациентов (70%) с ремиттирующим РС. Функциональные нарушения ЩЖ были выявлены у 27 пациентов (29%) с ремиттирующим РС, наибольшую часть составили больные с гипотиреозом. Всего гипофункция ЩЖ была выявлена у 12 пациентов (13%): 3 больных с АИТ имели гипотиреоз и у 9 обследуемых гипотиреоз был диагностирован при нормальном уровне антитиреоидных антител. 21 обследуемый (22%) с ремиттирующим РС имел повышение концентрации аутоантител к антигенам щитовидной железы, либо АИТ.

Более детально структура выявленной патологии представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

Структура патологии ЩЖ у пациентов с ремиттирующим РС

Патология ЩЖ	Количество пациентов с ремиттирующим РС, n=93
Узлы ЩЖ, эутиреоз, без повышения антитиреоидных антител	18% (17/93)
Диффузная гиперплазия начальной стадии, эутиреоз, без повышения антитиреоидных антител	2% (2/93)
Повышение титра антитиреоидных антител, либо АИТ	22% (21/93)
Гипотиреоз без повышения антитиреоидных антител	10% (9/93)
Гипертиреоз	3% (3/93)
Другая патология (изолированный подъем своб. Т3, изолированный подъем Т4, сочетание подъема своб. Т3, Т4)	14% (13/93)
Всего	70% (65/93)

Таким образом, наиболее распространенными у пациентов с ремиттирующим РС явились гипотиреоз, повышение титра антитиреоидных антител, а также узлообразование ЩЖ.

На *втором этапе* работы, для углубленного изучения различий между больными РС с различной патологией ЩЖ, в исследование были дополнительно включены пациенты с повышенным титром антитиреоидных антител и эутиреозом, с гипофункцией ЩЖ, с узлами ЩЖ, гипертиреозом, отобранные из Регистра больных РС Ярославской области на основе анамнестических данных о наличии данной патологии с последующей ее верификацией (УЗИ щитовидной железы, лабораторное исследование, консультация эндокринолога). По итогам двух этапов обследования были сформированы три группы с наиболее распространенной патологией ЩЖ. В отдельную группу были выделены пациенты, имеющие по данным анализов на момент обследования гипофункцию ЩЖ – 17 пациентов, больные с повышенным титром антитиреоидных антител, не имеющие на момент включения в исследование функциональных нарушений – 29 человек, пациенты с узловой трансформацией ЩЖ и эутиреозом – 19 больных. Группа пациентов с гипертиреозом составила всего 4 обследованных и была исключена из дальнейшего сравнения групп в связи с малочисленностью.

В большинстве случаев гипотиреоз у пациентов с ремиттирующим РС носил субклинический характер. Основной причиной стойкого субклинического гипотиреоза являлась аутоиммунная реакция к антигенам ЩЖ. Среди пациентов с транзиторным гипотиреозом только 2 человека имели повышение антитиреоидных антител, причина данного состояния у 7 пациентов осталась не ясной. Особенности гипотиреоза у пациентов с ремиттирующим РС детально представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2.

Особенности гипотиреоза у больных с ремиттирующим РС

	Субклинический гипотиреоз 16 пациентов (94%)					Манифестный гипотиреоз, 1 пациент (6%)
	Транзиторный, 9 пациентов (53%)		Стойкий, 7 пациентов (41%)			
Лабораторная патология	Повышение титра антител к ТПО и/или ТГ, 2 пациента (12%)	Уровень антител к ТПО и/или ТГ в норме, 7 пациентов (41%)	Повышение титра антител к ТПО и/или ТГ, 3 пациента (18%)	Уровень антител к ТПО и/или ТГ в норме, 4 пациента (24%)		Повышение титра антител к ТПО и/или ТГ, 1 пациент (6%)
Ультразвуковая патология	Признак и АИТ, 2 пациента (12%)	Узлы, 1 пациент (6%) Гиперплазия 1 степени, 1 пациент (6%)	Признак и АИТ, 3 пациента (18%)	Узлы, 2 пациента (12%)	Операция, 2 пациента (12%)	Признаки АИТ, 1 пациент (6%)

В группе с повышенным титром антитиреоидных антител 13 пациентов (45%) имели повышение только антител к ТПО, 1 пациент – изолированный подъем антител к ТГ, 15 пациентов (52%) имели сочетание повышения антител к ТПО и ТГ. Но только у 17 пациентов (59%) диагностировались ультразвуковые признаки аутоиммунного тиреоидита. 6 пациентов (21%) в данной группе на момент обследования получали гормонозаместительную терапию левотироксином натрия с достижением эутиреоза.

Среди пациентов с узлообразованием в сочетании с эутиреозом 9 больных (47%) имели 1 узел, 10 больных (53%) - 2 и более узла, гиперплазия ЩЖ наблюдалась только у 4 пациентов (21%) с узлами ЩЖ. У 3 больных (16%) узлы составляли 10 мм и более.

На следующем этапе работы была рассмотрена связь развития патологии

ЩЖ при РС с возрастными-половыми особенностями пациентов (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3.

Возрастно-половой состав групп пациентов с ремиттирующим течением РС

	Возраст, годы	Женщины, n, %	Мужчины, n, %	Всего
Группа пациентов без патологии ЩЖ	34 [27,5; 39,5]	23 (82)	5 (18)	28
Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ	34 [27; 43]	24 (83)	5 (17)	29
Группа пациентов с гипотиреозом ЩЖ	41 [35; 47], U=146,5, p=0,03*	16 (94)	1 (6)	17
Группа пациентов с узлообразованием в ЩЖ	44 [35; 51], U=138, p=0,005*	17 (90)	2 (10)	19

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ

В группе с ремиттирующим РС пациенты с гипотиреозом были старше, чем в группе сравнения. Гипотиреоз при РС чаще регистрировалась у женщин после 40 лет. Также медиана возраста больных РС с узловой трансформацией превышали показатели в группе без патологии ЩЖ (таблица 3.1.3). Узлообразование была диагностирована у женщин в возрасте от 45 до 50 лет. В отличие от остальной патологии изолированный подъем своб. Т3 чаще наблюдался у мужчин (67%).

Для анализа связи развития патологии ЩЖ и РС было проведено сопоставление сроков выявления заболеваний ЩЖ с дебютом РС. В группе с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ у 6 пациентов (21%) повышение титра антител было выявлено до дебюта РС, и еще у 4 больных (14%) в первые два года после первого эпизода РС. Таким образом, практически в 10 случаях (35%) аутоиммунная патология ЩЖ предшествовала, либо совпадала с началом аутоиммунного процесса в ЦНС. Гипотиреоз ЩЖ у 11 больных (65%) была диагностирована в течение первых 7 лет развития

демиелинизирующего процесса. Узлы ЩЖ в 14 случаях (78%) выявлялись через два и более лет после начала РС. Подробно сопоставление времени диагностики патологии ЩЖ с дебютом РС представлено на рисунке 3.1.1.

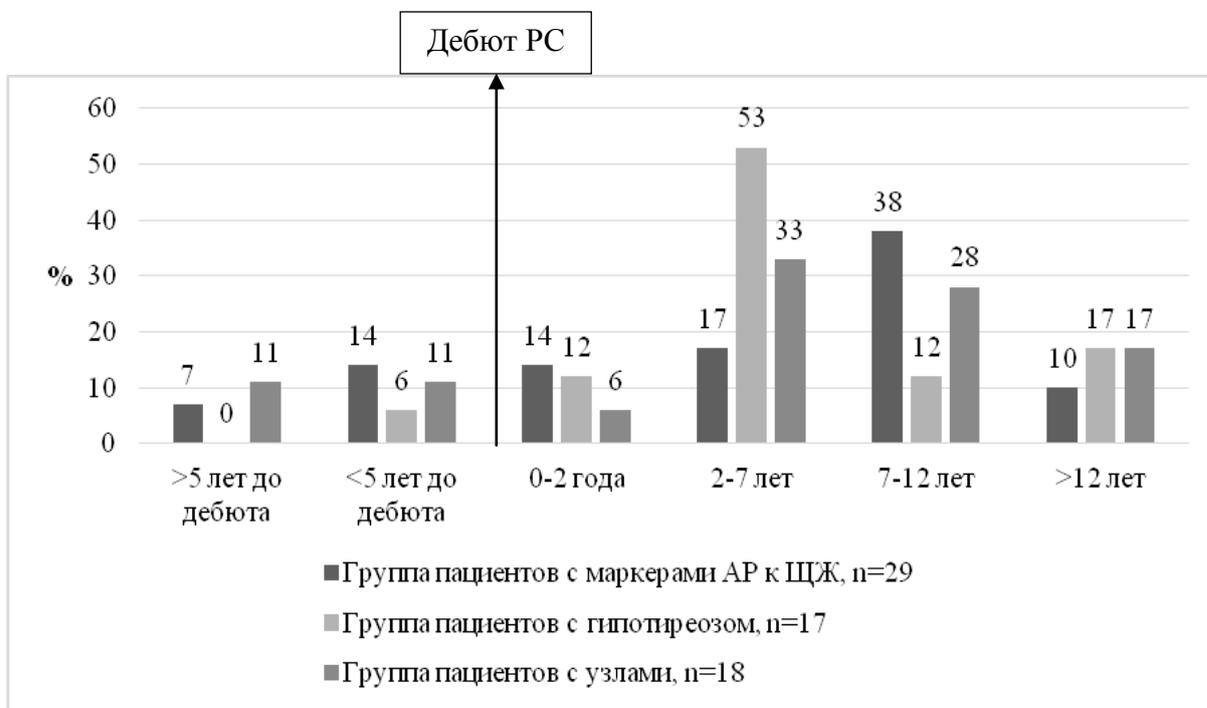


Рисунок 3.1.1. Диагностика патологии ЩЖ относительно времени дебюта рассеянного склероза

3.2. Клинические особенности ремиттирующего рассеянного склероза у пациентов с различной патологией щитовидной железы

Анализ *особенностей течения* РС имеет большое прогностическое значение для дальнейшего развития заболевания. Наиболее важными характеристиками демиелинизирующего процесса являются характер дебюта, продолжительность первой ремиссии, показатели среднегодового числа обострений, а также среднегодовая скорость прогрессирования РС. В рамках данного исследования проведено изучение данных показателей у больных ремиттирующим РС с аутоиммунной патологией ЩЖ, гипотиреозом, узлообразованием.

Во всех исследуемых группах преобладало моносимптомное начало

демиелинизирующего процесса. В дебюте РС у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител чаще, чем в группе сравнения, встречались стволовые и мозжечковые нарушения. Среди пациентов с гипотиреозом также наблюдался больший процент стволовых, мозжечковых и тазовых нарушений, чем в группе без патологии ЩЖ. При узловой трансформации ЩЖ в дебюте преобладали стволовые, двигательные нарушения. Но данные различия не достигли статистической значимости (рисунок 3.2.1).

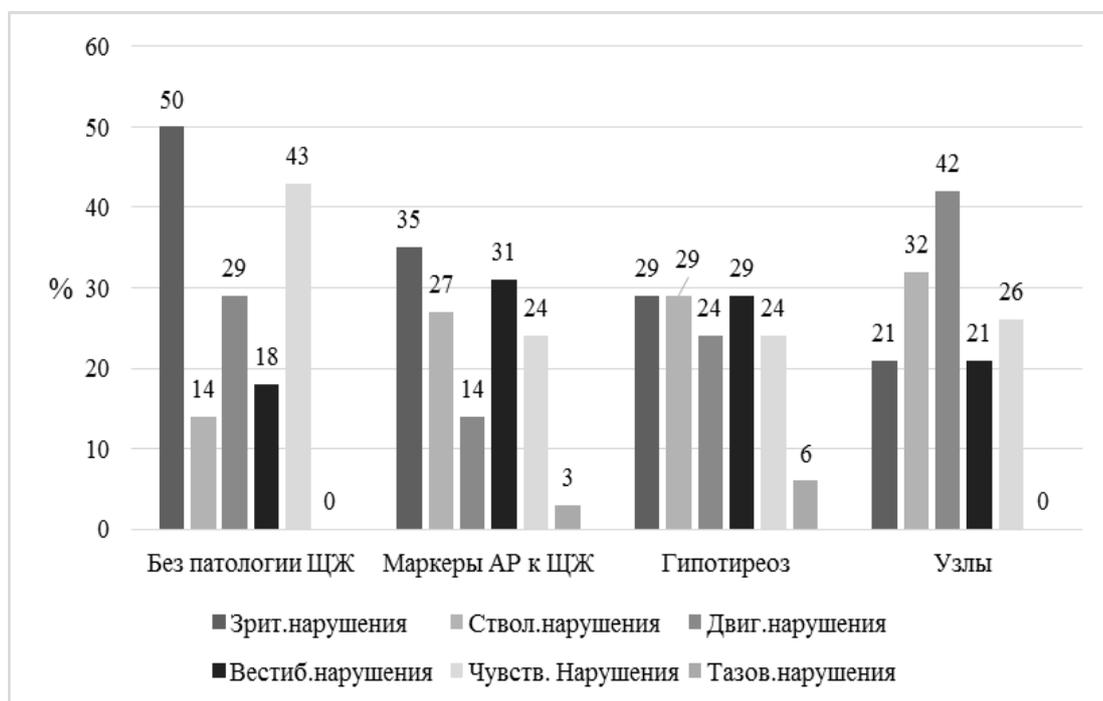


Рисунок 3.2.1. Симптомы при дебюте

При изучении возраста начала демиелинизирующего процесса во всех группах с рассматриваемой патологией ЩЖ был выявлен более поздний дебют РС, чем в группе сравнения. У пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ развитие РС в большинстве случаев наблюдалось в возрасте 21-35 лет, в группах с гипотиреозом и с узлообразованием еще в более позднем возрасте, от 25 до 40 лет и от 23 до 42 лет, соответственно. (таблица 3.2.1).

Продолжительность первой ремиссии является важным прогностическим признаком дальнейшего развития РС. При короткой ремиссии (менее года) отмечается более тяжелое течение демиелинизирующего процесса [20, 27]. В

ходе исследования было проведено сравнение длительности первой ремиссии при наличии у больных РС функциональных или аутоиммунных нарушений ЩЖ. Под влиянием аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ у больных РС наблюдалась более короткая первая ремиссия заболевания. Также в группе с гипотиреозом было отмечено значительное сокращение длительности первой ремиссии, возможно, связанное с наличием у 6 пациентов (35%) сочетания гипофункции с повышенным титром антитиреоидных антител (таблица 3.2.1). Более короткая первая ремиссия была выявлена и при узловой трансформации ЩЖ (таблица 3.2.1). Длительность РС была сопоставима во всех сравниваемых группах (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1.

**Характеристики течения РС у пациентов с различной патологией
ЩЖ (часть 1)**

	Средний возраст дебюта, годы	Длительность первой ремиссии, годы	Длительность заболевания, годы
Группа без патологии ЩЖ, n=28	23 [18,5; 29]	2 [1; 4,5]	8,5 [5; 14,5]
Группа пациентов с маркерами аутоиммунной реактивности, n=29	29 [21; 35], U=286,5, p=0,05*	1 [0,5; 3], U=276, p=0,04*	7 [3; 10]
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=17	34 [25; 40], U=114, p=0,004*	1 [0,5; 1], U=115,5, p=0,004*	6 [3; 11]
Группа пациентов с узлообразованием, n=19	36 [23; 42], U=132, p=0,002*	1 [0,6; 2], U=114, p=0,008*	9 [3; 12]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Среднегодовая скорость прогрессирования заболевания оценивалась по отношению баллов EDSS к длительности демиелинизирующего процесса,

измеренной в годах [20]. В условиях повышенного титра антитиреоидных антител наблюдалась более высокая скорость прогрессирования РС, чем у пациентов без патологии ЩЖ. У пациентов с узлообразованием также наблюдалось некоторое ускорение прогрессирования РС, но данные различия не достигли статистической достоверности.

Количество обострений в год вычислялось по отношению общего числа обострений к длительности РС, измеренной в годах. Среднегодовое число обострений было достоверно больше у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител, по сравнению с группой без патологии ЩЖ. Также было выявлено некоторое повышение данного показателя у пациентов с гипофункцией ЩЖ и узлообразованием, но статистически незначимое (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2.

Характеристики течения РС у пациентов с различной патологией ЩЖ (часть 2)

	Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS/годы	Общее число обострений	Количество обострений в год
Группа без патологии ЩЖ, n=28	0,3 [0,19; 0,57]	4 [3; 5]	0,43 [0,31; 0,71]
Группа пациентов с маркерами аутоиммунной реактивности, n=29	0,5 [0,33; 1,16], U=250, p=0,01*	3 [2; 5]	0,71 [0,5; 1], U=270, p=0,03*
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=17	0,63 [0,4; 1], U=144,5, p=0,03*	5 [3; 5]	0,66 [0,5; 1]
Группа пациентов с узлообразованием, n=19	0,45 [0,28; 1]	5 [3; 6]	0,67 [0,5; 1]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

На следующем этапе работы был проведен корреляционный анализ

взаимосвязи гормонов ЩЖ, антител к ТПО и к ТГ с показателями, отражающими течение РС, собранными на всех пациентах (n=112) с ремиттирующим РС, а также внутри анализируемых групп. Была выявлена слабая ассоциация скорости прогрессирования РС с уровнем антител к ТПО при анализе всего массива данных ($R=0,2$, $p=0,018$, $n=112$), значительно возрастающая в группе с гипотиреозом ($R=0,65$, $p=0,005$, $n=17$). У пациентов с гипопункцией ЩЖ количество обострений в год находилось в прямой зависимости от значений титра антител к ТПО и к ТГ ($R=0,69$, $p=0,002$, $n=17$; $R=0,5$, $p=0,04$, $n=17$). Также наблюдалась слабая корреляция количества обострений в год с концентрацией антител к ТПО при анализе всех анализируемых пациентов ($R=0,2$, $p=0,03$, $n=112$).

Среди пациентов с узловой трансформацией ЩЖ колебания значений антител к ТПО и ТГ находились в пределах нормы. Общее число обострений у пациентов в данной группе было напрямую связано с показателями титра антител к ТПО ($R=0,47$, $p=0,03$, $n=19$).

В процессе данного исследования был выполнен анализ особенностей неврологических нарушений при РС в условиях аутоиммунной патологии и дисфункции ЩЖ. Результаты неврологического осмотра пациентов оценивались с использованием общепринятых для РС шкалы повреждения FS, шкалы тяжести состояния больных EDSS [110]. Были получены баллы, отражающие выраженность отдельных неврологических синдромов, а также балл инвалидизации по шкале EDSS.

Зрительные нарушения у пациентов с РС развивались вследствие перенесенного ретробульбарного неврита. При осмотре окулистом диагностировались признаки атрофии дисков зрительных нервов, снижение остроты зрения, скотомы различного диаметра. В ходе данного исследования наличие и тяжесть зрительных нарушений подтверждалось результатами обследования у окулиста и компьютерной периметрией. Признаки поражения зрительных нервов были выявлены у 23 пациентов (79%) с повышением титра анти тиреоидных антител, у 15 больных (88%) с гипотиреозом, в 14 случаях

(74%) узлообразования. В группе без патологии ЩЖ только 17 обследуемых (61%) пациентов имели зрительные нарушения. Большая степень поражения зрительных нервов наблюдалась в условиях гипофункции ЩЖ (таблица 3.2.3).

Поражения ствола мозга наиболее часто проявлялись глазодвигательными нарушениями. Суммарно стволые нарушения были диагностированы у большинства пациентов всех сравниваемых групп. При оценке выраженности данных симптомов достоверных различий у пациентов с патологией ЩЖ при сопоставлении с группой без патологии ЩЖ выявлено не было (таблица 3.2.3).

Выраженность глазодвигательного и псевдобульбарного синдромов отдельно анализировалась с использованием специально разработанных четырехбалльных шкал (0-нет признака. 3 балла- резко выраженный признак). По результатам этих шкал глазодвигательные нарушения при гипотиреозе наблюдались у 13 пациентов (76%) и только у 15 больных (54%) группы сравнения. В 5 случаях (29%) при гипофункции ЩЖ диагностировались умеренно выраженные, оцененные в 2 балла, глазодвигательные нарушения, в группе без патологии ЩЖ 2 балла имели только 4 пациента (14%) (таблица 3.2.4, приложение). Различий по наличию и выраженности псевдобульбарного синдрома выявлено не было (таблица 3.2.5, приложение).

В структуре двигательных нарушений у обследуемых больных преобладали парезы легкой и умеренной степени выраженности, изменения тонуса мышц по спастическому типу, анизорефлексия, повышение сухожильных рефлексов, патологические рефлексы, преимущественно сгибательной группы мышц. Более тяжелые двигательные нарушения были диагностированы у пациентов с гипотиреозом, узловой трансформацией ЩЖ (таблица 3.2.3).

Мозжечковые нарушения в большинстве случаев проявлялись легкой или умеренной интенцией, мимопопаданием при пальце-носовой пробе, легкой или умеренной атаксией при пяточно-коленной пробе, неустойчивостью в позе Ромберга, снижением мышечного тонуса. Мозжечковые нарушения различной

степени выраженности были зафиксированы у большинства обследуемых пациентов. Различий в исследуемых группах выявлено не было (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3.

Выраженность неврологический нарушений по шкалам FS, EDSS у пациентов сравниваемых групп (часть 1)

	Зрительные нарушения, баллы	Стволовые нарушения, баллы	Двигательные нарушения, баллы	Мозжечковые нарушения, баллы
Группа без патологии ЩЖ, n=28	1 [0; 1]	2 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 2,5]
Группа пациентов с маркерами AP, n=29	1 [1; 1]	1 [1; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 2]
Группа пациентов с гипотиреозом, n=17	1 [1; 2], U=142,5, p=0,03*	1 [1; 2]	2 [2; 3], U=162, p=0,05*	2 [2; 2]
Группа пациентов с узлообразованием, n=19	1 [0; 2]	1 [1; 2]	3 [2; 3], U=172, p=0,05*	2 [2; 3]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Чувствительные нарушения в исследуемых группах были достаточно разнообразны. Многие пациенты предъявляли жалобы на парестезии и дизестезии, диагностировались проводниковые, полиневритические нарушения. Более тяжелые расстройства чувствительности наблюдались у пациентов с гипофункцией ЩЖ (таблица 3.2.6). У 13 (76%) обследуемых данной группы были выявлены чувствительные расстройства по полиневритическому типу (рисунок 3.2.2).

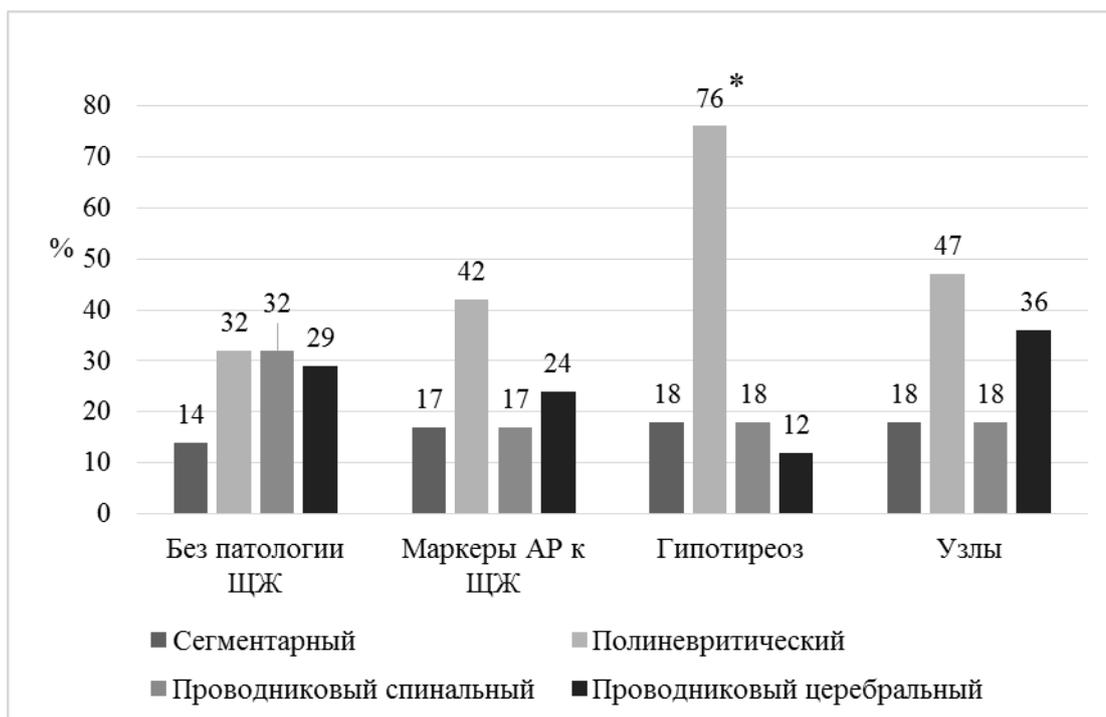


Рисунок 3.2.2. Типы расстройств чувствительности,

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера, $p < 0,05$.

Дополнительно был проведен анализ степени тяжести полиневритических нарушений с использованием шкалы оценки клинической выраженности полиневропатии В.А. Булановой [5]. Средние значения данного индекса полиневропатии во всех сравниваемых группах соответствовали легкой степени полиневропатии, но данные показатели у пациентов с гипотиреозом значительно превышали результаты группы без патологии ЩЖ (таблица 3.2.6).

Таблица. 3.2.6.

Значения клинического индекса полиневропатии у пациентов с различной патологией ЩЖ

Исследуемые группы	Клинический индекс невропатии, баллы	Достоверность различий с группой без патологии ЩЖ
Группа без патологии ЩЖ, n=28	1,5 [1; 2,5]	

Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ, n=29	2 [1; 3,5]	U=329,5, p=0,2
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=17	3 [2; 5]	U=536, p=0,0006*
Группа пациентов с узлообразованием, n=19	2 [1,5; 3]	U=194, p=0,11

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

В структуре тазовых нарушений преобладали императивные позывы, периоды недержания мочи, склонность к запорам. Симптомы тазовых расстройств наблюдались у 13 пациентов (76%) с гипотиреозом, 13 больных (45%) с повышением титра антитиреоидных антител, в 10 случаях (53%) узловой трансформации ЩЖ и только у 3 обследованных (11%) без патологии ЩЖ. Достоверных различий в выраженности тазовых нарушений выявлено не было (таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7.

Выраженность неврологический нарушений по шкалам FS, EDSS у пациентов сравниваемых групп (часть 2)

	Чувствительные нарушения, баллы	Тазовые нарушения, баллы	Нарушения высших психических функций, баллы	EDSS, баллы	Уровень EDSS ≥ 3 баллов, %
Группа без патологии ЩЖ, n=28	2 [1; 2]	0 [0; 1]	1 [0; 1]	3 [2,25; 3,75]	68
Группа пациентов с маркерами АР, n=29	2 [1; 2]	0 [0; 1]	1 [0; 1]	3,5 [3; 4]	79

Группа пациентов с гипотиреозом, n=17	2 [2; 3], U=129, p=0,03*	1 [0; 1]	1 [1; 2], U=115, p=0,003*	3,5 [3; 4], U=145, p=0,04*	100, p=0,008**
Группа пациентов с узлообразованием, n=19	2 [1; 2]	1 [0; 1]	1 [1; 1]	3,5 [3; 4]	84

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

** - сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера.

При оценке высших психических функций по шкале FS у пациентов диагностировались повышенная утомляемость, снижение работоспособности, депрессивные состояния, реже наблюдались признаки эйфории. Данные нарушения были выявлены у 17 (100%) пациентов в группе с гипотиреозом, при обследовании 20 (69%) пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ, у 18 (95%) больных с узловой трансформацией ЩЖ, в 18 случаях (64%) при отсутствии патологии ЩЖ. Более тяжелые нарушения высших психических функций наблюдались в условиях гипофункции ЩЖ (таблица 3.2.6).

Тяжесть неврологического дефицита была оценена с использованием шкалы инвалидизации EDSS. У пациентов с гипотиреозом был выявлен более высокий балл EDSS, чем у пациентов без патологии ЩЖ. В 100% случаев показатель EDSS при гипофункции составлял 3 и более баллов (таблица 3.2.6).

У пациентов с гипофункцией ЩЖ в 47% случаев гипотиреоз носил транзиторный характер. Для анализа клинической значимости данных отклонений были выделены подгруппы со стойким (8 пациентов) и транзиторным (8 пациентов) гипотиреозом. В подгруппе с транзиторным гипотиреозом выраженность неврологических нарушений не отличалась от подгруппы со стойким.

В процессе корреляционного анализа всей выборки больных ремиттирующим РС были выявлены слабые прямые корреляции уровня ТТГ с

выраженностью зрительных ($R=0,2$, $p=0,03$, $n=112$), чувствительных, ($R=0,26$, $p=0,005$, $n=112$), тазовых ($R=0,19$, $p=0,04$, $n=112$), нарушений высших психических функций ($R=0,24$, $p=0,009$, $n=112$), слабая прямая связь концентрации ТТГ с тяжестью инвалидизации по шкале EDSS ($R=0,22$, $p=0,02$, $n=112$). В группе пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ выраженность глазодвигательных нарушений увеличивалась с ростом значений ТТГ ($R=0,43$, $p=0,02$, $n=29$). Также отмечалась связь тяжести глазодвигательного и псевдобульбарного синдрома с уровнем антител к ТПО ($R=0,5$, $p=0,005$, $n=29$ и $R=0,48$, $p=0,009$, $n=29$ соответственно). У пациентов с гипотиреозом клинический индекс невротии коррелировал с титром антител к тиреоглобулину ($R=0,65$, $p=0,005$, $n=17$).

При обследовании пациентов выполнялась детальная оценка функционирования *вегетативной нервной системы* с использованием шкал А.М. Вейна, [7], заполняемых пациентом и врачом. О наличии вегетативной дисфункции свидетельствовал результат по «Вопроснику» для пациентов, превышающий 15 баллов, более 25 баллов по «Схеме» для врачей.

При анализе «Вопросников» для пациентов вегетативные нарушения были выявлены у 17 пациентов (100%) с гипотиреозом ($p=0,0009$ при сравнении с группой контроля), 27 больных (93%) с повышенным титром антитиреоидных антител ($p=0,0002$), у 17 обследуемых (90%) с узловой трансформацией ($p=0,009$), у 15 пациентов (54%) в группе без патологии ЩЖ. В условиях гипотиреоза, по данным «Вопросников» для пациентов, наблюдались достоверно более тяжелые вегетативные нарушения (таблица 3.2.8).

Затем симптомы вегетативной дисфункции оценивались врачом с использованием «Схемы исследования для выявления признаков вегетативных нарушений». Результат более 25 баллов был получен у 12 пациентов (71%) с гипофункцией ЩЖ ($p=0,0003$ при сравнении с группой без патологии ЩЖ), 17 больных (58%) с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ ($p=0,0002$ при сравнении с группой без патологии ЩЖ), 12 обследуемых (63%) с узлообразованием ($p=0,004$ при сравнении с группой без патологии ЩЖ), и

только у 7 пациентов (25%) в группе сравнения. Кроме того, у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител, гипотиреозом, узловой трансформацией вегетативные нарушения носили более выраженный характер, чем в группе без патологии ЩЖ (таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8.

**Результаты оценки вегетативных нарушений по шкалам для
пациента и врача**

	Группа без патологии ЩЖ, n=28	Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ, n=29	Группа пациентов с гипотиреозом, n=17	Группа пациентов с узлообразованием, n=19
Вегетативные нарушения (шкала для пациентов), баллы	25 [15,5; 37]	27 [21; 38]	34 [30; 45], U=128,5, p=0,01*	34 [22; 49]
Вегетативные нарушения (шкала для врачей), баллы	21,5 [14; 23,5]	26 [22; 32], U=219,5, p=0,002*	34 [23; 41], U=97, p=0,001*	27 [20; 34], U=138, p=0,005*

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ

Для более детального анализа особенностей вегетативных нарушений у пациентов с РС под влиянием патологии ЩЖ был выделен ряд вегетативных синдромов.

Кардиоваскулярный синдром у пациентов исследуемых групп включал в себя изменения сердечного ритма, лабильность артериального давления, патологические вазомоторные реакции, проявляющиеся бледностью или гиперемией кожи лица, шеи, зябкостью кистей, стоп, пароксизмальными ощущениями жара или озноба. Достоверных различий по частоте встречаемости описанных нарушений выявлено не было, но наблюдалась тенденция роста данных проявлений у пациентов с гипотиреозом (13 пациентов, 76%) и узлообразованием (14 пациентов, 73%), а в группе сравнения

кардиоваскулярные нарушения были выявлены только у 15 больных (54%) (таблица 3.2.9, приложение).

Гипервентиляционный синдром проявлялся ощущением нехватки воздуха, затруднением дыхания в сочетании с чувством страха, тревоги. В условиях гипофункции ЩЖ гипервентиляционный синдром был диагностирован у 12 (71%) пациентов, что достоверно превышало показатели группы без патологии ЩЖ – 11 больных (39%) ($p=0,04$) (таблица 3.2.9, приложение).

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) преимущественно проявлялось снижением аппетита, расстройствами стула (в основном запоры), вздутием живота. Данные симптомы были выявлены у 15 (88%) больных РС в сочетании с гипотиреозом, в группе сравнения только у 16 (57%) обследуемых ($p=0,02$). Также расстройства ЖКТ наблюдались у 14 (74%) пациентов с узловой трансформацией, но данные различия не достигли статистической достоверности (таблица 3.2.9, приложение).

При оценке нарушений потоотделения анализировалось наличие локального или генерализованного гипергидроза, гипогидроза, однако достоверных различий по диагностике нарушений потоотделения выявлено не было. Предобморочные состояния при нахождении в душном помещении или волнении были зафиксированы у 15-18% пациентов в каждой из сравниваемых групп (таблица 3.2.9, приложение).

При корреляционном анализе у пациентов с ремиттирующим РС были выявлены слабые прямые корреляции выраженности вегетативных нарушений по шкалам для пациента и врача с концентрацией ТТГ в сыворотке крови ($R=0,24$, $p=0,01$, $n=112$ и $R=0,23$, $p=0,01$, $n=112$, соответственно).

В группе с повышенным титром антитиреоидных антител тяжесть вегетативных нарушений по «Вопроснику» для пациентов нарастала параллельно снижению концентрации своб. Т3 ($R=-0,53$, $p=0,003$, $n=29$). Сходная взаимосвязь наблюдалась и при анализе результатов шкалы для врачей ($R=-0,37$, $p=0,04$, $n=29$).

Выраженность вегетативных нарушений (по шкале для врачей), полученная при обследовании всех пациентов выборки, прямо коррелировала с концентрацией антител к ТПО ($R=0,26$, $p=0,004$, $n=112$) и антител к ТГ ($R=0,22$, $p=0,02$, $n=112$).

Таким образом, в условиях аутоиммунного процесса к антигенам ЩЖ наблюдалось более тяжелое течение демиелинизирующего процесса. Скорость прогрессирования РС нарастала с ростом концентрации антител к ТПО.

При наличии у больных РС гипофункции ЩЖ диагностировались более тяжелые зрительные, двигательные, чувствительные нарушения и, как следствие, более высокий балл по шкале EDSS. Клиническое значение имела даже транзиторная гипофункция ЩЖ. Выраженность неврологического дефицита увеличивалась с ростом концентрации ТТГ. У пациентов с гипотиреозом в структуре чувствительных расстройств преобладали полиневритические расстройства чувствительности. Было отмечено нарастание степени тяжести поражения периферических нервов с повышением титра антител к ТГ. При наличии узловой трансформации диагностировались более тяжелые двигательные нарушения.

Более тяжелые вегетативные нарушения были выявлены у пациентов с ремиттирующим РС при наличии у этих больных гипотиреоза, аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ, узловой трансформации ЩЖ. Степень выраженности данных нарушений возрастала с увеличением уровня ТТГ, снижением своб. ТЗ, ростом концентрации антитиреоидных антител. В структуре вегетативной дисфункции преобладал гипервентиляционный синдром и дисфункция ЖКТ.

3.3 Нейропсихологические нарушения у пациентов с ремиттирующим РС, с патологией щитовидной железы

Всем пациентам с ремиттирующим РС проводилось нейропсихологическое тестирование с оценкой степени выраженности астении, тревожности, депрессии.

Астенический синдром проявлялся быстрой утомляемостью при длительных умственных и физических нагрузках, общей слабостью. Выраженность астении оценивалась с использованием шкалы Л.Д. Малковой и адаптированной Т.Г. Чертовой [21]. Астенический синдром был выявлен практически у половины пациентов во всех сравниваемых группах. Только у 1 больного (3%) в группе с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ и 1 пациента (5%) с гипотиреозом суммарный балл по шкале Л.Д. Малковой (в модификации Т.Г. Чертовой) соответствовал тяжелой астении (рисунок 3.3.1). Суммарные показатели выраженности астенического синдрома в группах с различной патологией ЩЖ и без таковой достоверно не различались (таблица 3.3.1, приложение).

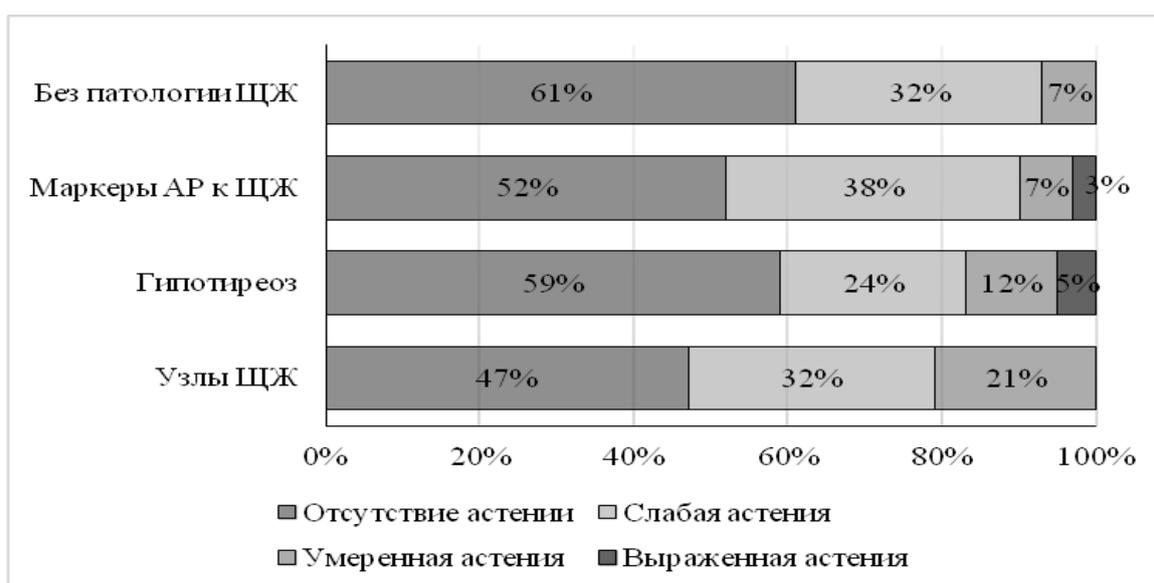


Рисунок 3.3.1. Структура астенического синдрома у пациентов с различной патологией ЩЖ

С использованием шкалы оценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина [34] был вычислен показатель реактивной тревожности, который отражал состояние пациента в данный момент, а также подсчитана степень выраженности личностной тревожности, определяющая тревожность как черту характера.

Показатели выраженности реактивной тревожности в рассматриваемых группах были практически сходны (таблица 3.3.1, приложение). У большинства обследуемых всех групп наблюдался средний и высокий уровень данной характеристики (рисунок 3.3.2).

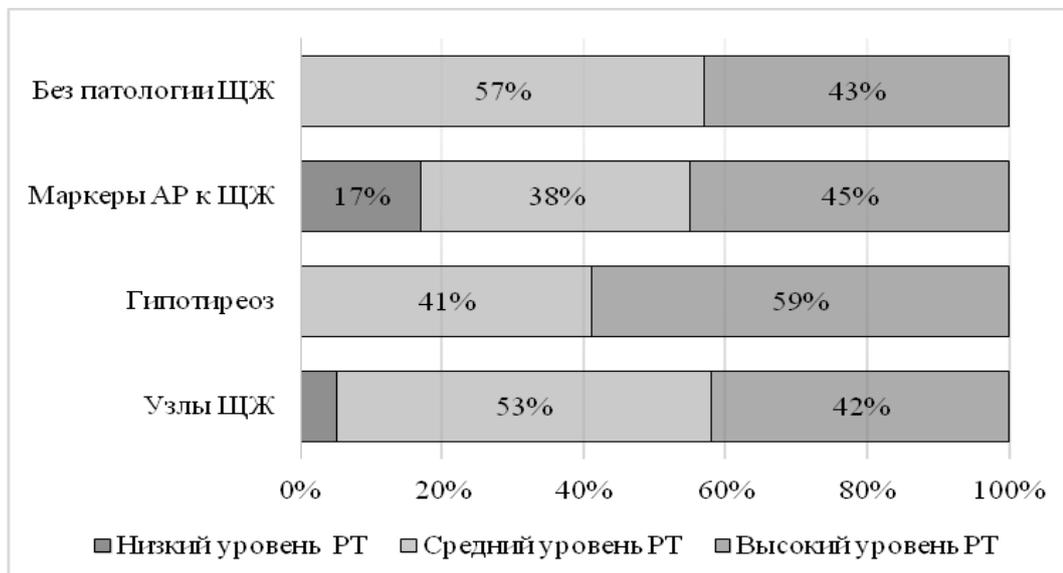


Рисунок 3.3.2. Уровень реактивной тревожности в зависимости от патологии ЩЖ

Высокий уровень личностной тревожности наблюдался у 11 больных (65%) РС с гипофункцией ЩЖ, у 16 пациентов (55%) с повышенным титром анти тиреоидных антител, и только 10 обследованных (39%) группы без патологии ЩЖ (рисунок 3.3.3). В условиях гипотиреоза уровень личностной тревожности составил 50 баллов [45; 56], что достоверно превышало показатели группы сравнения - 43,5 балла [39; 49,5] ($U=152,5$, $p=0,04$) (таблица 3.3.1, приложение).

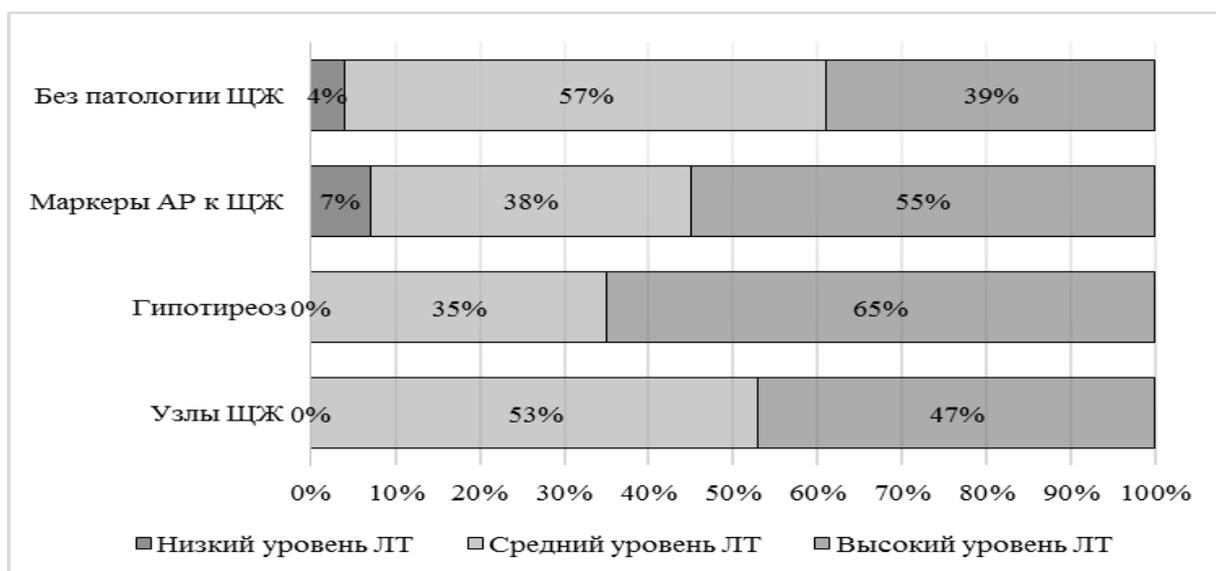


Рисунок 3.3.3. Выраженность личностной тревожности у пациентов с различной патологией ЩЖ

Оценка выраженности депрессии проводилась с использованием шкалы депрессии А.Т. Бека [45]. Наличие депрессии было выявлено у 16 пациентов (55%) с повышенным титром антитиреоидных антител, 11 больных (65%) с гипотиреозом, в 10 случаев (53%) узловой трансформацией, и только у 9 пациентов (32%) без патологии ЩЖ. Тяжелая депрессия была диагностирована у 2 обследованных (12%) с гиподисфункцией ЩЖ и у 1 больного (5%) с узлообразованием (рисунок 3.3.4). Суммарный балл по шкале депрессии А.Т. Бека у пациентов с гипотиреозом составил 12 баллов [8; 18], ($U=147$, $p=0,03$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), при узлообразовании - 10,5 балла [7; 21], ($U=176,5$, $p=0,05$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), 6,5 балла [4; 14] в группе сравнения (таблица 3.3.1, приложение).

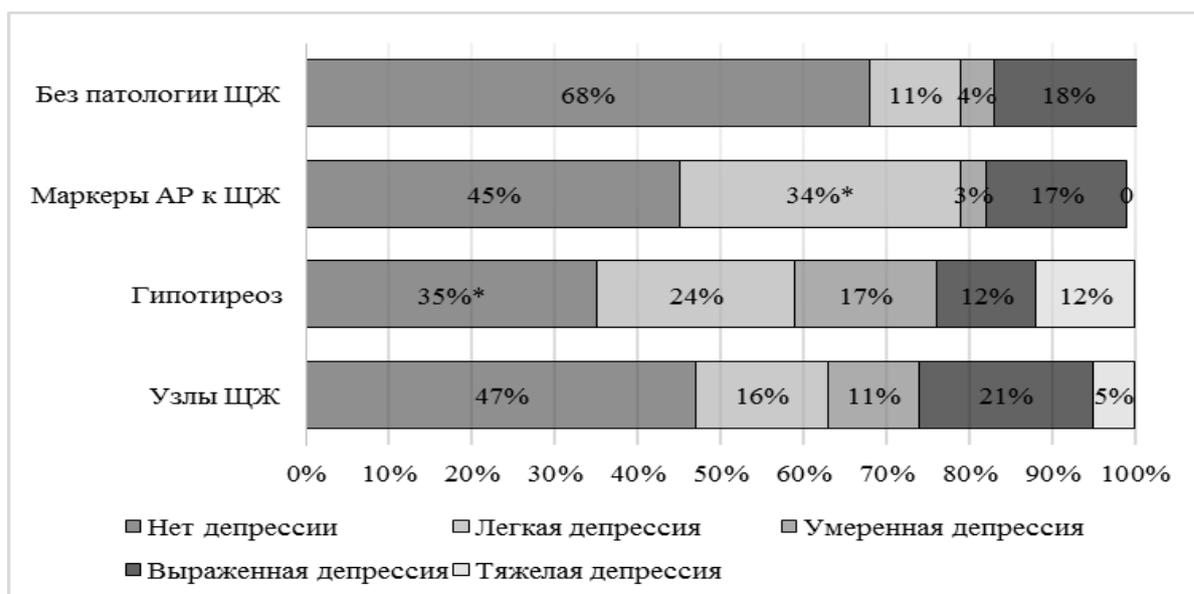


Рисунок 3.3.4. Уровень депрессии при РС в условиях патологии ЩЖ,

*-сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера, $p < 0,05$

При диагностике *когнитивных нарушений* анализировались изменения памяти, логического мышления, устойчивость внимания и динамика работоспособности.

Субтест на простые аналогии из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра [9] позволил выявить нарушения логического мышления. Пациенты с гипофункцией ЩЖ совершили в среднем 12 ошибок [11; 14], в группе с узловой трансформацией также 12 ошибок [11; 14], а в группе сравнения 10 ошибок [8; 12,5] ($U=155$, $p=0,05$ и $U=169,5$, $p=0,04$, соответственно, сравнение с группой без патологии ЩЖ) (таблица 3.3.2, приложение).

Способности к запоминанию, сохранению и воспроизведению информации оценивались с использованием субтеста памяти из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра [9]. В группе с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ пациенты сделали 9 ошибок [6; 10], в группе без патологии ЩЖ - 5,5 ошибок [2,5; 10] ($U=265,5$, $p=0,03$) (таблица 3.3.2, приложение).

Снижение концентрации внимания и эффективности работы, определенные с помощью теста «Таблицы Шульте», было выявлено у 10 пациентов (34%) с повышенным титром антитиреоидных антител, у 4 больных (24%) РС в группе с гипотиреозом, 5 обследуемых (26%) с узловой трансформацией ЩЖ, у 4 пациентов (14%) в группе сравнения (рисунок 3.3.5). Среднее время, затраченное на таблицу, в группе с гипофункцией ЩЖ составило 41 сек. [38,8; 47], в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ 45 сек. [38; 54,2], при узлообразовании - 44,2 сек [36,4; 51,6], что достоверно превышало показатели группы без патологии ЩЖ 35 сек [31,7; 40,8] (таблица 3.3.2, приложение).

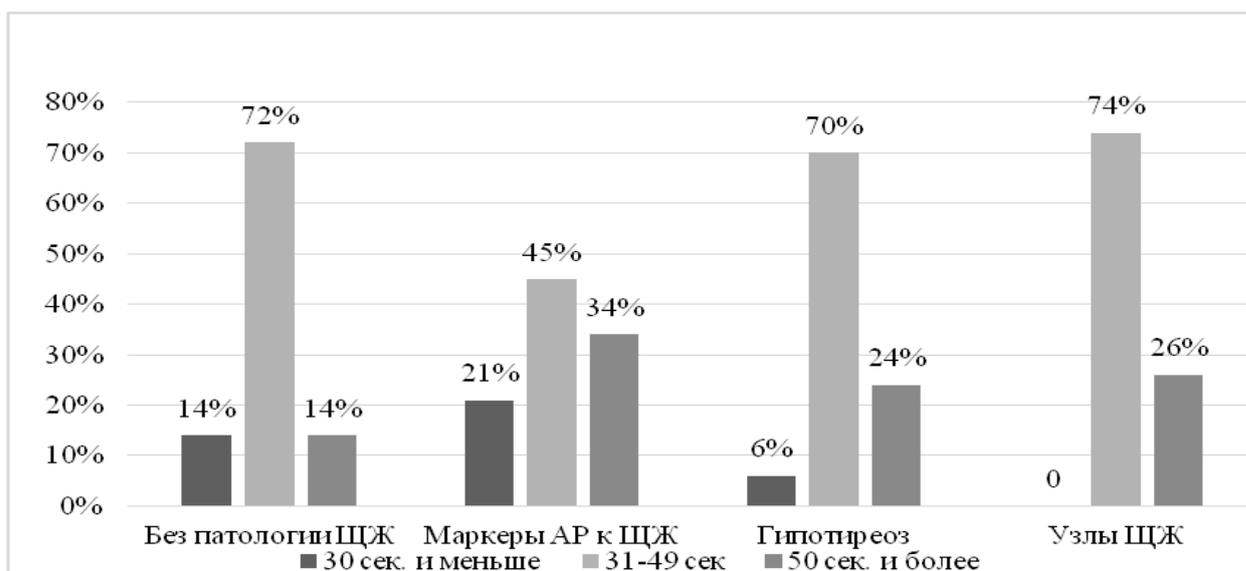


Рисунок 3.3.5. Эффективность работы у больных РС с различной патологией ЩЖ

Степень вработываемости вычислялась по отношению времени, затраченного на первую таблицу к показателю эффективности работы. При значении ниже 1, можно было говорить о хорошей вработываемости, чем выше 1,0 был полученный результат, тем, следовательно, больше усилий будет требоваться испытуемому на подготовку к какой-либо деятельности. Доля пациентов, имеющих результат более 1 балла, был сопоставим у пациентов сравниваемых групп (таблица 3.3.2, приложение). Показатели степени

вработываемости в данных группах также достоверно не различались (рисунок 3.3.6).

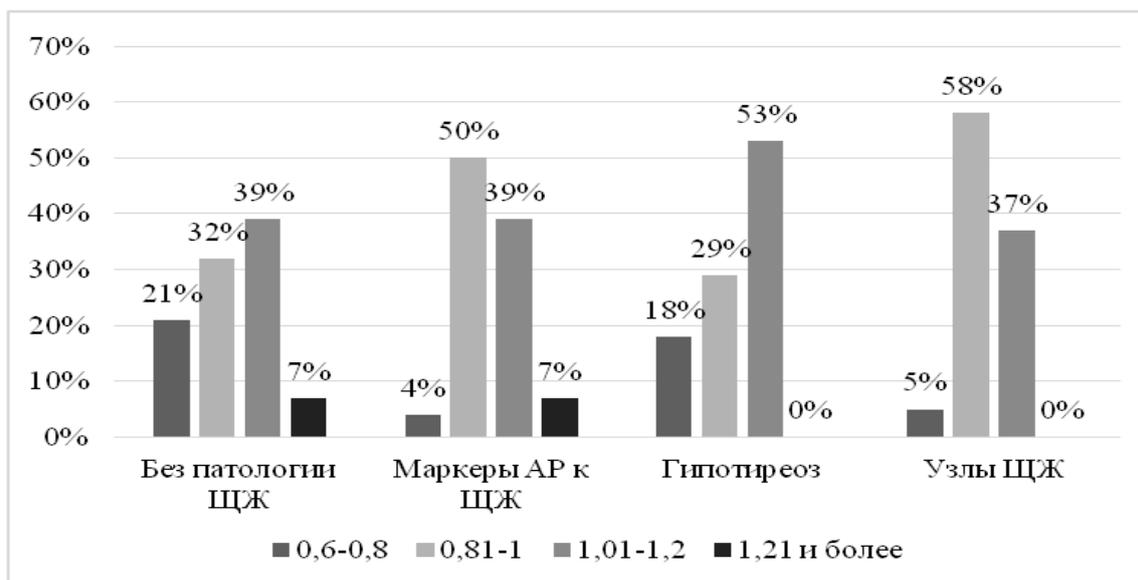


Рисунок 3.3.6. Степень вработываемости у больных РС с различной патологией ЩЖ

Процент пациентов с маркерами аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ, имеющих нарушения психической устойчивости, составил 16 человек (54%), в условиях гипофункции ЩЖ психическая неустойчивость была выявлена у 7 пациентов (41%), при узловой трансформации у 10 больных (47%), при отсутствии патологии ЩЖ у 13 (47%) пациентов (рисунок 3.3.7).

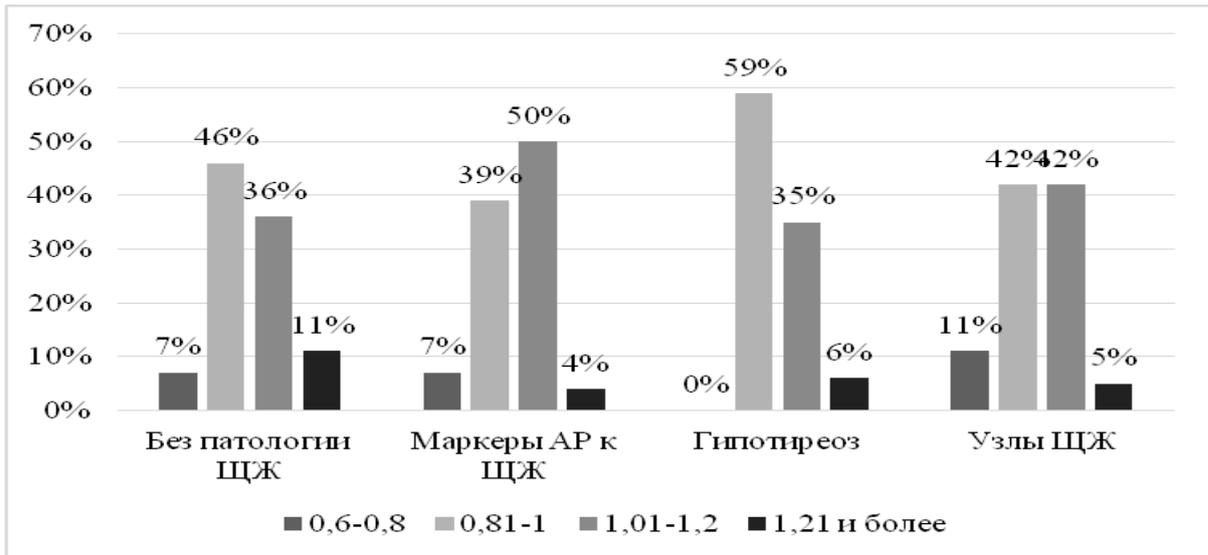


Рисунок 3.3.7. Коэффициент психической устойчивости больных РС при наличии патологии ЩЖ

У пациентов с гипотиреозом количество ошибок в тесте на простые аналогии нарастало параллельно снижению уровня своб. Т4 ($R=-0,5$, $p=0,03$, $n=17$). Также установлена связь снижения своб. Т3 с увеличением степени психической неустойчивости ($R=-0,6$, $p=0,02$, $n=17$).

Таким образом, в условиях гипотиреоза наблюдался более высокий уровень личностной тревожности и депрессии у пациентов с ремиттирующим РС. Было отмечено увеличение степени личностной тревожности у больных РС при наличии аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ. Также диагностирован более высокий уровень депрессии при узловой трансформации ЩЖ. У больных РС с повышенным титром антитиреоидных антител было выявлено снижение памяти и концентрации внимания. Снижение концентрации внимания усиливалось и при наличии у пациента с РС гипотиреоза или узлообразования. Была установлена связь нарушений логического мышления и психической устойчивости с уменьшением концентрации тиреоидных гормонов.

3.4. Маркеры демиелинизации и нейродегенерации у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в сочетании с патологией щитовидной железы.

49 пациентам с **ремиттирующим РС** было проведено лабораторное исследование уровней антител к МОГ, МАГ, концентрации НСЕ в сыворотке крови. В данную выборку вошли 13 больных с повышением антитиреоидных антител в сочетании с эутиреозом, 12 пациентов с гипофункцией ЩЖ, 11 обследуемых с узловой трансформацией ЩЖ. 13 больных РС без патологии ЩЖ составили группу сравнения.

Уровень антител к МОГ в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ был достоверно выше, чем в группе сравнения ($p=0,01$) (таблица 3.4.1).

Концентрация антител к МАГ в группах с патологией ЩЖ была несколько выше, чем в группе сравнения. В особенности более высокий уровень антител к МАГ наблюдался у пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ. Но полученные различия не были статистически достоверны (таблица 3.4.1).

В условиях гипофункции ЩЖ уровень НСЕ в сыворотки крови был достоверно больше, чем у обследуемых без патологии ЩЖ ($p=0,005$). Более высокая концентрация НСЕ наблюдалась и у пациентов с повышенным уровнем тиреоидных гормонов, но статистически недостоверно (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1.

Лабораторные маркеры активности демиелинизирующего процесса и нейронального поражения у пациентов с ремиттирующим РС

	Антитела к МОГ, нг/мл (норма до 92,33 нг/мл)	Антитела к МАГ, ВТУ (норма до 729 ВТУ)	НСЕ, нг/мл (норма до 13 нг/мл)
Группа пациентов с ремиттирующим РС без патологии ЩЖ,	31,2 [14,3; 45,5]	143,6 [99,3; 294,5]	1,77 [1,66; 1,87]

n=13			
Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ, n=13	69,1 [45,04; 80,78], U=34,5, p=0,01*	238,7 [189,5; 315,8]	1,79 [1,43; 1,94]
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=12	32,1 [24,58; 44,1]	248,6 [152,57; 377,4]	2,98 [2,39; 3,05], U=27, p=0,005*
• Субклинический, стойкий подъем ТТГ, n=6	34,3 [27,5; 92,9]	246,1 [243,6; 248,6]	2,9 [2,4; 3,1]
• Транзиторный подъем ТТГ, n=6	28,7 [10,34; 44,09]	365,1 [61,54; 389,7]	2,9 [2,35; 3,03]
Группа пациентов с узлами ЩЖ, n=11	33,8 [32,05; 82,11]	119 [99,27; 299,4]	1,88 [1,62; 2,55]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Таким образом, у больных ремиттирующим РС с высоким титром антитиреоидных антител был выявлен более высокий титр антител к МОГ. В условиях гипотиреоза при ремиттирующем РС была зафиксирована более высокая концентрация НСЕ в сыворотке крови.

3.5. Особенности очагового поражения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, имеющих патологию щитовидной железы

Определение количества и объема очагов демиелинизации на основе изображений МРТ было выполнено у 38 больных с ремиттирующим РС: 13 пациентам с повышенным титром антитиреоидных антител, 7 обследуемым с гипотиреозом, 8 больным с узлообразованием, группу сравнения составили 10 больных РС без патологии ЩЖ.

У большинства обследуемых всех групп было выявлено не более 10 очагов на T1-взвешенных изображениях. Но в группе с повышенным титром антитиреоидных антител (U=40,5, p=0,1) и у пациентов с узловой

трансформацией ЩЖ ($U=15,5$, $p=0,03$) количество Т1-очагов было больше, чем в группе сравнения (таблица 3.5.1). У пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ наблюдалась прямая корреляция количества очагов в режиме Т1 с титром антител к ТПО ($R=0,56$, $p=0,04$, $n=13$).

Общий объем очагов в режиме Т1 превысил 20 см^3 у 3 обследуемых (23%) с повышенным титром антитиреоидных антител, у 1 больного (14%) с гипопункцией ЩЖ, в 2 случаях (25%) с узловой трансформацией ЩЖ. В группе сравнения у всех больных суммарный объем Т1-очагов находился в пределах 20 см^3 . Достоверных различий суммарных объемов демиелинизации в режиме Т1 в сравниваемых группах не наблюдалось (таблица 3.5.1). Суммарный объем Т1-очагов в группе с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ возрастал с увеличением количества антител к ТПО ($R=0,61$, $p=0,02$, $n=13$).

Таблица 3.5.1.

Характеристика очаговых изменений головного мозга по данным МРТ в режиме Т1 при РС в зависимости от патологии ЩЖ

	РС без патологии ЩЖ, n=10	РС с маркерами АР к ЩЖ, n=13	РС с гипотиреозом, n=7	РС с узлами ЩЖ, n=8
Количество очагов в Т1 режиме	3 [2; 6]	7 [4; 10]	5 [3; 9]	8,5 [5,5; 9,5], U=15,5, p=0,03*
Общий объем очагов в Т1 режиме, см^3	4,75 [3; 7,5]	9,5 [2,5; 20]	3 [2; 19]	8,5 [6,75; 20,25]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Распределение пациентов в сравниваемых группах в зависимости от количества очагов на Т2-взвешенных изображениях представлено на рисунке 3.5.1.

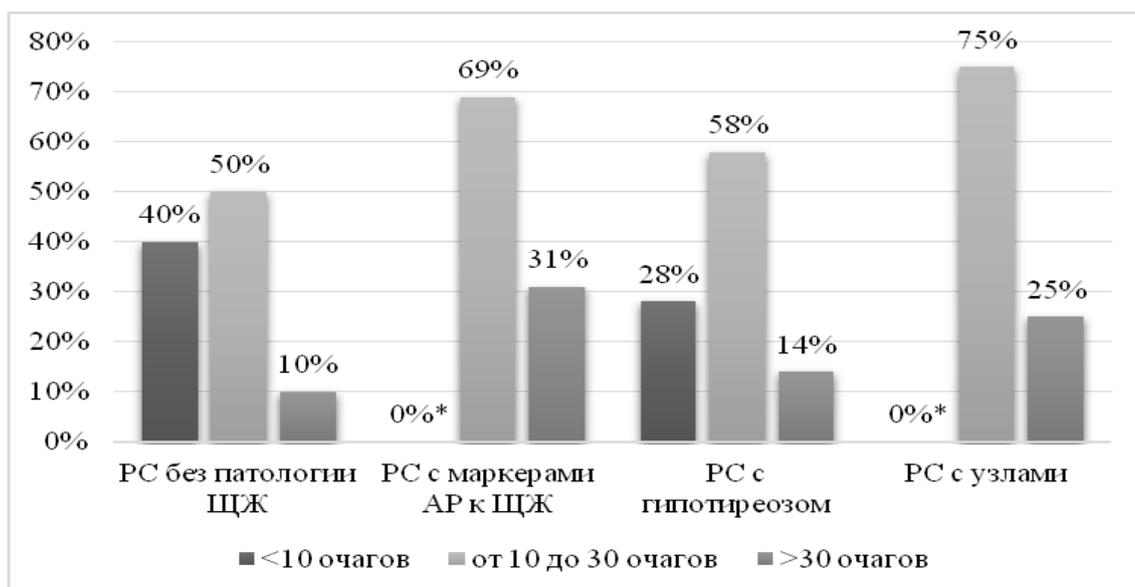


Рисунок 3.5.1. Количество очаговых изменений в режиме T2 при наличии различной патологии ЩЖ, *- сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера, $p < 0,05$

Все пациенты группы с повышенным уровнем антитиреоидных антител и больные с узлообразованием имели более 10 T2-очагов на МРТ. Свыше 30 очагов в режиме T2 насчитывалось в 4 случаях (31%) аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ, у 2 больных (25%) с узловой трансформацией ЩЖ. Были выявлены достоверные различия количества очагов в данных группах, по сравнению с группой без патологии ЩЖ (таблица 3.5.2). Кроме того, в группе с повышенным титром антитиреоидных антител количество T2-очагов коррелировало с концентрацией антител к ТПО ($R=0,74$, $p=0,003$, $n=13$).

Поражение головного мозга более 20 см^3 в режиме T2 наблюдалось у 12 пациентов (92%) с повышенным титром антитиреоидных антител, в 5 случаях (71%) гипотиреоза, у 8 обследуемых (100%) с узловой трансформацией ЩЖ, и только у 4 пациентов (40%) без патологии ЩЖ. Общий объем очагов в режиме T2 в условиях аутоиммунной реактивности ЩЖ значительно превышал показатели группы сравнения ($U=32$, $p=0,04$). Также у пациентов с узловой трансформацией ЩЖ отмечался более выраженный объем демиелинизации, чем в группе без патологии ЩЖ ($U=17$, $p=0,04$). В группе с гипофункцией ЩЖ наблюдался большой разброс показателей суммарного объема очагов

демиелинизации, достоверных различий с группой сравнения достигнуто не было (таблица 3.5.2). В условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ объем поражения коррелировал с увеличением титра антител к ТПО ($R=0,65$, $p=0,02$, $n=13$).

Таблица 3.5.2.

Результаты МРТ (режим Т2) при РС в зависимости от патологии ЩЖ

	РС с маркерами АР, n=13	РС с гипотиреозом, n=7	РС с узлами ЩЖ, n=8	РС без патологии ЩЖ, n=10
Количество очагов в Т2 режиме	25 [19; 31], U=32, p=0,04*	21 [5; 25]	21 [17,5; 28,5], U=22,5, p=0,04*	11,5 [9; 22]
Общий объем очагов в Т2 режиме, см ³	34 [26; 74], U=33, p=0,04*	27,5 [7; 93]	44,75 [34,25; 74,5], U=17, p=0,04*	18 [11,5; 36]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Анализ расположения очагов демиелинизации был выполнен у всех пациентов с ремиттирующим РС. В условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ наблюдалась большая частота встречаемости очагов в мозолистом теле и инфратенториальных очагов, чем в группе сравнения. Но достоверных различий достигнуто не было. Подробно особенности расположения очагов в зависимости от патологии ЩЖ представлены на рисунке 3.5.2.

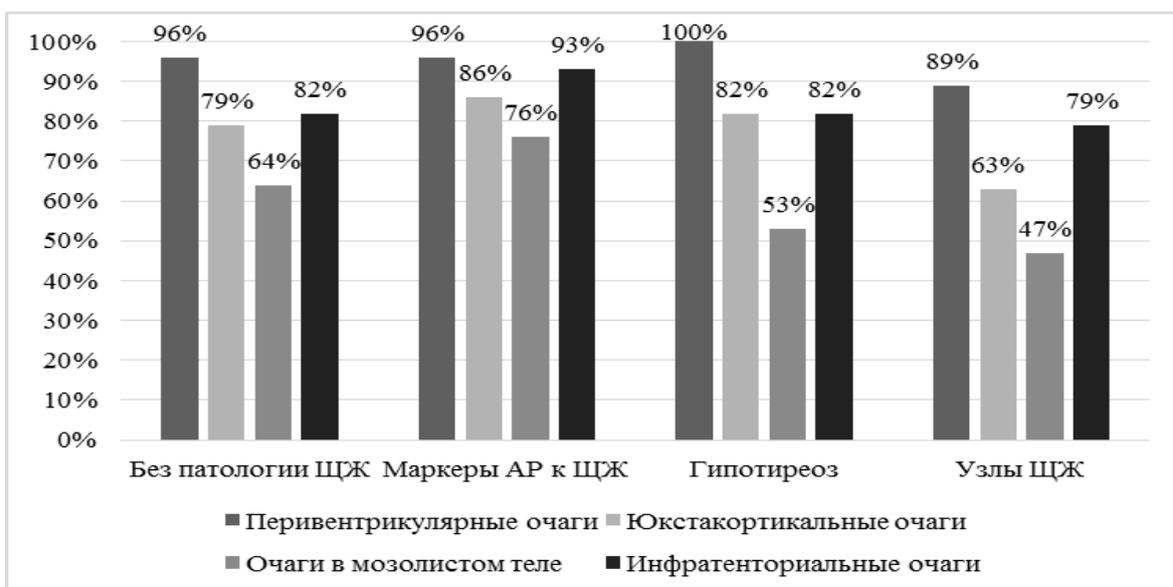


Рисунок 3.5.2. Локализация очагов демиелинизации в условиях различной патологии ЦЖ

Таким образом, у пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЦЖ отмечалось более выраженное поражение головного мозга по данным МРТ, нарастающее с увеличением титра антител к ТПО. При узлообразовании также было диагностировано большее количество очагов в T2-режиме и общий объем демиелинизации, превышающий показатели группы сравнения.

Клинический пример № 1

Пациентка Б-ва Т.А., 39 лет.

Диагноз:

Рассеянный склероз, цереброспинальная форма, ремиттирующее течение, умеренный вестибулярно-мозжечковый синдром, умеренный парез правой ноги, чувствительные нарушения, ремиссия на фоне лечения копаксоном. Самостоятельная ходьба более 500 метров.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 1 типа, инсулинозависимый (с 2003 года получает лантус 18 ЕД, хумалог 2 - 3ЕД).

Аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз с 09.2007, получает эутирокс 25 мг 1р\день.

Из анамнеза:

Дебют заболевания: в феврале 2007 г. возникло системное головокружение, диплопия. Симптоматика регрессировала самостоятельно через 2 недели.

Дальнейшее течение заболевания:

Второе обострение: в мае 2007 г. появилась слабость в ногах, нарушение ходьбы (могла ходить только с поддержкой). Было выполнена МРТ головного мозга, был установлен диагноз: рассеянный склероз, проведена глюкокортикостероидная терапия (метилпреднизолон по 1 грамму в течение 5 дней), со значительным улучшением (стала ходить самостоятельно).

Третье обострение: осенью 2007 г. появилась гипестезия и слабость в левой ноге, регресс симптоматики на фоне метаболической терапии.

Четвертое обострение: в апреле 2008 г. возникло головокружение системного характера, снижение слуха, асимметрия лица. Проходила лечение в стационаре, наблюдалось улучшение в результате метаболической терапии.

С февраля 2008 г. получает копаксон 20мг, ежедневно.

Неврологический осмотр, 1.06.2011:

Установочный нистагм при взгляде влево, центральный парез лицевой мускулатуры справа, отклонение языка влево. Периодически беспокоит затруднение глотания твердой пищи. Хоботковый рефлекс. Сила в разгибателях бедра справа составила 4,5 балла, сгибателях бедра справа – 5 баллов; в остальных группах мышц – 5 баллов. Карпорадиальные рефлексы живые, с акцентом слева. Ахилловы живые, легкий акцент слева. Брюшные рефлексы отсутствуют. Гипестезия кистей и стоп с двух сторон. При выполнении пальце-носовой пробы наблюдается умеренное интенционное дрожание слева. В позе Ромберга отмечается легкое пошатывание в первую и во вторую фазу, преимущественно справа. Степень инвалидизации по шкале EDSS составила 3 балла. Индекс полиневропатии по шкале В.А. Булановой [5] - 3,5 балла, что

соответствует легкой полиневропатии. Степень выраженности вегетативной дисфункции по «Вопроснику» для пациентов равнялась 46 баллов, по «Схеме» для врачей - 35 баллов.

При нейропсихологическом тестировании по шкале астенических состояний Л.Д. Малковой (в модификации Т.Г. Чертовой) результат составил 46 баллов, что свидетельствовало об отсутствии астении. У данной пациентки наблюдался высокий уровень реактивной и личностной тревожности по шкале Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина (48 баллов и 46 баллов, соответственно). При использовании шкалы депрессии А.Т Бека полученные результаты свидетельствовали об отсутствии депрессии. Синдром интеллектуально-мнестических нарушений анализировался с помощью субтеста на простые аналогии Р. Амтхауэра, результат составил 7 ошибок, субтеста памяти Р. Амтхауэра - 3 ошибки. Результаты тестирования по таблицам Шульте: эффективность работы: 49,6 сек., степень вработываемости: 0,82, психическая устойчивость: 1,04.

Дополнительные методы обследования:

1. МРТ головного мозга, 29.10.2007: множественные очаги в белом веществе лобных, теменных, затылочных долей с обеих сторон перивентрикулярно, субэпендимально, в мозолистом теле, в мозжечке, размерами от 0,2 до 1,5 см, имеющие высокоинтенсивный сигнал в режимах T2, Flair и изоинтенсивные в режиме T1.

2. МРТ головного мозга, 25.05.2011: Отрицательная динамика от 29.10.2007. При проведении контрастного усиления наблюдалось накопление контраста в виде двух неполных колец в субкортикальных отделах правой затылочной доли и в левой половине червя мозжечка, третий очаг – накопление контрастного вещества в левом полушарии мозжечка.

3. УЗИ щитовидной железы, 14.06.2011: Контуры железы неровные. Ткань диффузно неоднородна, с участками различной эхогенности, без очаговых изменений. В режиме ЦДК и ЭД кровотоков усилен. Суммарный объем

долей составил 5,4 см³. Заключение: Диффузные изменения ткани железы, ультразвуковые признаки АИТ.

4. 10.06.2011: ТТГ (норма 0,3-4,0 мМе/л) – 0,98 мМе/л, своб. Т3 (норма 4-8,6 пмоль/л) – 5,1 пмоль/л, своб. Т4 (норма 10-25 пмоль/л) – 10,1 пмоль/л, антитела к ТПО (норма до 30 Ме/мл) – 298 Ме/мл, антитела к ТГ (норма до 100 Ме/мл) – 127 Ме/мл.

Иммуномодулирующее лечение:

С февраля 2008 г. пациентка получала копаксон 20мг, ежедневно. На фоне лечения было зарегистрировано одно обострение, также наблюдалась отрицательная динамика по данным МРТ. В месте инъекции больная отмечала выраженный отек, покраснение (более 6 см.), периодический зуд.

Данный пример описывает пациентку, имеющую три аутоиммунных заболевания. Первым был диагностирован сахарный диабет 1 типа, затем практически одновременно были выявлены рассеянный склероз и аутоиммунный тиреоидит. До начала лечения у пациентки возникло три обострения рассеянного склероза в течение года, еще одно обострение через месяц после начала терапии. Получаемое патогенетическое лечение уменьшило количество обострений, но у пациентки все равно наблюдалась отрицательная динамика по данным МРТ, а также очаги, накапливающие контраст. Таким образом, у данной больной присутствовала выраженная аутоиммунная реактивность, приведшая к развитию сразу трех аутоиммунных процессов и активному течению РС.

Клинический пример № 2

Пациентка Л-на О.Б., 46 лет.

Диагноз:

Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, умеренно выраженный вестибулярно-мозжечковый синдром, ремиссия на фоне терапии Копаксоном. Самостоятельная ходьба более 500 метров.

Сопутствующие заболевания: Аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз с 06.2012, получает эутирокс 25 мг 1р\день.

Из анамнеза:

Дебют заболевания: в 2009 году отмечала ощущение «слабости в коленях», ночью ощущение «беспокойных ног», пошатывание при ходьбе. Данная симптоматика сохранялась в течение двух недель, регрессировала самостоятельно.

Дальнейшее течение заболевания:

Второе обострение: В июне 2010 года после переохлаждения появилось онемение языка, симптомы регрессировали в течение 1 месяца.

Третье обострение: В июле 2011 года появилось ощущение слабости в ногах, обратилась к неврологу, выполнено МРТ. Выставлен диагноз: Рассеянный склероз. Проведена метаболическая терапия с улучшением.

С декабря 2011 г. получает копаксон 20 мг, ежедневно.

Неврологический осмотр, 7.05.2012:

Установочный нистагм при взгляде в стороны, центральный парез лицевой мускулатуры слева, отклонение языка влево. Сила в разгибателях бедра справа составила 4 балла, сгибателях бедра справа – 4 балла; в остальных группах мышц – 5 баллов. Карпорадиальные рефлексy низкие, с акцентом слева. Биципитальные, триципитальные рефлексy средней живости с акцентом слева. Коленные рефлексy оживлены, симметричные, с расширением рефлексогенной зоны. Брюшные рефлексy отсутствуют. Гипестезия кистей и стоп с двух сторон. При выполнении пальце-носовой пробы наблюдается легкое интенционное дрожание с двух сторон. Легкая атаксия была выявлена при пяточно-коленной пробе с двух сторон. В позе Ромберга отмечается легкое пошатывание в первую и во вторую фазу, преимущественно справа. Степень инвалидизации по шкале EDSS составила 4 балла. Индекс полиневропатии по шкале В.А. Булановой [5] – 3 балла, что соответствовала легкой полиневропатии. Степень выраженности вегетативной дисфункции при оценке пациентом составила 33 баллов, при осмотре врачом - 26 баллов.

При **нейропсихологическом тестировании** по шкале Л.Д. Малковой (в модификации Т.Г. Чертовой) астении выявлено не было. Выраженность

реактивной тревожности по шкале Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина составила 54 балла (высокий уровень), также был отмечен средний уровень личностной тревожности, балл тяжести составил 45 баллов. У данной пациентки была диагностирована умеренная депрессия - 16,5 балла по шкале депрессии А.Т Бека. При оценке интеллектуально-мнестических нарушений результат субтеста на простые аналогии Р. Амтхауэра составил 8 ошибок, субтеста памяти Р. Амтхауэра - 1 ошибка. Результаты тестирования по таблицам Шульте: эффективность работы: 38,8 сек., степень вработываемости: 0,92, психическая устойчивость: 0,94.

Дополнительные методы обследования:

1. МРТ головного мозга с контрастным усилением, 19.07.2011: в белом веществе лобных, теменных, затылочных долей с обеих сторон перивентрикулярно, субэпендимально, в мозолистом теле, в мозжечке выявляются множественные очаги, размерами от 0,1 до 1,3 см, имеющие высокоинтенсивный сигнал в режимах T2, FLAIR и изоинтенсивные в режиме T1, накопления контраста не было.

2. МРТ шейного отдела, 28.07.2011: очаги на уровне C4 и C5-C6, высокоинтенсивный сигнал в режимах T2, FLAIR и изоинтенсивные в режиме T1, без накопления контраста.

3. МРТ головного мозга, 03.05.2012: Отрицательная динамика от 19.07.2011. «Свежий» очаг демиелинизации до 7 мм в диаметре в валике мозолистого тела с перифокальным отеком.

4. УЗИ щитовидной железы, 9.06.2012: Контуры железы неровные. Ткань диффузно неоднородна, с участками различной эхогенности, без очаговых изменений. В режиме ЦДК и ЭД кровотоков усилен. Суммарный объем долей 5,7 см³. Заключение: Диффузные изменения ткани железы, ультразвуковые признаки АИТ.

5. 28.05.2012: ТТГ (норма 0,3-4,0 мМе/л) – 6,35 мМе/л, своб. Т3 (норма 4-8,6пмоль/л) –4,98 пмоль/л, своб. Т4 (норма 10-25пмоль/л) – 15,53

пмоль/л, антитела к ТПО (норма до 30Ме/мл) – 443,8 Ме/мл, антитела к ТГ (норма до 100Ме/мл) – 502,6 Ме/мл.

б. 28.05.2012: антитела к МОГ - 100 нг/мл, антитела к МАГ – 248,6 ВТУ, НСЕ – 10,43 нг/мл.

Иммуномодулирующее лечение:

С декабря 2011 г. пациентка получала копаксон 20мг, ежедневно. На фоне лечения наблюдалась отрицательная динамика по данным МРТ. В месте инъекции больная отмечала выраженный отек, покраснение (4 см.), сильную болезненность.

С июня 2012 г. получает эутирокс, на фоне гормонозаместительной терапии уровень ТТГ находится в пределах нормы.

При **неврологическом осмотре**, 13.05.2013 сила во всех конечностях составила 5 баллов, наблюдалось уменьшение выраженности чувствительных нарушений, пальце-носовую пробу выполняет с легкой интенцией справа. Балл по шкале EDSS снизился до 2 баллов. Индекс полиневропатии по шкале В.А. Булановой [5] составил 2 балла. Также было выявлено значительное снижение тяжести вегетативных нарушений, тревожности, депрессии.

На данном примере описаны особенности неврологических и нейропсихологических нарушений, наблюдающиеся у пациентки с РС, имеющей гипофункцию ЩЖ. Данные нарушения были выявлены у больной через год от последнего обострения. На фоне коррекции гормональных нарушений в представленном случае отмечалось выраженное уменьшение неврологического дефицита, снижение тревожности и депрессии. Таким образом, у больных РС, имеющих выраженные стойкие двигательные, чувствительные, когнитивные, вегетативные нарушения, признаки личностной тревожности и депрессии по данным нейропсихологических тестов, необходимо проведение контроля уровня гормонов ЩЖ.

3.6 Динамика неврологических, вегетативных, нейропсихологических нарушений при ремитирующем рассеянном склерозе на фоне коррекции гипofункции щитовидной железы

Заместительная гормональная терапия гипofункции ЩЖ была назначена в 6 случаях (35%) гипотиреоза: у 4 пациентов со стойкой гипofункцией вследствие аутоиммунного тиреоидита и у 2 больных с послеоперационным гипотиреозом. 1 пациент отказался от приема левотироксина натрия. В итоге только 5 пациентов получали левотироксин натрия. Эндокринологом была подобрана индивидуальная дозировка с достижением нормальных значений ТТГ, своб. Т3, своб. Т4.

В группе с гипofункцией ЩЖ 4 пациентам с субклиническим гипотиреозом и 1 больному с манифестным была назначена гормональная терапия левотироксином натрия. Через 8-12 месяцев лечения было проведено повторное обследование пациентов.

В ходе выполнения неврологического обследования отмечалась положительная динамика тяжести неврологического дефицита при РС. В особенности уменьшилась выраженность стволовых, чувствительных, когнитивных нарушений, в среднем на 1 балл. Также на 1,5 балла снизилась медиана результатов по шкале инвалидизации EDSS (таблица 3.7.1).

Таблица 3.7.1.

Динамика неврологических и вегетативных нарушений на фоне гормонозаместительной терапии

Тип нарушений	При включении в исследование	Через 8-12 месяцев лечения	Критерий Вилкоксона (W)
Зрительные нарушения	2 [1;2]	1 [1;2]	Не вычислен
Стволовые нарушения	2 [1;2]	1 [1;1]	p=0,06
Двигательные нарушения	2 [2;3]	2 [1;2]	p=0,3
Вестибулярные нарушения	2 [2;2]	1 [1;2]	p=0,1

Чувствительные нарушения	2 [2;3]	1 [1;2]	p=0,04
Тазовые нарушения	1 [0;1]	0	Не вычислен
Когнитивные нарушения	2 [1;2]	1 [1;1]	p=0,06
Балл по шкале EDSS	4 [3,5;4]	2,5 [2,5; 3,5]	p=0,06
Вегетативные нарушения (шкала для пациентов)	33 [31;35]	19 [18;21]	p=0,04
Вегетативные нарушения (шкала для врачей)	26 [22;41]	20 [16;28]	p=0,04

При повторном проведении диагностики вегетативных нарушений по шкалам для пациента и врача выраженность вегетативной дисфункции существенно снизилась. Различия медиан результатов по «Вопроснику» для пациентов составили 14 баллов, по «Схеме» для врачей – 6 баллов (таблица 3.7.1).

По результатам повторного нейропсихологического тестирования уровень астении снизился в среднем на 5 баллов, выраженность личностной тревожности уменьшилась на 3 балла, степень тяжести депрессии на 5,5 балла. Изменений в результатах тестов для оценки памяти, логического мышления, устойчивости внимания, динамики работоспособности выявлено не было (таблица 3.7.2).

Таблица 3.7.2.

Динамика изменений в нейропсихологическом статусе на фоне гормонозаместительной терапии

Тип нарушений	При включении в исследование	Через 8-12 месяцев после назначения	Критерий Вилкоксона (W)
Уровень астении	45 [45;48]	40 [37;44]	p=0,04

Уровень ситуационной тревожности	46 [41; 47]	46 [46; 50]	p=0,3
Уровень личностной тревожности	46 [45; 47]	43 [43;46]	p=0,06
Выраженность депрессии	15,5 [12;16,5]	10 [6;12]	p=0,04
Количество ошибок в субтесте для проверки памяти	6 [3;10]	4 [2;9]	p=0,14
Количество ошибок в субтесте на словестные аналогии	12[8;12]	9 [8;12]	p=0,35
Эффективность работы по таблицам Шульце	40,4 [38,8;41]	39 [34;42]	p=0,14
Степень вработываемости по таблицам Шульце	0,97 [0,97;1,16]	0,98 [0,95; 1,01]	p=0,08
Уровень психической устойчивости	0,94 [0,9;1,03]	0,91 [0,89;0,98]	p=0,5

Таким образом, назначение препаратов левотироксина натрия привело к уменьшению выраженности неврологических, нейропсихологических нарушений, в особенности чувствительных расстройств в рамках полиневритического синдрома.

3.7 Эффективность и переносимость иммуномодулирующей терапии ремиттирующего рассеянного склероза при наличии патологии щитовидной железы.

Для оценки ***влияния иммуномодулирующей терапии на развитие патологии ЩЖ*** были проанализированы 93 пациента с ремиттирующим РС,

набранные методом случайной выборки. Все обследуемые были разделены на три группы в зависимости от получаемого препарата. 44 больных находились на интерферонотерапии, 25 обследуемых лечились глатирамера ацетатом, 24 пациента были обследованы перед назначением препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) (таблица 3.8.1). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту ($U=465$, $p=0,5$, и $U=252$, $p=0,33$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), длительности РС ($U=374$, $p=0,1$, и $U=225$, $p=0,1$, сравнение с группой без патологии ЩЖ).

Таблица 3.8.1.

Распространенность патологии ЩЖ в зависимости от получаемой патогенетической терапии

	β -интерфероны, n=44	Глатирамера ацетат, n=25	Без лечения, n=24
Без патологии ЩЖ	11 пациентов (25%)	9 пациентов (36%)	8 пациентов (33%)
Маркеры АР к ЩЖ	8 пациентов (18%)	5 пациентов (20%)	5 пациентов (21%)
Гипофункция	7 пациентов (16%)	3 пациентов (12%)	2 пациента (8%)
Узлы ЩЖ	6 пациентов (14%)	5 пациентов (20%)	6 пациентов (25%)
Гипертиреоз	2 пациентов (5%)	0	1 пациент (4%)
Изолированный подъем своб. Т3	5 пациентов (11%)	1 пациент (4%)	0
Диффузная гиперплазия без лабораторной патологии	1 пациент (2%)	1 пациент (4%)	0
Другая патология (изолированный подъем своб. Т4, изолированный подъем своб. Т3, Т4, и др.)	4 пациента (9%)	1 пациент (4%)	2 пациента (8%)

Гипофункция ЩЖ наблюдалась у 7 пациентов (16%), получающих β -интерфероны, на фоне глатирамера ацетата у 3 больных (12%), без лечения в 2 случаях (8%). Но данные различия не достигли статистической значимости. Особенности в развитии другой патологии на фоне терапии ПИТРС выявлено не было.

45 пациентов (64%) обследуемой выборки получали терапию ПИТРС не более трех лет, 15 больных (21%) вошли в промежуток от 3 до 5 лет, свыше 5 лет на лечении находились 10 пациентов (14%).

Для анализа *эффективности* проводимой *патогенетической терапии* оценивались все пациенты с ремиттирующим течением РС, участвующие в исследовании и получающие патогенетическую терапию. На данном этапе анализировалось количество обострений, возникшее на фоне лечения, наличие прогрессирования демиелинизирующего процесса по данным МРТ, а также появление очагов поражения, накапливающих контрастное вещество.

Практически у половины пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител, гипофункцией ЩЖ, а также в группе без патологии ЩЖ развитие обострений РС на фоне лечения не наблюдалось. Но в условиях повышенного титра антитиреоидных антител у 10 пациентов (44%) было выявлено 2 и более обострений на фоне терапии ПИТРС, что достоверно превышало показатели группы сравнения (таблица 3.8.2). При узловатой трансформации ЩЖ только 4 пациента (31%) не имели обострений, у 7 обследуемых (54%) данной группы было отмечено 2 и более обострений, что также было больше, чем в группе сравнения (таблица 3.8.2).

Таблица 3.8.2.

Общее число обострений на фоне терапии ПИТРС

	Нет обострений	1 обострение	2 и более обострений
Группа без патологии ЩЖ, n=20	9 пациентов (45%)	8 пациентов (40%)	3 пациента (15%)
Группа пациентов с	10 пациентов	3 пациента	10 пациентов

маркерами АР к ЩЖ, n=23	(43%)	(13%), p=0,04*	(44%), p=0,04*
Группа пациентов с гипотиреозом, n=15	7 пациентов (47%)	5 пациентов (33%)	3 пациента (20%)
Группа пациентов с узлообразованием, n=13	4 пациента (31%)	2 пациента (15%)	7 пациентов (54%), p=0,02*

*-сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Прогрессирование демиелинизирующего процесса на фоне иммуномодулирующей терапии по данным МРТ наблюдалось достоверно чаще у больных с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ, чем в группе без патологии ЩЖ (точный критерий Фишера, $p=0,002$). Доля пациентов с отрицательной динамикой в группах с гипотиреозом, узлообразованием, также была выше, чем в группе сравнения, но статистически недостоверно. В группе с гипотиреозом из 6 обследуемых, имеющих отрицательную динамику по данным МРТ, у 4 пациентов было диагностировано повышение титра антитиреоидных антител (рисунок 3.8.1).

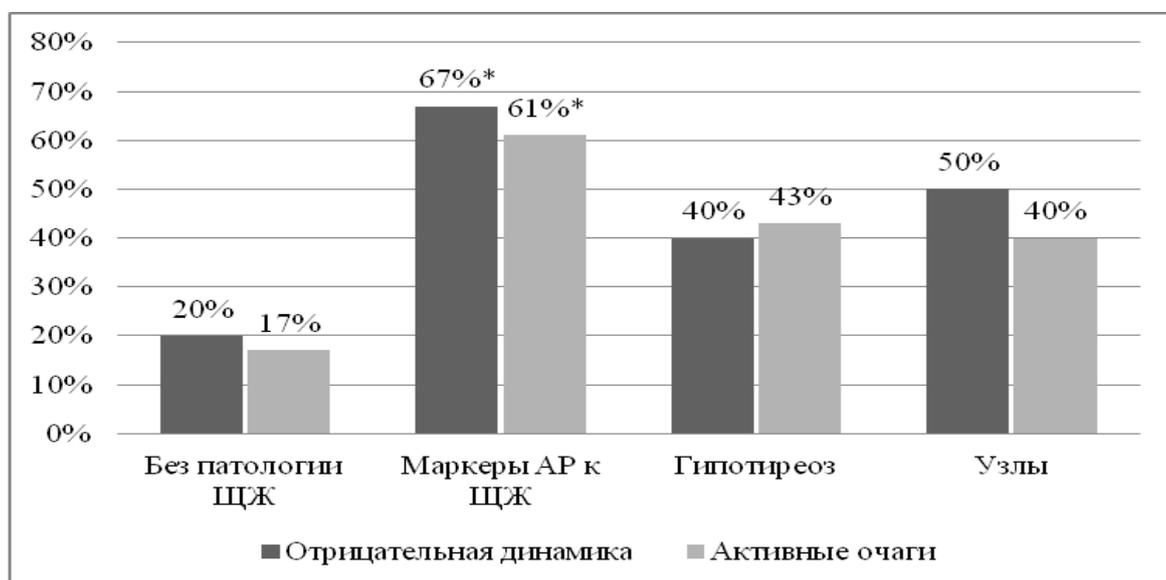


Рисунок 3.8.1. Отрицательная динамика по МРТ и очаги, накапливающие контраст, на фоне терапии ПИТРС, *- сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера, $p<0,05$

Количество пациентов, имеющих очаги, накапливающие контрастное вещество, на фоне терапии ПИТРС также было значительно больше в группе с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ, чем в группе сравнения (точный критерий Фишера, $p=0,005$). У больных с гипофункцией ЩЖ, имеющих активные очаги, повышение титра антитиреоидных антител наблюдалось только в 2 из 6 случаев. При узлообразовании, гипотиреозе также большая доля обследуемых имел накопление контраста на фоне иммуномодулирующего лечения, чем в группе без патологии ЩЖ, но статистически недостоверно (рисунок 3.8.1).

Для анализа *переносимости иммуномодулирующей терапии в условиях патологии ЩЖ* 70 пациентам с ремиттирующим РС была проведена оценка местных и общих побочных эффектов. В данную выборку вошли 22 обследуемых с повышением титра антитиреоидных антител без дистиреоза, 15 пациентов с гипотиреозом, 13 больных с узловой трансформацией ЩЖ без лабораторной патологии. 20 пациентов без патологии ЩЖ составили группу сравнения.

Боли при введении препарата отмечали 19 пациентов (86%) с повышенным титром антитиреоидных антител, 13 обследуемых (87%) с гипофункцией ЩЖ, в группе сравнения - 11 пациентов (55%). Доля пациентов с узлообразованием практически не отличался от показателей группы сравнения. На болезненность при пальпации места инъекции жаловались около 40% всех сравниваемых групп.

Отечность в месте введения препарата была выявлена у 14 больных (64%) с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ, 8 пациентов (53%) с гипотиреозом, в 5 случаях (38%) узловой трансформации, у 4 пациентов (20%), не имеющих патологии ЩЖ. Уплотнение в месте инъекции было диагностировано у 20 обследуемых (91%) в условиях повышенного титра антитиреоидных антител, при гипофункции ЩЖ у 11 (73%) пациентов, у 7 больных (54%) с узловой трансформацией ЩЖ, в группе сравнения у 14 человек (70%). Гиперемия в месте инъекции наблюдалась у 19 больных (86%) с

аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ, в 13 случаях (87%) гипотиреоза, у 10 больных (77%) с узловой трансформацией ЩЖ, у 13 обследуемых (65%) группы сравнения.

При оценке степени тяжести местных побочных реакций в группе с маркерами аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ были выявлены более выраженный отек, уплотнение, гиперемия в месте инъекции, по сравнению с пациентами без патологии ЩЖ. В условиях гипофункции ЩЖ обследуемые жаловались на более выраженную боль при введении препарата и более большой диаметр гиперемии, чем в группе сравнения (таблица 3.8.3).

Таблица 3.8.3.

Местные реакции на введение препаратов

	Боли при введении, баллы (максимум 10 баллов)	Болезненность при пальпации в месте инъекции, баллы (максимум 10 баллов)	Отек, размер (максимум 3 балла)	Уплотнение (максимум 3 балла)	Покраснение (максимум 3 балла)
Группа без патологии ЩЖ, n=20	2 [0; 3]	0,5 [0; 2]	0	0,5 [0; 2]	1 [0;1]
Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ, n=22	3 [2; 5]	3 [1; 5]	1 [0; 2], U=115,5, p=0,008*	1 [1; 2], U=120,5, p=0,01*	2 [1; 2], U=116, p=0,008*
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=15	4 [3; 6] U=81, p=0,02*	3 [1;4]	1 [0; 1]	1 [0; 2]	2 [1; 2], U=74, p=0,01*
Группа пациентов с узлообразованием, n=13	5 [0; 5]	2 [0; 4]	0 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [1; 2]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Гриппоподобный синдром (ГПС) после инъекции препарата наблюдался у 7 больных (32%) с повышенным титром антитиреоидных антител, в 6 случаях (40%) гипотиреоза, у 5 обследуемых (38%) с узлообразованием, и у 5 пациентов (25%) в группе сравнения. Степень выраженности ГПС в сравниваемых группах достоверно не различалась (таблица 3.8.4, приложение).

В частности, повышение температуры тела после инъекции отмечали 20% обследуемых всех сравниваемых групп. Ощущение озноба описывали 5 больных (23%) с маркерами аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ, 7 пациентов (47%) с гипотиреозом, в 5 случаях (38%) узловой трансформации ЩЖ, 7 обследуемых (35%) группы сравнения. Заложенность носа/чихание наблюдалось у 7 пациентов (32%) с антитиреоидными антителами, в 4 случаях (27%) гипотиреоза, у 1 больного (8%) с узлами ЩЖ, и только у 2 пациентов (10%) группы сравнения. Боли в суставах и мышцах развивались в среднем у 30% всех сравниваемых групп. Детальная оценка тяжести общих реакций представлена в таблице 3.8.4 (приложение).

При выполнении корреляционного анализа всех полученных данных были выявлены слабые прямые корреляции уровня антител к ТПО с выраженностью отека, уплотнения, гиперемии в месте инъекции ($R=0,3$, $p=0,009$, $n=70$; $R=0,28$, $p=0,02$, $n=70$; $R=0,37$, $p=0,002$, $n=70$, соответственно). Также наблюдалась прямая связь местных побочных реакций с титром антител к ТГ: отеком, $R=0,24$, $p=0,04$, $n=70$; гиперемией, $R=0,27$, $p=0,02$, $n=70$.

Выраженность ГПС нарастала с увеличением титра антител к ТГ в условиях гипofункции ЩЖ ($R=0,46$, $p=0,03$, $n=15$). Также при анализе всех полученных данных была выявлена связь выраженности болей в суставах, как составляющей ГПС, с уровнем антител к ТГ ($R=0,26$, $p=0,03$, $n=70$).

В условиях гипотиреоза была выявлена прямая связь титра антител к ТПО со степенью тяжести постинъекционного озноба ($R=0,58$, $p=0,02$, $n=15$). Количество антител к ТГ в группе с гипотиреозом, а также у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител, прямо коррелировало с

выраженностью болей в мышцах после введения препарата ($R=0,51$, $p=0,05$, $n=15$, и $R=0,48$, $p=0,02$, $n=22$, соответственно).

Таким образом, у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител наблюдались более тяжелые местные постинъекционные реакции, выраженность которых увеличивалась с ростом титра антитиреоидных антител. Отмечено также сочетание повышения титра антител к ТГ с развитием гриппоподобного синдрома при введении ПИТРС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано около 2,5 млн. случаев РС, и это количество постоянно увеличивается [130, 141]. Высокая распространенность РС отмечается среди лиц молодого возраста (15 – 40 лет) [26]. Данное заболевание часто приводит к ранней инвалидизации, снижению работоспособности, что обуславливает высокую социально-экономическую значимость этой нозологии.

Установлено, что в основе поражения миелиновых оболочек при рассеянном склерозе, лежит возникновение аутоиммунных реакций к компонентам миелина. Многие авторы предполагают существование генетически обусловленной общей аутоиммунной настроенности организма [47, 91]. У больных рассеянным склерозом, по сравнению с общей популяцией, отмечается более высокая частота встречаемости других аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, псориаза, системной красной волчанки, аутоиммунных заболеваний кишечника), наиболее распространенной патологией у данных пациентов являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (преимущественно, болезни Грейвса и аутоиммунного тиреоидита) [18, 47, 56, 69, 73, 79].

По данным ряда исследователей повышение антитиреоидных антител выявляется у 17% - 22% обследуемых с РС [40, 94]. Показатели частоты встречаемости различных заболеваний ЩЖ значительно варьируют: АИТ диагностирован у 5,5% - 11,8% пациентов с РС, гипотиреоз (в том числе субклинический) выявлен у 3% - 14% пациентов с РС, болезнь Грейвса и гипертиреоз у 2 - 3% пациентов с РС [23, 98, 104, 122, 135, 136, 137, 159].

В представленном исследовании выполнен анализ распространенности тиреоидной патологии у больных РС, проживающих в Ярославской области. Различная патология ЩЖ была диагностирована у 65 пациентов (70%) с ремиттирующим РС. В структуре выявленной патологии преобладали АИТ или повышение титра антитиреоидных антител (21 пациент (22%)), узлы ЩЖ (17

больных (18%)), гипотиреоз (12 пациентов (13%)) [175, 176]. Данные показатели соответствовали результатам других исследований распространенности патологии ЩЖ у больных РС [23, 136, 137, 159]. Гипертиреоз был выявлен у 3% обследуемых пациентов с ремиттирующим РС.

При сопоставлении полученных результатов с данными эпидемиологического исследования, проведенного среди населения Ярославской области [30], частота встречаемости аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ была выше заболеваемости в Ярославской области в целом (22% и 4%, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о склонности к развитию аутоиммунных реакций у больных РС, возможно связанной с феноменом «расширения эпитопа» [77, 174]. Кроме того, у большего числа пациентов с РС были выявлены узлы ЩЖ (18% и 5,3%, соответственно). Показатели распространенности гипотиреоза в популяции Ярославской области по данным рассматриваемого исследования [30] учитывали не только субклинический и манифестный гипотиреоз, но также тенденцию к снижению уровня тиреоидных гормонов, что не позволяет проводить сравнение с результатами у пациентов с РС.

В группе больных ремиттирующим РС с повышенным титром антитиреоидных антител преобладало повышение титра антител к ТПО (29 случаях (93%)), титр антител к ТГ был повышен только у 16 пациентов (55%) с ремиттирующим РС.

Гипотиреоз при ремиттирующем РС являлся субклиническим у 16 обследуемых (94%), в 9 случаях (53%) транзиторный, что согласуется с данными литературы [135, 136]. Только 6 пациентов (36%) с гипофункцией ЩЖ имели повышение титра антитиреоидных антител. У 2 пациентов (12%) гипотиреоз являлся послеоперационным. Причины возникновения гипотиреоза у остальных пациентов с РС не ясны и требуют дальнейшего изучения [175, 176].

Гипофункция ЩЖ при ремиттирующем РС чаще регистрировалась у женщин после 40 лет. Узлообразование было диагностировано у женщин с

ремиттирующим РС в возрасте от 45 до 50 лет. Показатели возраста в данных группах достоверно превышали показатели группы сравнения. Но не было выявлено корреляции развития гипотиреоза, узлообразования с возрастом пациентов. Кроме того, длительность РС в сравниваемых группах была сопоставима. Развитие патологии ЩЖ преимущественно у женщин описывается и в ряде других исследований [23, 98].

Практически в 11 случаях (37%) аутоиммунная патология ЩЖ была выявлена до дебюта РС или в течение первых двух лет заболевания. Возможно, у данных пациентов аутоиммунная реакция к антигенам ЩЖ предшествовала развитию поражения ЦНС. Полученные результаты показывают, что развитие аутоиммунной патологии ЩЖ может как предшествовать дебюту РС, так и возникать уже после начала демиелинизирующего процесса. Изучение последовательности развития данных заболеваний представляет интерес для понимания патогенетических механизмов аутоиммунной реактивности. Гипофункция и узловая трансформация ЩЖ у большинства больных были диагностированы уже после развития демиелинизирующего процесса. Но корреляции длительности РС с наличием гипотиреоза или узловой трансформации выявлено не было.

Влияние аутоиммунной патологии ЩЖ на течение РС до настоящего времени подробно не изучалось [23, 104, 136, 137]. В проведенных исследованиях данный аспект либо не рассматривался, либо оценивался только показатель степени инвалидизации по шкале EDSS. Но усугубления неврологического дефицита при заболеваниях ЩЖ по данным большинства авторов выявлено не было. В ходе данного исследования в условиях аутоиммунного процесса к антигенам ЩЖ наблюдалось более тяжелое течение РС: более короткая первая ремиссия, высокая скорость прогрессирования, большее количество обострений в год. Скорость прогрессирования РС нарастала с ростом концентрации антител к ТПО, количество обострений в год находилось в прямой зависимости от значений титра антител к ТПО и к ТГ. Повторное определение антитиреоидных антител подтвердило стабильность

концентраций антител к ТПО и ТГ в сыворотке крови пациентов с РС. Таким образом, в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ наблюдалось более активное течение демиелинизирующего процесса. Вероятно, один аутоиммунный процесс стимулировал развитие аутоиммунной реакции к другим антигенам [175, 176, 177, 181, 182].

Подтверждением усиления активности аутоиммунного демиелинизирующего поражения явились и результаты МРТ. В условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ отмечалось большее количество и объем очагов демиелинизации в T2-режиме, по сравнению с пациентами без патологии ЩЖ. Выраженность очагового поражения головного мозга нарастала с увеличением титра антител к ТПО [186].

Более высокий уровень антител к МОГ в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ также свидетельствовал о более активном течении РС, так как данные антитела рассматриваются в качестве одного из индукторов демиелинизации [103]. Кроме того, титр антител к МАГ был несколько выше у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител. Но полученные различия не были статистически достоверны [20]. Таким образом, повышение антитиреоидных антител у больных РС может выступать одним из факторов риска неблагоприятного течения РС [176, 183].

В условиях гипотиреоза отмечались более тяжелые зрительные, двигательные, чувствительные, когнитивные нарушения и, как следствие, более высокий балл по шкале EDSS. Клиническое значение имела даже транзиторная гипофункция ЩЖ. Выраженность неврологических нарушений увеличивалась с ростом концентрации ТТГ [175, 176, 177, 178]. Данные изменения, вероятно, были связаны с замедлением процессов ремиелинизации и дифференцировки олигодендроцитов в условиях дефицита своб. Т3, своб. Т4 [52, 68]. Возможно, неврологические проявления гипотиреоза суммировались с имеющейся симптоматикой РС [10, 24, 29].

При гипофункции ЩЖ наблюдалась более высокая концентрация НСЕ в сыворотке крови, по сравнению с результатами пациентов без патологии ЩЖ.

Уровень данного показателя отражал степень повреждения нейронов [35]. Вероятно, метаболические нарушения в условиях гипотиреоза усиливали процессы нейродегенерации при РС.

У пациентов с гипофункцией ЩЖ в структуре чувствительных расстройств преобладали полиневритические расстройства чувствительности [175, 176, 178]. Отмечалось нарастание глубины поражения периферических нервов с повышением титра антител к ТГ, что наблюдалось и в ходе исследования поражения периферической нервной системы при первичном субклиническом гипотиреозе [22].

Выраженность неврологических нарушений в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ в сочетании с эутиреозом достоверно не превышала показатели группы сравнения. Однако было выявлено нарастание тяжести глазодвигательных и псевдобульбарных нарушений параллельно росту титра антител к ТПО.

В условиях узловой трансформации ЩЖ, сочетающейся с эутиреозом, наблюдалась более короткая первая ремиссия, ускорение прогрессирования РС. Кроме того, у данных пациентов были диагностированы более тяжелые двигательные нарушения. Среди пациентов с узловой трансформацией ЩЖ колебания значений антител к ТПО и ТГ находились в пределах нормы, при этом была выявлена средняя прямая корреляция длительности первой ремиссии с концентрацией антител к ТГ ($R=0,45$, $p=0,05$, $n=19$). Общее число обострений у пациентов в данной группе было напрямую связано с показателями титра антител к ТПО ($R=0,47$, $p=0,03$, $n=19$). Данные корреляции позволяют предположить влияние уровня антитиреоидных антител на течение демиелинизирующего процесса и в данной группе пациентов, хотя титр антител в данной группе находился в пределах нормы. Причины более активного течения РС у больных РС с узловой трансформацией ЩЖ в сочетании с эутиреозом требуют дальнейшего изучения.

Вегетативные нарушения описываются у многих больных с ремиттирующим РС. Наиболее характерна дисфункция сфинктеров мочевого

пузыря и прямой кишки, что связано с очаговым поражением вегетативных спинальных систем [184]. При очаговых изменениях ствола мозга возможно развитие симпатoadреналовых кризов, нарушений сердечного ритма, дыхательной недостаточности, дисфункции ЖКТ [26].

В данном исследовании у пациентов с ремиттирующим РС, имеющих гипofункцию ЩЖ, аутоиммунную реактивность к антигенам ЩЖ в сочетании с эутиреозом, были выявлены более тяжелые вегетативные нарушения. Степень выраженности данных нарушений увеличивалась параллельно росту концентрации ТТГ, снижению своб. Т3, а также возрастанию титра антитиреоидных антител. В условиях гипofункции ЩЖ был зафиксирован рост частоты встречаемости дисфункции ЖКТ, гипервентиляционного синдрома у пациентов с ремиттирующим РС. Таким образом, выраженность вегетативных нарушений при РС усиливалась за счет проявлений гормонального дисбаланса, но отмечалось и корреляция титра антитиреоидных антител с тяжестью вегетативных проявлений.

Более выраженная вегетативная дисфункция наблюдалась и у больных РС с узловой трансформацией ЩЖ, не имеющих каких-либо лабораторных отклонений. В ряде исследований развитие вегетативной дисрегуляции отмечается у пациентов с узловым эутиреоидным зобом, но причины данной симптоматики остаются не ясны [11, 12].

В клинической картине дисфункции ЩЖ развиваются выраженные нейропсихологические нарушения: астения, неврозоподобный синдром, депрессия, панические атаки [13, 22, 24, 29, 36]. В представленном исследовании был проведен анализ влияния патологии ЩЖ на данные нарушения у пациентов с ремиттирующим РС. Астенический синдром был выявлен практически у половины пациентов всех сравниваемых групп, что согласовалось с исследованиями распространенности астении у больных РС [14]. Достоверных отличий по тяжести астении между группами не наблюдалось.

Показатель личностной тревожности отражал уровень тревожности как устойчивую личностную особенность обследуемого. Практически у всех пациентов сравниваемых групп наблюдался средний или высокий уровень личностной тревожности. Но в условиях гипофункции ЩЖ отмечались более высокие показатели личностной тревожности, по сравнению с пациентами без патологии ЩЖ. Некоторый рост личностной тревожности был зафиксирован и у больных РС с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ в сочетании с эутиреозом [179]. Различий в показателях выраженности реактивной тревожности выявлено не было.

По данным литературы практически у половины больных РС регистрируется состояние депрессии [50, 102]. В результате данного исследования наличие депрессии наблюдалось у 55% пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител, 65% больных с гипотиреозом, в 53% случаев узловой трансформации, и только у 32% пациентов без патологии ЩЖ. В условиях гипофункции ЩЖ у больных РС был выявлен более высокий уровень депрессии, чем в группе без патологии ЩЖ. Также большая выраженность депрессии была выявлена у больных РС с узловой трансформацией ЩЖ в сочетании с эутиреозом. Механизмы влияния узлообразования без функциональных нарушений на степень тяжести депрессии требуют дальнейшего изучения.

При анализе интеллектуально-мнестических нарушений у больных ремиттирующим РС были выбраны показатели, отражающие когнитивные расстройства, наиболее характерные для патологии ЩЖ. По данным ряда исследователей в условиях дистиреоза наблюдаются снижение памяти, внимания, замедление скорости мыслительных процессов, трудности в понимании сложных вопросов. [10, 29, 71]. При обследовании с использованием субтеста памяти Р. Амтхауэра пациенты с РС в сочетании с повышенным титром антитиреоидных антител совершали большее количество ошибок, чем больные группы сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении процессов запоминания, сохранения и

воспроизведения информации под влиянием аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ даже в условиях эутиреоза [180].

Сохранность логического мышления, определенная по субтесту простых аналогий Р. Амтхауэра, у обследуемых пациентов с гипофункцией ЩЖ, узлообразованием была ниже, чем в группе без патологии ЩЖ. Также у больных РС с гипотиреозом было выявлено увеличение количества ошибок в тесте параллельно снижению уровня своб. Т4. Данные изменения соответствуют описанным в литературе когнитивным нарушениям, характерным для гипофункции ЩЖ [10, 29].

Использование теста «Таблицы Шульте» позволило оценить способность к концентрации внимания, скорость обработки информации. В ходе данного теста были получены показатели психической устойчивости, степени вработываемости, эффективности работы. Показатель эффективности работы, также отражал снижение концентрации внимания. Недостаточная эффективность работы при выполнении теста и снижение концентрации внимания наблюдались у большего числа испытуемых в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ, при наличии гипотиреоза, а также у больных с узловой трансформацией ЩЖ. Также выраженность данных нарушений в перечисленных группах была достоверно выше, чем у пациентов без патологии ЩЖ. Различий показателей степени вработываемости и психической устойчивости в сравниваемых группах не наблюдалось, однако была установлена связь снижения своб. Т3 с увеличением выраженности психической неустойчивости.

Заместительная гормональная терапия гипофункции ЩЖ была назначена в 6 случаях (35%) гипотиреоза: у 4 пациентов со стойкой гипофункцией вследствие аутоиммунного тиреоидита и у 2 больных с послеоперационным гипотиреозом. 1 пациент отказался от приема левотироксина натрия.

В течение 8 - 12 месяцев 5 пациентов с гипотиреозом получали гормонозаместительную терапию левотироксином натрия с достижением уровня ТТГ, находящегося в пределах нормы. Затем всем пациентам было

проведено повторное неврологическое, нейропсихологическое обследование, а также оценка выраженности вегетативных нарушений и клинических проявлений гипотиреоза.

В ходе выполнения повторного неврологического обследования наиболее чувствительными к восстановлению уровня тиреоидных гормонов оказались стволовые, чувствительные, когнитивные нарушения, а также снизился балл по шкале инвалидизации EDSS. Достоверно уменьшилась и тяжесть вегетативных нарушений у данных пациентов.

По результатам повторного нейропсихологического тестирования уровень астении снизился в среднем на 5 баллов, выраженность личностной тревожности уменьшилась на 3 балла, степень тяжести депрессии на 5,5 балла. Улучшения результатов когнитивных тестов выявлено не было.

Вопрос влияния иммуномодулирующей терапии РС на развитие и выраженность патологии ЩЖ подробно рассматривался во многих исследованиях. Возникновение дисфункции ЩЖ и аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ на фоне лечения β -интерфероном – 1b наблюдалось у 5 - 25% пациентов [23, 53, 72, 135, 169]. В ходе анализа результатов проведенного исследования гипофункция ЩЖ была выявлена у 7 пациентов (16%), получающих β -интерфероны, у 3 обследуемых (12%) на фоне лечения глатирамера ацетатом, и у 2 больных (8%) РС, не получавших иммуномодулирующей терапии. Но различия с группой без терапии не достигли статистической значимости. Доля пациентов, имеющих гипотиреоз на фоне лечения β -интерферонами, соответствовала данным литературы. Достаточно высокий процент случаев гипофункции ЩЖ при лечении глатирамера ацетатом, был связан с малым количеством наблюдений.

Эффективность проводимой патогенетической терапии РС оценивалась по количеству обострений, возникших на фоне лечения, наличию прогрессирования демиелинизирующего процесса по данным МРТ, а также появлению очагов поражения, накапливающих контрастное вещество. У 10 больных РС (44%) с повышенным титром антитиреоидных антител, а также 7

обследуемых (54%) с узлообразованием наблюдалось 2 и более обострений на фоне иммуномодулирующей терапии, что достоверно превышало показатели группы сравнения - 3 пациентов (15%) [185].

Отрицательная динамика по данным МРТ на фоне лечения ПИТРС была диагностирована достоверно чаще у больных с повышенным титром антитиреоидных антител, чем у пациентов без патологии ЩЖ. Доля больных с отрицательной динамикой в группах с гипотиреозом, узлообразованием, также была выше, чем в группе сравнения, но статистически недостоверно. Количество пациентов, имеющих очаги, накапливающие контрастное вещество на фоне терапии ПИТРС, также было больше в группе с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ, чем в группе сравнения. Данные изменения подтверждают более активное течение демиелинизирующего процесса у больных с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ. Кроме того, при наличии второго аутоиммунного процесса, вероятно, снижается эффективность проводимой иммуномодулирующей терапии РС [185].

Больные с гипофункцией ЩЖ чаще отмечали боли при введении ПИТРС, чем пациенты группы сравнения. Возможно, данные ощущения усиливались в связи с более выраженными чувствительными нарушениями, развивающимися у больных РС при гипотиреозе. При оценке степени тяжести местных побочных реакций в группе с маркерами аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ были выявлены более выраженный отек, уплотнение, гиперемия в месте инъекции, по сравнению с пациентами без патологии ЩЖ. Размеры местного отека, уплотнения, гиперемии возрастали параллельно увеличению титров антител к ТПО и ТГ. Данные изменения могут быть связаны с возможным наличием у больных РС с повышенным титром антитиреоидных антител аллергической настроенности организма.

В условиях аутоиммунного процесса к антигенам ЩЖ развитие ГПС наблюдалось у 7 обследуемых (32%), у 6 больных (40%) с гипотиреозом, в 5 случаях (38%) узловой трансформации ЩЖ, и только у 5 пациентов (25%) без патологии ЩЖ, но данные различия не достигли статистической

достоверности. Степень тяжести ГПС была сопоставима в сравниваемых группах. Частота развития ГПС после введения препарата возрастала параллельно увеличению титра антител к ТГ. Также была выявлена прямая связь выраженности болей в суставах и мышцах, как составляющей ГПС, с уровнем антител к ТГ. Степень тяжести постинъекционного озноба усиливалась с ростом титра антител к ТПО.

Таким образом, наибольшая активность демиелинизирующего процесса наблюдается у больных РС, имеющих повышение титра антитиреоидных антител. Для данных пациентов характерно активное течение заболевания (более короткая первая ремиссия, высокая скорость прогрессирования, большое количество обострений в год), большая выраженность очагового поражения по данным МРТ, более высокие титры антител к МОГ, а также снижение эффективности иммуномодулирующей терапии. Представленные особенности позволяют предположить усиление активности РС при наличии второго аутоиммунного процесса в организме и рассматривать повышение титра антитиреоидных антител как фактор риска активного течения РС.

Более выраженные неврологические (зрительные, двигательные, когнитивные, более высокий балл EDSS), нейропсихологические, вегетативные нарушения диагностируются у больных РС, имеющих гипofункцию ЩЖ. Данные особенности, вероятно, связаны с торможением процессов ремиелинизации дифференцировки олигодендроцитов в условиях дефицита своб. Т3, своб. Т4 [52, 68], а также объединением неврологических нарушений при гипотиреозе с имеющимся неврологическим дефицитом [10, 24, 29].

ВЫВОДЫ

1. Структура патологии щитовидной железы у больных ремиттирующим рассеянным склерозом соответствует ее особенностям в регионе, однако выявлена большая распространенность повышенного титра антитиреоидных антител, узлообразования щитовидной железы, чем в популяции Ярославской области в целом, что свидетельствует о повышенной склонности к развитию аутоиммунных реакций.

2. При наличии аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы наблюдалась большая активность демиелинизирующего процесса, что проявляется более короткой первой ремиссией, ускорением прогрессирования патологического процесса, большим количеством обострений, более высокими титрами антител к миелин-олигодендропроцитарному гликопротеину.

3. Сочетание рассеянного склероза и гипотиреоза характеризуется более выраженными неврологическими нарушениями (зрительными, двигательными, чувствительными, когнитивными), степень тяжести которых прямо коррелирует с уровнем тиреотропного гормона. В условиях гипотиреоза щитовидной железы преобладают полиневритические расстройства чувствительности, при этом степень тяжести поражения периферических нервов нарастает с увеличением титра антител к тиреоглобулину. Более высокий уровень нейроспецифической енолазы в условиях гипотиреоза щитовидной железы свидетельствует об усилении процессов нейродегенерации в этой группе пациентов.

4. Вегетативные и нейропсихологические нарушения при рассеянном склерозе преобладали в условиях гипотиреоза, аутоиммунной реактивности к антигенам щитовидной железы в сочетании с эутиреозом.

5. По данным магнитно-резонансной томографии при рассеянном склерозе в условиях аутоиммунной реактивности щитовидной железы отмечалось большее количество и объем очагов демиелинизации, нарастающее с увеличением титра антител к тиреопероксидазе.

6. У больных с повышенным уровнем антитиреоидных антител выявлено снижение эффективности патогенетической терапии и более выраженные местные реакции на введение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Частота развития гриппоподобного синдрома после введения препарата возрастала параллельно увеличению титра антител к тиреоглобулину.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При активном течении рассеянного склероза необходимо проводить исследование гормонов щитовидной железы и антитиреоидных антител в сыворотке крови пациентов.

2. У больных рассеянным склерозом, имеющих выраженные зрительные, двигательные, чувствительные нарушения по полиневритическому типу, вегетативную дисфункцию, высокий уровень тревожности, депрессии рекомендуется исключить патологию щитовидной железы.

3. Наличие у пациентов с рассеянным склерозом повышенного титра антитиреоидных антител требует дополнительного контроля результатов магнитно-резонансной томографии для исключения нарастания очагового поражения головного мозга с целью коррекции тактики лечения.

4. При возникновении выраженных местных побочных реакции на введение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, с целью уточнения возможных причин необходимо определение уровня антитиреоидных антител.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BTU	Bühlmann единицы титра
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FS	Шкала функциональных систем J.F. Kurtzke
HLA	Human Leucocyte Antigens
Ig	Иммуноглобулин
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
АР	Аутоиммунная реактивность
АТ	Антитела
ГА	Глатирамера ацетат
ГПС	Гриппоподобный синдром
МАГ	Миелин-ассоциированный гликопротеин
МОГ	Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин
МР	Магнитно-резонансный
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НСЕ	Нейрон-специфическая енолаза
ПИТРС	Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС	Рассеянный склероз
Своб. Т3	Свободный трийодтиронин
Своб. Т4	Свободный тироксин
Т3	Трийодтиронин

Т4	Тироксин
ТГ	Тиреоглобулин
ТПО	Тиреопероксидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЦНС	Центральная нервная система
ЩЖ	Щитовидная железа
ИЛ	Интерлейкин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутоиммунные заболевания в неврологии / под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко // Т. 1. –М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. – 400 с.
2. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреоидология (руководство). / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская М. // ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 816 с.
3. Бойко О.В. Терифлуномид - новый пероральный препарат, изменяющий течение рассеянного склероза / О.В. Бойко О.В., И.Д. Столяров, А.М. Петров, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Том 10. – С. 78-81.
4. Будневский А.В. Синдром нетиреоидных заболеваний / А.В. Будневский, Т.И. Грекова, В.Т. Бурлачук // Клиническая тиреоидология. – 2004. - Том 2, №1. – С. 5-9.
5. Буланова В.А. Клинико-электрофизиологические и некоторые иммунологические аспекты невропатий при системной красной волчанке: дисс. ...к.м.н. / В.А. Буланова. – 2002. — 155 с.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. / Е.А. Валдина // СПб: Питер, 2006. — 368 с.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство / А.М. Вейн // М.: Медицинское информативное агентство, 2003. – 752 с.
8. Воробьева А.А. Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе: автореф. дис....канд. мед. наук.: 14.01.11 и 03.01.04 / А.А. Воробьева. – Москва, 2014. – 28с.
9. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности: учебное пособие / О.П. Елисеев // СПб.: Изд-во «Питер». – 2000. – С. 388-415.
10. Жарикова А.В. Неврологические «маски» при патологии щитовидной железы. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности /

А.В. Жарикова, В.В. Пономарев // Гомель: Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. - 2013. – С. 98-102.

11. Зязикова Т.Х. Биоэлектрическая функция сердца у больных узловым эутиреоидным зобом в сочетании с синдромом вегетативной дисфункции / Т.Х. Зязикова, Т.Н. Панова // Естественные науки (журнал фундаментальных и прикладных исследований). — Астрахань (АГУ), 2006. — № 4(13). — С. 51-55.

12. Зязикова Т.Х. Состояние биоэлектрической функции сердца и кожной микроциркуляции при различных морфологических формах узлового эутиреоидного зоба / Т.Х. Зязикова // Международный эндокринологический журнал. – 2008. - 5(17). – С. 30-35.

13. Калинин А. П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П. Калинин, С.В. Котов // М.: Медицинское информационное агенство. – 2009. – 488 С.

14. Касаткин Д.С. Синдром астении и синдром патологической утомляемости при ремиттирующем РС: автореф. дис....канд. мед. наук.: 14.01.11 / Д.С.Касаткин// Москва, 2006. – 27 с.

15. Касаткин Д.С. Унификация оценки побочных эффектов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза / Д.С. Касаткин, Н.Н. Спирин, А.Н. Бойко, Я.В. Власов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Рассеянный склероз. – 2014. - №2. - С.78-82.

16. Качура Д.А. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза на модели городской популяции Ярославской области: автореф. дис....канд.мед. наук.: 14.01.11/ Д.А. Качура // Иваново, 2003 – 24 с.

17. Козырева А.Ю. Методика «Таблицы Шульте» / А.Ю. Козырева // Альманах психологических тестов. - М., 1995. – С. 112-116.

18. Лавин Н. Эндокринология / Н. Лавин // Москва, «Практика», 1999. – 1128 с.

19. Малкова Н.А. Рассеянный склероз / Н.А. Малкова, А.П. Иерусалимский // Новосибирск: НГМУ. – 2006. – 198 с.
20. Молоствов Г.С. Иммунологические аспекты патогенеза аутоиммунного тиреоидита / Г.С. Молоствов, Л.И. Данилова // Журнал «Медицинские новости». – 1997. - №4. – С. 3 – 10.
21. Настольная книга практического психолога: Книга № 2/ под ред. Е.И. Рогова// М., Гуманит. изд. центр Владос. 1999. – 480 с..
22. Никанорова Т.Ю. Субклинический гипотиреоз в практике невролога / Т.Ю. Никанорова, Н.Н. Спирин, Е.Л. Касаткина, Ю.К. Александров // Неврология и ревматология. – 2008. - №2. – С. 35-40.
23. Петрова Л.В. Возможное влияние иммуномодулирующей терапии на развитие патологии щитовидной железы у больных рассеянным склерозом / Л.В. Петрова, А.Н. Бойко, Т.Т. Батышева, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова – 2011. – Том 111, 2. – С. 10-16.
24. Петунина Н.А. Гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Consilium medicum. – 2012. – № 2. – С. 80-83.
25. Петунина Н.А. Синдром гипотиреоза / Н.А. Петунина // РМЖ. - 2005. - Т.13, № 6(230). – С. 295-301.
26. Рассеянный склероз: Клиническое руководство / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко // М.: Реал-Тайм, 2011. - 528 с.
27. Смагина И.В. Факторы, ассоциированные с высокой скоростью прогрессирования рассеянного склероза / И.В. Смагина, С.А. Ельчанинова, А.Г. Золовкина, А.О. Гридина // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. - №2. – С. 25-28.
28. Спирин Н.Н. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза у больных с различным уровнем эссенциальных и токсических химических веществ в сыворотке крови / Н.Н.Спирин, Д.А. Качура, М.Б. Ершов, Джурко Ю.А., Шитов Л.Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова – 2011. – Том 111, 2. – С. 10-16.

29. Спирин Н.Н. Неврологические аспекты нарушения функции щитовидной железы / Н.Н. Спирин, Ю.К. Александров, Е.Л. Касаткина, Е.В. Ширманова // Ярославль: «Ремдер». – 2007. – 40 с.
30. Терпугова О.В. Особенности патогенеза эндемического зоба и других тиреопатий в условиях экологического неблагополучия: автореф. дис....канд. мед. наук.: / О.В. Терпугова. – Новосибирск, 2002. – 23 с.
31. Товажнянская Е.Л. Клинические особенности и патогенетические механизмы формирования неврологических синдромов при первичном гипотиреозе / Е.Л. Товажнянская, И.А. Григорова, Л.В. Тихонова // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 6(36). – С. 21- 25 .
32. Трошина Е.А. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей / Е.А. Трошина, Г.Ф. Александрова, Ф.М. Абдулхабирова, Н.В. Мазурина // М., 2003. – 33 с.
33. Хайбуллин Т.И. Патогенетическая гетерогенность рассеянного склероза: ключ к пониманию клинического полиморфизма заболевания и разработке индивидуализированной терапии / Т.И. Хайбуллин, Ф.А. Хабилов, Ф.И. Девликамова, Н.Н. Бабичева // Неврологический вестник. – 2010. - Т. 42, №1. - С. 54-65.
34. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности / Ч.Д.Спилбергера. Ю.Л. Ханин // Л.: ЛНИИТЕК, 1976. - 45 с.
35. Чехонин В.П. Иммуноферментный анализ нейронспецифической енолазы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при нервно – психических заболеваниях / В.П. Чехонин, О.И. Гурина, И.А. Рябухин и др. // Рос. психиатр. журн. - 2000. - № 4. - С. 15–19.
36. Ширманова Е.В. Клинико-функциональная характеристика и иммунологические особенности поражения нервной системы при диффузном токсическом зобе: дисс. ... к.м.н. / Е.В. Ширманова. – 2006. - 164 с.

37. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / под ред. А.И. Кубарко, S. Yamashita // Минск - Нагасаки, 1998. – 368 с.
38. Almazan G. Triiodothyronine stimulation of oligodendroglial differentiation and myelination. A developmental study / G. Almazan, P. Honegger, J.M. Matthieu // *Developmental Neuroscience*. – 1985. – Vol. 7(1). – P. 45–54.
39. Angelucci F. Serum levels of anti-myelin antibodies in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during different phases of disease activity and immunomodulatory therapy / F. Angelucci, M. Mirabella, G. Frisullo, M. Caggiula, P.A. Tonali, et al. // *Dis Markers*. – 2005. – Vol. 21(2). P. 49-55.
40. Annunziata P. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis / P. Annunziata, F. Lore', E. Venturini, P. Morana, E. Guarino, S. Borghi, et al. // *J. Neurol. Sci.* – 1999. – Vol. 168(1). – P. 32-36.
41. Ascherio A. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection / A. Ascherio, K.L. Munger // *Ann Neurol.* - 2007. – Vol. 61(4). – P. 288–299.
42. Ascherio A. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors / A. Ascherio, K.L. Munger // *Ann Neurol.* – 2007. – Vol. 61(6). – P. 504-13.
43. Atakhanova B.A. Regulation of incorporation of amino acids into the thyroid gland proteins by thyroid hormones / B.A. Atakhanova, I.K. Turakulov // *Probl Endokrinol (Mosk)*. – 1979. – Vol. 25(4). – P. 68-71.
44. Baig S. Multiple sclerosis: cells secreting antibodies against myelin-associated glycoprotein are present in cerebrospinal fluid / S. Baig, T. Olsson, J. Yu-Ping, B. Höjeberg, M. Cruz, H. Link et al. // *Scand J. Immunol.* – 1991. – Vol. 33. – P. 73–79.
45. Beck A.T. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. - Vol.4. – P. 561 – 571.

46. Berbel P. Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections of rats / P. Berbel, A. Guadano-Ferraz, A. Angulo, J.R. Cerezo // *Behavioural Brain Research*. – 1994. – Vol. 64(1-2). – P. 9–14.
47. Betterle C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) / C. Betterle, R. Zancetta // *Acta Bio Medica*. – 2003. – Vol. 74. – P. 9-33.
48. Brent G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease / G.A. Brent // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20(7). – P. 755–761.
49. Broadley S.A. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis A UK survey / S.A. Broadley, J. Deans, S.J. Sawcer, D. Clayton, D.A. Compston // *Brain*. – 2000. – Vol. 123. –P. 1102-1111.
50. Caine E.D. Multiple sclerosis, depression, and the risk of suicide / E.D. Caine, S.R. Schwid // *Neurology*. - 2002. – 59. – P. 662–663.
51. Calza L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells / L. Calza, M. Fernandez, L. Giardino // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 44. – P. 13–23.
52. Calza L. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease / L. Calza, M. Fernandez, A. Giuliani, G. D'Intino, S. Pirondi et al. // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2005. – Vol. 48(2). – P. 339-346.
53. Caraccio N. Long-Term Follow-Up of 106 Multiple Sclerosis Patients Undergoing Interferon- β 1a or 1b Therapy: Predictive Factors of Thyroid Disease Development and Duration / N. Caraccio, A. Dardano, F. Manfredonia, L. Manca, L. Pasquali et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – Vol. 90(7). – P. 4133-4137.
54. Chastain E.M.L. Molecular mimicry as an inducing trigger for CNS autoimmune demyelinating disease / E.M.L. Chastain, S.D. Miller // *Immunol Rev*. – 2012. – Vol. 245(1). – P. 227–238.
55. Cohen J.A. CARE-MS I investigators Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:

a randomised controlled phase 3 trial / J.A. Cohen, A.J. Coles, D.L. Arnold, C. Confavreux, E.J. Fox, et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9856). – P. 1819–1828.

56. Cojocaru M. Multiple autoimmune syndrome / M. Cojocaru, I.M. Cojocaru, I. Silosi // *A Journal of Clinical Medicine*. – 2010. – Vol. 5, №.2. – P. 132-134.

57. Coles A.J. CAMMS223 Investigators Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis / A.J. Coles, D.A. Compston, K.W. Selmaj, S.L. Lake, S. Moran, et al. - *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359(17). – P. 1786–1801.

58. Coles A.J. CARE-MS II investigators Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial / A.J. Coles, C.L. Twyman, D.L. Arnold, J.A. Cohen, C. Confavreux, et al. // *Lancet*. – 2012. - Vol. 380(9856). – P. 1829–1839.

59. Compston A. Glial lineages and myelination in the central nervous system / A. Compston, J. Zajicek, J. Sussman, A. Webb, G. Hall et al. // *J Anat*. – 1997. – Vol. 190 (Pt 2). – P. 161-200.

60. Constant E.L. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study / E.L. Constant, A.G. de Volder, A. Ivanoiu, A. Bol, D. Labar, et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – Vol. 86(8). – P. 3864–3870.

61. Cossburn M. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort / M. Cossburn, A.A. Pace, J. Jones, R. Ali, G. Ingram, et al. // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77(6). – P. 573-579.

62. Csaba G. Hormones in the immune system and their possible role. A critical review / G. Csaba // *Acta Microbiol Immunol Hung*. – 2014. - Vol. 61(3). – P. 241-260.

63. De Vito P. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level / P. De Vito, S. Incerpi, J.Z. Pedersen, P. Luly, F.B. Davis, P.J. Davis // *Thyroid*. – 2011. – Vol. 21(8). – P.879-890.

64. Dell'Acqua M.L. Functional and molecular evidence of myelin- and neuroprotection by thyroid hormone administration in experimental allergic

encephalomyelitis / M.L. Dell'Acqua, L. Lorenzini, G. D'Intino, S. Sivilia, P. Pasqualetti, et al. // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2012. – Vol. 38(5). – P. 454-470.

65. Derfuss T. Identifying autoantigens in demyelinating diseases: valuable clues to diagnosis and treatment? / T. Derfuss, E. Meini // *Curr Opin Neurol.* – 2012. – Vol. 25(3). – P. 231-238.

66. Dezone R.S. Thyroid hormone and astroglia: endocrine control of the neural environment / R.S. Dezone, F.R. Lima, A.G. Trentin, F.C. Gomes // *J Neuroendocrinol.* – 2015. – Vol. 27(6). – P. 435-445.

67. Di Crescenzo V. Human herpes virus associated with Hashimoto's thyroiditis / V. Di Crescenzo, A. D'Antonio, M. Tonacchera, C. Carlomagno, M. Vitale // *Infez Med.* – 2013. – Vol. 21(3). – P.224-228.

68. D'Intino G. Triiodothyronine administration ameliorates the demyelination/remyelination ratio in a non-human primate model of multiple sclerosis by correcting tissue hypothyroidism / G. D'Intino, L. Lorenzini, M. Fernandez, A. Taglioni, G. Perretta, et al. // *J Neuroendocrinol.* – 2011. - 23(9). – P. 778-790.

69. Dobson R. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis / R. Dobson, G. Giovannoni // *J Neurol.* – 2013. – Vol. 260(5). – P. 1272-1285.

70. Dong Y.H. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge / Y.H. Dong, D.G. Fu // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2014. – Vol. 18(23). – P. 3611-3618.

71. Dugbartey A.T. Neurocognitive aspects of hypothyroidism / A.T. Dugbartey // *Arch Intern Med.* – 1998. - Vol. 158(13). – P. 1413-1418.

72. Durelli L. Thyroid Function and Autoimmunity during Interferon -1b Treatment: A Multicenter Prospective Study / L. Durelli, B. Ferrero, A. Oggero, E. Verdun, A. Ghezzi, et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2001. – Vol. 86(8). – P. 3525-3532.

73. 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 // *Mult Scler.* – 2004. – Vol. 10(5). – P. 575-581.

74. Effraimidis G. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players / G. Effraimidis, W.M. Wiersinga // *Eur J Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170(6). – P. 241-252.

75. Emery B. Regulation of oligodendrocyte differentiation and myelination / B. Emery // *Science.* – 2010. – Vol. 330(6005). – P. 779–782.

76. Eschler C.D. Cutting Edge: The etiology of Autoimmune Thyroid Diseases / C.D. Eschler, A. Hasham, Y. Tomer // *Clin Rev Allerg Immunol.* – 2011/ - Vol. 41(2). – P.190–197.

77. Esposito M. Human transaldolase and cross-reactive viral epitopes identified by autoantibodies of multiple sclerosis patients / M. Esposito, V. Venkatesh, L. Otvos, Z. Weng, S. Vajda, et al. // *J Immunol.* – 1999. – Vol. 163(7). – P. 4027–4032.

78. Fabris N. Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine-immune interaction / N. Fabris, E. Mocchegiani, M. Provinciali // *Hormone Res.*-1995.-Vol. 43. - P. 29–38.

79. Farez M.F. Autoimmune disease prevalence in a multiple sclerosis cohort in Argentina / M.F. Farez, M.E. Balbuena Aguirre, F. Varela, A.A. Köhler, J. Correale // *Mult Scler Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 3-6.

80. Fernandez M. Thyroid hormone administration enhances remyelination in chronic demyelinating inflammatory disease / M. Fernandez, A. Giuliani, S. Pironi, G. D'Intino, L. Giardino et al. // *PNAS.* – 2004. - Vol. 101. - № 46. – P. 16363–16368.

81. Friese M.A. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis / M.A. Friese, B. Schattling, L. Fugger // *Nat Rev Neurol.* – 2014. – Vol. 10(4). – P. 225-238.

82. Frohman E.M. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis / E.M. Frohman, M.K. Racke, C.S. Raine // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354(9). – P. 942-955.

83. Ganesh B.B. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity / B.B. Ganesh, P. Bhattacharya, A. Gopisetty, B.S. Prabhakar // *J Interferon Cytokine Res.* – 2011. – Vol. 31(10). – P. 721-731.
84. Gravel C. Maturation of the corpus callosum of the rat: II. Influence of thyroid hormones on the number and maturation of axons / C. Gravel, R. Sasseville, R. Hawkes // *J Comp Neurol.* – 1990. – Vol. 291(1). – P. 147-161.
85. Haas J. Reduced suppressive effect of CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis / J. Haas, A. Hug, A. Viehöver, B. Fritzsche, C.S. Falk, et al. // *Eur J Immunol.* – 2005. – Vol. 35(11). – P. 3343–3352.
86. Haase C.G. The fine specificity of the myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody response in patients with multiple sclerosis and normal healthy controls / C.G. Haase, J. Guggenmos, U. Brehm, M. Andersson, T. Olsson, et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2001. – Vol. 114. – P. 220-225.
87. Hampton D.W. Neurodegeneration progresses despite complete elimination of clinical relapses in a mouse model of multiple sclerosis / D.W. Hampton, A. Serio, G. Pryce, S. Al-Izki, R.J. Franklin // *Acta Neuropathol Commun.* – 2013. - Vol. 1(1). – P. 1-84.
88. Harandi A.A. Vitamin D and multiple sclerosis / A.A. Harandi, A.A. Harandi, H. Pakdaman, M.A. Sahraian // *Iran J Neurol.* – 2014. – Vol. 13(1). – P. 1-6.
89. Hasham A. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity / A. Hasham, A. Tomer // *Immunol Res.* – 2012. – Vol. 54(1-3). – P. 204–213.
90. Heinzlef O. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis / O. Heinzlef, S. Alamowitch, V. Sazdovitch, P. Chillet, A. Joutel, et al. // *Acta Neurol Scand.* – 2000. – Vol. 101(1). – P. 36-40.
91. Henderson R.D. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families / R.D. Henderson, C.J. Bain, M.P. Pender // *J Clin Neurosci.* – 2000. – Vol. 7(5). – P. 434-437.

92. Hohlfeld R. 'Gimme five': future challenges in multiple sclerosis. ECTRIMS Lecture 2009 / R. Hohlfeld // *Multiple Sclerosis*. - 2010. - Vol. 16 (1). - P. 3-14.
93. Iddah M.A. Autoimmune thyroid disorders / M.A. Iddah, B.N. Machari // *ISRN Endocrinol*. – 2013. – Vol. 26. – P. 509-764.
94. Ioppoli C. Circulating thyroid and gastric parietal cell autoantibodies in patients with multiple sclerosis / C. Ioppoli, G. Meucci, S. Mariotti, E. Martino, A. Lippi // *J. Neurol. Sci*. – 1990. – Vol. 11. – P. 31-36.
95. Jahagirdar V. Thyroid hormone's role in regulating brain glucose metabolism and potentially modulating hippocampal cognitive processes / V. Jahagirdar, E.C. McNay // *Metab Brain Dis*. – 2012. – Vol. 27(2). – P. 101-111.
96. Jalkanen A. Increased thyroid autoimmunity among women with multiple sclerosis in the postpartum setting / A. Jalkanen, M. Saraste, A. Gfeller, H.M. Surcel, L. Airas // *Mult Scler*. – 2013. – Vol. 19(13). – P. 1734-1742.
97. Jena S. Effect of persistent and transient hypothyroidism on histoarchitecture and antioxidant defence system in rat brain / S. Jena // *Neurol Sci*. – 2015. – Vol. 36(6). – P. 953-959.
98. Karni A. Association of MS with thyroid disorders / A. Karni, O. Abramsky // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53(4). – P. 883-885.
99. Kaur G. Natural killer cells and their receptors in multiple sclerosis / G. Kaur, J. Trowsdale, L. Fugger // *Brain*. – 2012. – Vol. 136(Pt 9). – P. 2657-2676.
100. Kelley K.W. Protein hormones and immunity / K.W. Kelley, D.A. Weigent, R. Kooijman // *Brain Behav Immun*. – 2007. – Vol. 21(4). – P. 384-92.
101. Keough M.B. Remyelination therapy for multiple sclerosis / M.B. Keough, V.W. Yong // *Neurotherapeutics*. – 2013. – Vol. 10(1). – P. 44-54.
102. Kesselring J. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis / J. Kesselring, U.J. Klement // *Neurol*, 2001. – 248. – P. 180–183.
103. Kezuka T. Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis / T. Kezuka, Y. Usui, N. Yamakawa, Y. Matsunaga, et al. // *J Neuroophthalmol*. - 2012. - 32(2). – P. 107-110.

104. Kiessling W.R. Thyroid function in multiple sclerosis / W.R. Kiessling, K.W. Pflughaupt, I. Haubitz, H.G. Mertens // *Acta Neurol Scand.* – 1980. – Vol. 62(4). – P. 255-258.
105. Klecha A.J. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis / A.J. Klecha, A.M. Genaro, A.E. Lysionek, R.A. Caro, G.A. Coluccia et al. // *International Journal of Immunopharmacology.* – Vol. 22. – 2000. – P. 491–500.
106. Klecha A.J. Integrative study of hypothalamus–pituitary–thyroid–immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway / A.J. Klecha, A.M. Genaro, G. Gorelik, M.L.B. Arcos, D.M. Silberman et al. // *J Endocrinol.* – 2006. – Vol. 189. – P. 45-55.
107. Koch M. Plasma S100 beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis / M. Koch, J. Mostert, D. Heersema, A. Teelken, J. De Keyser // *J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 252(2). – P. 154-158.
108. Koike E., Noguchi S., Yamashita H. et al. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules: Prediction of Malignancy // *Arch. Surg.* – 2001. - 136, № 3. – P. 334-337.
109. Kreisler A. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction / A. Kreisler, J. de Seze, T. Stojkovic, B. Delisse, M. Combelles, et al. // *Acta Neurologica Scandinavica.* – 2003. – Vol. 107(2). – P. 154-157.
110. Kumar A. Structural and dynamical insights on HLA-DR2 complexes that confer susceptibility to multiple sclerosis in Sardinia: a molecular dynamics simulation study / A. Kumar, E. Cocco, L. Atzori, M.G. Marrosu, E. Pieroni // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(3). - P. e59711.
111. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33(11). – P. 1444-1452.

112. Łacka K. Current views on the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease) / K. Łacka, A. Maciejewski // *Pol Merkur Lekarski*. – 2011. – Vol. 30(176). – P. 132-138.
113. Lalive P.H. Autoantibodies in inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system / P.H. Lalive // *Swiss Med Wkly*. – 2008. – Vol. 138(47-48). – P. 692-707.
114. Laroni A. Multiple sclerosis and autoimmune diseases: epidemiology and HLA-DR association in North-east Italy / A. Laroni, M. Calabrese, P. Perini, M.P. Albergoni, F. Ranzato, et al. // *Neurol*. – 2006. – Vol. 253(5). – P. 636-639.
115. Libbey J.E. Role of pathogens in multiple sclerosis / J.E. Libbey, M.F. Cusick, R.S. Fujinami // *Int Rev Immunol*. – 2014. – Vol. 33(4). – P. 266-283.
116. Lima F.R.S. Regulation of microglial development: a novel role for thyroid hormone / F.R.S. Lima, A. Gervais, C. Colin, M. Izembart, V.M. Neto et al. // *Journal of Neuroscience*. – 2001. – Vol. 21(6). – P. 2028–2038.
117. Lin S.H. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis / S.H. Lin, C.L. Huang // *J Am Soc Nephrol*. – 2012. – Vol. 23(6). – P. 985-988.
118. Lubetzki C. Demyelination in multiple sclerosis / C. Lubetzki, B. Stankoff // *Handb Clin Neurol*. – 2014. – Vol. 122. – P. 89-99.
119. Luessi F. Remyelinating strategies in multiple sclerosis / F. Luessi, T. Kuhlmann, F. Zipp // *Expert Rev Neurother*. – 2014. – Vol. 14(11). – P. 1315-1334.
120. Mano T. Effects of thyroid hormone on catecholamine and its metabolite concentrations in rat cardiac muscle and cerebral cortex / T. Mano, H. Sakamoto, K. Fujita, M. Makino, H. Kakizawa, et al. // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8(4). – P. 353-358.
121. Mantegazza R. Anti-MOG autoantibodies in Italian multiple sclerosis patients: specificity, sensitivity and clinical association / R. Mantegazza, P. Cristaldini, P. Bernasconi, F. Baggi, R. Pedotti, et al. // *International Immunology*. – 2004. – Vol. 16. – №. 3. – P. 559–565.
122. Marrie R.A. The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations: a validation study using

administrative data / R.A. Marrie, B.N. Yu, S. Leung, L. Elliott, S. Warren, et al. // *Neuroepidemiology*. – 2012. – Vol. 39(2). – P. 135-142.

123. Martinez R., Eller C., Viana N.B., Gomes F.C. Thyroid hormone induces cerebellar neuronal migration and Bergmann glia differentiation through epidermal growth factor/mitogen-activated protein kinase pathway / Martinez R., Eller C., Viana N.B., Gomes F.C. // *Eur J Neurosci*. – 2011. – Vol. 33(1). – P. 26-35.

124. Martínez-Galán J.R. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism / J.R. Martínez-Galán, P. Pedraza, M. Santacana, F.E. Del Rey, G.M. De Escobar et al. // *A. Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – Vol. 99(11). – P. 2701–2709.

125. Mason G.A. The effects of thyroid state on beta-adrenergic and serotonergic receptors in rat brain / G.A. Mason, S.C. Bondy, C.B. Nemeroff, C.H. Walker, A.J. Prange // *Jr. Psychoneuroendocrinology*. – 1987. – Vol. 12(4). – P. 261-270.

126. Mayer M.C. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more / M.C. Mayer, E. Meinl // *Ther Adv Neurol Disord*. – 2012. – Vol. 5(3). – P. 147-59.

127. McAninch E.A. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism / E.A. McAninch, A.C. Bianco // *Ann N Y Acad Sci*. – 2014. – Vol. 1311. – P. 77-87.

128. McLeod D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity / D.S. McLeod, D.S. Cooper // *Endocrine*. – 2012. – Vol. 42(2). – P. 252-265.

129. McMahon E.J. Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis / E.J. McMahon, S.L. Bailey, C.V. Castenada, H. Waldner, S.D. Miller // *Nat Med*. – 2005. – Vol. 11(3). P. 335–339.

130. Melcon M.O. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? / M.O. Melcon, J. Correale, C.M. Melcon // *J Neurol Sci*. – 2014. – Vol. 344 (1-2). – P. 171-181.

131. Menconi F. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α / F. Menconi, A. Hasham, Y.J. Tomer // *Endocrinol Invest.* – 2011. – Vol. 34(1). – P. 78-84.
132. Miron V.E. Cells of the oligodendroglial lineage, myelination, and remyelination / V.E. Miron, T. Kuhlmann, J.P. Antel // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – Vol. 1812(2). – P. 184-193.
133. Mohácsik P. Thyroid Hormone and the Neuroglia: Both Source and Target / P. Mohácsik, A. Zeöld, A.C. Bianco, B. Gereben // *J Thyroid Res.* – 2011. – P. 1-16.
134. Moller J.R. Antibodies to myelinassociated glycoprotein (MAG) in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients / J.R. Möller, D. Johnson, R.O. Brady, W.W. Tourtellotte, R.H. Quarles // *J Neuroimmunol.* – 1989. – Vol. 22. – P. 55–61.
135. Monzani F. Effect of I-year treatment with interferon-Ib on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis / F. Monzani, N. Caraccio, G. Meucci, F. Lombardo, G. Moscato, et al. // *European Journal of Endocrinology.* – 1999. – Vol. 141. – P. 325-331.
136. Munteis E. Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort / E. Munteis, J.F. Cano, J.A. Flores, J.E. Martinez-Rodriguez, M. Miret et al. // *European Journal of Neurology.* – 2007. - Vol. 14(9). – P. 1048-1052.
137. Niederwieser G. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis / G. Niederwieser, W. Buchinger, R.M. Bonelli, A. Berghold, F. Reisecker, et al. // *J Neurol.* – Vol. 2003. – 250. – P. 672-675.
138. Nielsen N.M. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nationwide cohort study in Denmark / N.M. Nielsen, M. Frisch, K. Rostgaard, J. Wohlfahrt, H. Hjalgrim, et al. // *Mult Scler.* – 2008. - Vol. 14(6). – P. 823-829.

139. Niller H.H. Epigenetic dysregulation of epstein-barr virus latency and development of autoimmune disease / H.H. Niller, H. Wolf, E. Ay, J. Minarovits // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 711. – P. 82-102.
140. Nyirenda M.H. TLR2 Stimulation Regulates the Balance between Regulatory T Cell and Th17 Function: A Novel Mechanism of Reduced Regulatory T Cell Function in Multiple Sclerosis / M.H. Nyirenda, E. Morandi, U. Vinkemeier, D. Constantin-Teodosiu, S. Drinkwater, et al. // *J Immunol.* – 2015. – Vol. 194(12). – P. 5761-5774.
141. Nylander A. Multiple sclerosis / A. Nylander, D.A. Hafler // *J Clin Invest.* - 2012. - Vol. 122(4). – P. 1180-1188.
142. Ohashi H. Effects of thyroid hormones on lymphocyte phenotypes in rats: changes in lymphocyte subsets related to thyroid function / H. Ohashi, M. Itoh // *Endocrine Regulations.* – 1994. – Vol. 28. – P. 117–123.
143. Orgiazzi J. Autoimmune thyroid diseases, an overview / J. Orgiazzi // *Rev Prat.* – 2014. – Vol. 64(6). – P. 822-824.
144. Orton S.-M. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France *Neurology* / S.-M. Orton, L. Wald, C. Confavreux, S. Vukusic, J.P. Krohn, et al. // 2011. – Vol. 76(5). – P. 425–431.
145. Ota K. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis / K., M. Matsui, E.L. Milford, G.A. Mackin, H.L. Weiner, et al. // *Nature.* – 1990. – Vol. 346(6280). – P. 183-187.
146. Pender M.P. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy / M.P. Pender, S.R. Burrows // *Clin Transl Immunology.* – 2014. – Vol. 3(10). – P. e27.
147. Perga S. Anti-inflammatory genes associated with multiple sclerosis: a gene expression study / S. Perga, F. Montarolo, S. Martire, P. Berchiolla, S. Malucchi, et al. // *J Neuroimmunol.* - 2015. – Vol. 279. – P. 75-78.
148. Polman C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" / C.H. Polman, S.C. Reingold, G. Edan, M. Filippi // *Ann Neurol.* – 2005. - 58(6). – P. 840-846.

149. Prineas J.W. Oligodendrocytes and the early multiple sclerosis lesion / J.W. Prineas, J.D. Parratt // *Ann Neurol.* – 2012. – Vol. 72(1). – P. 18-31.
150. Ramagopalan S.V. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study / S.V. Ramagopalan, D.A. Dyment, W. Valdar, B.M. Herrera, M. Criscuoli, et al. // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6(7). - P. 604-610.
151. Reindl M. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study / M. Reindl, C. Linington, U. Brehm, R. Egg, E. Dilitz, et al. // *Brain.* – 1999. – Vol. 122 (Pt 11). – P. 2047-2056.
152. Rodriguez M. Effectors of demyelination and remyelination in the CNS: implications for multiple sclerosis / M. Rodriguez // *Brain Pathol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 219—229.
153. Sandrini M. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain / M. Sandrini, G. Vitale, A.V. Vergoni, A. Ottani, A. Bertolini // *Life Sci.* – 1996. – Vol. 58(18). – P. 1551-1559.
154. Schoenfeld P.S. Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism / P.S. Schoenfeld, J.W. Myers, L. Myers, J.C. LaRocque // *Southern Medical Journal.* – 1995. – Vol. 88. – P. 347–349.
155. Schoonover C.M. Thyroid hormone regulates oligodendrocyte accumulation in developing rat brain white matter tracts / C.M. Schoonover, M.M. Seibel, D.M. Jolson, M.J. Stack, R.J. Rahman, et al. // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145(11). – P. 5013–5020.
156. Silva J.E. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications / J.E. Silva, S.D. Bianco // *Thyroid.* – 2008. - Vol. 18(2). – P. 157-165.
157. Silvestroff L. Cuprizone-induced demyelination in the rat cerebral cortex and thyroid hormone effects on cortical remyelination / L. Silvestroff, S. Bartucci, J. Pasquini, P. Franco // *Exp Neurol.* - 2012. - Vol. 235(1). – P. 357-67.

158. Skeaff S.A. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child / S.A. Skeaff // *Nutrients*. – 2011. – Vol. Feb;3(2):265-73.
159. Sloka J.S. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort / J.S. Sloka, P.W. Phillips, M. Stefanelli // *J. of autoimmune diseases*. – 2005. – P. 1 -9.
160. Sospedra M. Immunology of multiple sclerosis / M. Sospedra, R. Martin // *Annu Rev Immunol*. – 2005. – Vol. 23. – P. 683-747.
161. Stangel M. Neurodegeneration and neuroprotection in multiple sclerosis / M. Stangel // *Curr Pharm Des*. – 2012. – Vol. 18(29). – P. 4471-4474.
162. Tanaka M. Anti-MOG antibodies in adult patients with demyelinating disorders of the central nervous system / M. Tanaka, K. Tanaka // *Neuroimmunol*. - 2014. – Vol. 270(1-2). – P. 98-99.
163. Tomer Y. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction / Y. Tomer, J.T. Blackard, N. Akeno // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2007. – Vol. 36(4). – P. 1051-1066.
164. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics / Y. Tomer // *Annu Rev Pathol*. – 2014. – Vol. 9. – P. 147-156.
165. Tozzoli R. Detecting multiple autoantibodies to diagnose autoimmune co-morbidity (multiple autoimmune syndromes and overlap syndromes): a challenge for the autoimmunologist / R. Tozzoli, M.C. Sorrentino, N. Bizzaro // *Immunol Res*. – 2013. – Vol. 56(2-3). – P. 425-431.
166. Trenkwalder C. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER) / C. Trenkwalder, B. Kies, M. Rudzinska // *Mov. Disord*. 2011. - Vol. 26. - № 1. - P. 90–99.
167. Tullman M.J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis / M.J. Tullman // *Am J Manag Care*. - 2013. – Vol. 19(2). – P. 15-20.

168. Valcana T. Influence of thyroid hormones on myelin proteins in the developing rat brain / T. Valcana, E.R. Einstein, J. Csejtey // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1975. - 25(1). – P. 19–27.

169. Verdun E. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? / E. Verdun, G. Isoardo, A. Oggero, B. Ferrero, A. Ghezzi, et al. // *J Interferon Cytokine Res*. – 2002. – Vol. 22(4). – P. 245-255.

170. Villanueva I. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration / I. Villanueva, C. Alva-Sánchez, J. Pacheco-Rosado // *Oxid Med Cell Longev*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1 - 15.

171. Voinesco F. Local administration of thyroid hormones in silicone chamber increases regeneration of rat transected sciatic nerve / F. Voinesco, L. Glauser, R. Kraftsik, I. Barakat-Walter // *Exp Neurol*. – 1998. – Vol. 150(1). – P. 69-81.

172. Wang P. Oxidative stress induced by lipid peroxidation is related with inflammation of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis / P. Wang, K. Xie, C. Wang, J. Bi // *Eur Neurol*. – 2014. – Vol. 72(3-4). – P. 249-254.

173. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease / A.P. Weetman // *Endocrinology/ A.P. Weetman, L.J. DeGroot, J.L. Jameson, eds. - 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006. – P. 1979- 1993.*

174. Wucherpfennig K.W. Recognition of the immunodominant myelin basic protein peptide by autoantibodies and HLA-DR2-restricted T cell clones from multiple sclerosis patients. Identity of key contact residues in the B-cell and T-cell epitopes / K.W. Wucherpfennig, I. Catz, S. Hausmann, J.L. Strominger, L. Steinman, et al. // *J Clin Invest*. – 1997. – Vol. 100(5). – P. 1114–1122.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

175. Киселева Е.В., Спиринов Н.Н., Александров Ю.К., Лейнова Е.В. Особенности течения и клинической семиологии рассеянного склероза на фоне патологии щитовидной железы // **Вестник Ивановской медицинской академии**. – 2014. - Т 19, №1. - с. 18-21.

176. Киселева Е.В., Спири́н Н.Н. Неврологические и иммунологические характеристики рассеянного склероза в условиях патологии щитовидной железы // **Фундаментальные исследования**. – 2015. - № 1. - с. 962-966.

177. Спири́н Н.Н., Киселева Е.В., Румянцев В.В. Влияние патологии щитовидной железы на особенности течения и клиники рассеянного склероза // *Практическая медицина*. – 2013. - №1-1 (68). - с. 116-117.

178. Kiseleva E.V., Spirin N.N. Neurological deficit in patients with multiple sclerosis and subclinical hypothyroidism // *European Journal of Neurology*. – 2012. - 19, (Supp.1). - p. 357.

179. Kiseleva E.V., Spirin N.N. Influence of subclinical hypothyroidism on neuropsychological impairment in patients with multiple sclerosis // *European Journal of Neurology*. – 2012. - 19 (Supp.1). - p. 718.

180. Киселева Е.В., Спири́н Н.Н. Диагностика когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. – 2012. – с. 221.

181. Spirin N.N., Kiseleva E.V. The influence of thyroid autoimmune reactivity in the course of multiple sclerosis. - *Journal of the Neurological Sciences*. – 2013. – 333. - p. 365.

182. Спири́н Н.Н., Киселева Е.В. Антитиреоидные антитела у пациентов с рассеянным склерозом как возможный предиктор его злокачественного течения // *Нейроиммунология*. – 2013. - Том XI, № 1 – 2, с. 126.

183. Киселева Е.В. Маркеры демиелинизации и нейродегенерации у больных рассеянным склерозом в сочетании с патологией щитовидной железы // *Вестник российского государственного медицинского университета*. – 2014. - № 2. - с. 167-168.

184. Спири́н Н.Н., Киселева Е.В. Вегетативные нарушения у больных рассеянным склерозом в сочетании с патологией щитовидной железы // *Нейроиммунология*. - 2015. — Том XII, № 1-2, с. 91- 92.

185. Киселева Е.В., Касаткин Д.С., Спири́н Н.Н. Эффективность и переносимость препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, у

пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител и гипотиреозом // XIII Международная научно-практическая конференция: «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия». – 2015. - Том VI, № 13, с. 107- 108.

186. Киселева Е.В, Спириин Н.Н. Особенности течения и данные МРТ при рассеянном склерозе в условиях повышенного титра антитиреоидных антител. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015 – Том 115, № 8, вып. 2, с. 60.

ПРИЛОЖЕНИЕ К ГЛАВЕ 2

2.1 Шкала четырехбалльной оценки синдрома поражения каудальной группы черепных нервов.

- псевдобульбарный синдром

0 баллов - нет

1 балл - легко выражены нарушения артикуляции, глотания, непостоянные аксиальные знаки, глоточный рефлекс сохранен.

2 балла - умеренно выражены нарушения артикуляции, глотания, вызывающие затруднения повседневной деятельности, глоточный и нижнечелюстной рефлексы оживлены, аксиальные рефлексы с двух сторон, могут быть непостоянные.

3 балла - грубая дизартрия, дисфагия, дисфония, глоточный и нижнечелюстной рефлекс резко оживлены, аксиальные знаки выражены, насильственный смех и плач.

- бульбарный синдром

0 баллов - нет

1 балл - легко выражены нарушения артикуляции, глотания, фонации.

2 балла - умеренно выраженные нарушения артикуляции, глотания, фонации, вызывающие затруднения повседневной деятельности, глоточный рефлекс снижен, фасцикуляций нет.

3 балла - грубая дизартрия, дисфагия, дисфония, глоточный рефлекс отсутствует, атрофии и фасцикуляции языка.

2.2. Шкала четырехбалльной оценки синдрома глазодвигательных расстройств.

0 баллов - нет

1 балл - легко выражен. Парез конвергенции, возможно легкое недоведение глазных яблок в стороны (на 1-2 мм)

2 балла - умеренно выражен. (Отчетливое недведение глазных яблок в стороны более чем на 2мм, выраженный парез конвергенции,возможно ограничение движения глазных яблок верх и вниз, изменение ширины глазной щели и выстояния глазных яблок, асимметрия зрачков).

3 балла - резко выражен. Страбизм, двоение, выраженный птоз.

2.3. Шкала оценки клинической выраженности полинейропатии В.А. Булановой (2002).

Чувствительные расстройства	Уровень, выраженность	Балл
Субъективные симптомы (боли/парестезии)	Отсутствуют	0
- по интенсивности	легкие или умеренные	0,5
	Выраженные	1
- по частоте	Преходящие	0,5
	Постоянные	1
Болевая чувствительность Гиперестезия	нет нарушений	0
	«носки» и/или «перчатки»	1
	«высокие носки» и/или «высокие перчатки»	1,5
Гипестезия	«носки» и/или «перчатки»	2
	«высокие носки» и/или «высокие перчатки»	2,5
Анестезия	стоп/кистей	3
	«высокие носки» и/или «высокие перчатки»с уровня голеней / предплечий	3,5
	«высокие носки» и/или «высокие перчатки» выше уровня коленных / локтевых суставов	4

Суставно-мышечное чувство	нет нарушений	0
	путает счет пальцев ног	0,5
	не определяет направление движений пальцев ног	1
	нарушения в руках	1,5
	сенситивная атаксия	2
Вибрационная чувствительность	нет нарушений	0
	снижение в ногах/руках	1
Двигательные расстройства	нет нарушений	0
Снижение силы в дистальных отделах конечностей	до 4 баллов	1
	до 2-3 баллов	2
	до 0-1 балла	3
Мышечная гипотония (учитывается при наличии других признаков ПНП при отсутствии явных экстрапирамидных и мозжечковых расстройств)		1
Гипо- или атрофии мышц дистальных отделов конечностей	Нет	0
	Есть	1
Рефлекторные расстройства		..
Ахилловы, карпорадиальные рефлексy	снижение с 2-х сторон	1
	выпадение с 2-х сторон	2
Коленные, биципитальные, триципитальные рефлексy	снижение с 2-х сторон	0,5
	выпадение с 2-х сторон	1
Вегетативные расстройства в конечностях (трофические и вазодистонические нарушения)	Легкие	1
	Умеренные	2 .
	Тяжелые	3

Сумма баллов обозначается как клинический индекс невропатии (ИНкл). ИНкл от 1 до 6,5 баллов соответствует легкой выраженности синдрома полиневропатии, от 7 до 14,5 баллов – умеренной, от 15 до 20 баллов - тяжелой.

2.4. Субтест памяти из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра, [9]

В таблице представлены слова для запоминания.

Цветы:	фиалка	тюльпан	Гвоздика	лилия	василек
Инструменты:	молоток	Иголка	Щипцы	нож	пило
Птицы:	журавль	Чибис	Утка	аист	павлин
Произведения искусства:	опера	Стихи	Басня	роман	картина
Животные:	заяц	Еж	Дельфин	хорек	ягуар

Таблица, заполняемая по памяти.

Номер задания	Первая буква слова	Цветы	Инструменты	Птицы	Произведения искусства	Животные
157	Б					
158	Е					
159	Ч					
160	Щ					
161	Я					
162.	Ф					

163.	X					
164.	У					
165.	М					
166.	П					
167.	Д					
168.	А					
169.	С					
170.	Н					
171.	Ш					
172.	К					
173.	Т					
174.	О					
175	Ж					
176	Г					

2.5. Субтест на простые аналогии из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра, [9]

В данный субтест входят задания с 41 по 60:

41. Школа — директор; кружок — ?

а) председатель; б) член; в) руководитель; г) заведующий; д) посетитель.

42. Часы — время; термометр — ?

а) прибор; б) измерение; в) ртуть; г) тепло; д) температура.

43. Искать — находить; размышлять — ?

а) запоминать; б) приходить к выводу; в) расследовать; г) петь; д) вспоминать.

44. Круг — шар; квадрат — ?

а) призма; б) прямоугольник; в) тело; г) геометрия; д) куб.

45. Действие — успех; обработка — ?

а) товар; б) труд; в) отделка; г) достижение; д) цена.

46. Животное — коза; пища — ?

а) продукт; б) еда; в) обед; г) хлеб; д) кухня.

47. Голод — худоба; труд — ?

а) усилие; б) усталость; в) энтузиазм; г) плата; д) отдых.

48. Луна — Земля; Земля — ?

а) Марс; б) звезда; в) Солнце; г) планета; д) воздух.

49. Ножницы — резать; орнамент — ?

а) вышивать; б) украшать; в) создавать; г) рисовать; д) выпиливать.

50. Автомобиль — мотор; яхта — ?

а) борт; б) киль; в) корма; г) парус; д) мачта.

51. Роман — пролог; опера — ?

а) афиша; б) программа; в) либретто; г) увертюра; д) ария.

52. Ель — дуб; стол — ?

а) мебель; б) шкаф; в) скатерть; г) гардероб; д) гарнитур.

53. Язык — горький; глаз — ?

а) зрение; б) красный; в) очки; г) свет; д) зоркий.

54. Пища — соль; лекция — ?

а) скука; б) конспект; в) юмор; г) беседа; д) язык.

55. Год — весна; жизнь — ?

а) радость; б) старость; в) рождение; г) юность; д) учеба.

56. Решение — боль; превышение скорости — ?

а) расстояние; б) протокол; в) арест; г) авария; д) сопротивление воздуха.

57. наука — математика; издание — ?

а) типография; б) рассказ; в) журнал; г) газета «Вести»; д), редакция.

58. Горы — перевал; река — ?

а) лодка; б) мост; в) брод; г) паром; д) берег.

59. Кожа — осязание; глаз — ?

а) освещение; б) зрение; в) наблюдение; г) взгляд; д) смущение.

60. Грусть — настроение; гнев — ?

а) печаль; б) ярость; в) страх; г) аффект; д) прощение.

2.6. Опросник для оценки нежелательных побочных явлений терапии ПИТРС

Опросник для определения побочных эффектов терапии ПИТРС

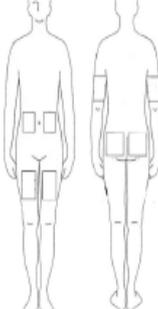
Фамилия И.О.							Дата заполнения		
Препарат									
Используете ли Вы инъектор (инъектор)?	да			нет					
Обычное время введения препарата	00.00	04.00	08.00	12.00	16.00	20.00			
	04.00	08.00	12.00	16.00	20.00	00.00			

Обведите или впишите ответ, наиболее точно соответствующий Вашему состоянию

1. Реакции в месте инъекции

Боли при введении	нет	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		легкая			умеренная			сильная			невыносимая
Боли при прикосновении	нет	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		легкая			умеренная			сильная			невыносимая
Отек	нет	есть	<=3 см		3-6 см		>6 см				
			часов		дней						
Уплотнения	нет	есть	<=3 см		3-6 см		>6 см				
			часов		дней						
Покраснения	нет	есть	<=3 см		3-6 см		>6 см				
			часов		дней						
Язвы в месте инъекций	нет	есть	<=3 см		3-6 см		>6 см				
			терапевтическое		хирургическое						
Зуд	нет	Небольшой	Умеренный		Выраженный						
Ямки (липотрофии)	нет	Небольшая	Умеренные		Выраженные						

Часте реакции возникают при инъекции в



2. Общие симптомы после введения препарата

Повышение температуры тела	нет	есть	37,0-37,4°C		37,5-37,9°C		38,0°C и выше	
			до 6 ч		6-12 ч		12-24 ч >24 ч	
Ощущение озноба	нет	слабое		умеренное		сильное		
Заложенность носа	нет	легкая		умеренная		сильная		
Боли в суставах	нет	слабые		умеренные		сильные		
Боли в мышцах	нет	слабые		умеренные		сильные		
Потливость	нет	При умеренной нагрузке		При небольшой нагрузке		В покое		

Сонливость	нет	Только в расслабленном состоянии		Дромота, учащение дыхания		Засыпание при вступлении в действие	
Усталость, разбитость	нет	Не мешает выполнять действия		Отказ от неважных дел из-за усталости		Отказ от важных дел из-за усталости	
Быстрая утомляемость	нет	Не мешает выполнять действия		Отдых нужен чаще обычного		Отдых нужен почти постоянно	
Принимаете ли Вы для устранения симптомов какие-либо препараты?	нет	да	ибупрофен		парацетамол		
			Небольшой зубец		Хороший зубец		Отличный эффект
Боли в сердце	нет	слабые		умеренные		сильные	
Перебои в сердце	нет	легкие		умеренные		выраженные	
Чувство нехватки воздуха	нет	«пустое» дыхание		сдавление в груди		задержка дыхания	
Тошнота	нет	умеренная		Ограничение пищи		Отказ от еды	
Головные боли	нет	слабые		умеренные, переносимые		сильные, невыносимые	
		лоб		висок		темя затылок	
Чувство страха	нет	легкое		умеренное		паника	
Спазмы в ногах	нет	легкие		умеренные		выраженные	

3. Общие симптомы в период использования препарата

Тоска, грусть	нет	Потеря интересов		Ощущение безнадёжности		Идеи самоубийства	
Раздражительность	нет	Чувство внутреннего напряжения		Вспыльчивость		Агрессивное поведение	
Тревога	нет	Легкое беспокойство		Интенсивное беспокойство		Выраженное беспокойство	
Нарушение засыпания	нет	до 30 мин		до 2 часов		Более 2 часов	
Ночные пробуждения	нет	одно		два-три		более трех	
Удовлетворенность сном	полная	умеренная		плохая		нет	
Стул	реже	1 в 3 дня		1 в 2 дня		1 в день 2 в день 3 в день чаще	
Менструальный цикл	норма	Изменен после начала приема		Нарушен по другим причинам		нет	
Другое							
Как, в целом, Вы оцениваете переносимость терапии?	плохо	удовлетворительно		хорошо		отлично	

ПРИЛОЖЕНИЕ К ГЛАВЕ 3

Таблица 3.2.4.

Глазодвигательные нарушения при РС под влиянием патологии ЩЖ

Исследуемые группы	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа пациентов без патологии ЩЖ, n=28	13	46	11	39	4	14	0	0
Группа пациентов с маркерами АР, n=29	14	48	9	31	6	21	0	0
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=17	4	24	8	47	5	29	0	0
Группа пациентов с злообразованием, n=19	10	53	6	32	3	16	0	0

Таблица 3.2.5.

Псевдобульбарный синдром у больных РС под влиянием патологии ЩЖ

Исследуемые группы	0		1		2		3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа пациентов без патологии ЩЖ, n=28	14	50	13	46	1	4	0	
Группа пациентов с маркерами АР, n=29	10	34	15	52	3	10	0	
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=17	7	41	8	47	2	12	0	
Группа пациентов с злообразованием, n=19	6	32	11	58	2	11	0	

Таблица 3.2.9.

**Распространенность отдельных синдромов вегетативных нарушений
при различной патологии ЩЖ**

	Группа без патологии и ЩЖ, n=28		Группа пациентов с маркерами и ар, n=29		Группа пациентов с гипотиреозом, n=17		Группа пациентов с узлообразованием, n=19	
	n	%	N	%	n	%	N	%
Кариоваскулярный синдром	15	54	18	62	13	76	14	73
Гипервентиляционный синдром	11	39	12	41	12	71, p=0,04*	10	53
Нарушения ЖКТ	16	57	19	66	15	88, p=0,02*	14	74
Нарушения потоотделения	12	43	16	55	10	59	8	42
Предобморочные состояния	4	14	5	17	3	18	5	26

*-сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера

Таблица 3.3.1.

**Результаты тестирования по шкале астении Л.Д. Малковой (в
модификации Т.Г. Чертовой)**

	Группа без патологии ЩЖ, n=28	Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ, n=29	Группа пациентов с гипотиреозом, n=17	Группа пациентов с узлообразованием, n=19
Шкала астении Л.Д. Малковой (в модификации Т.Г. Чертовой), баллы	46 [40; 56,5]	47 [39; 64]	50 [45; 58]	50 [36; 71]
Уровень реактивной тревожности, баллы	45 [39,5; 50]	45 [36; 48]	46 [41; 52]	44 [35; 53]

Уровень личностной тревожности, баллы	43,5 [39; 49,5]	46 [42; 54]	50 [45; 56], U=152,5, p=0,04*	45 [39; 56]
Уровень депрессии по шкале А.Т. Бека, баллы	6,5 [4; 14]	10 [6; 13]	12 [8; 18], U=147, p=0,03*	10,5 [7;21], U=176,5 p=0,05*

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Таблица 3.3.2.

Результаты тестирования для диагностики интеллектуально-мнестических нарушений.

	Группа без патологии ЩЖ, n=28	Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ, n=28	Группа пациентов с гипотиреозом, n=17	Группа пациентов с злоообразованием, n=19
Субтест на простые аналогии (количество ошибок)	10 [8; 12,5]	11 [8; 13]	12 [11; 14], U=155, p=0,05*	12 [11; 14], U=169,5, p=0,04*
Субтест на память (количество ошибок)	5,5 [2,5; 10]	9 [6; 10], U=265,5, p=0,03*	7 [5; 10]	7 [4; 9]
Эффективность работы (Таблица Шульте)	35 [31,7; 40,8]	45 [38; 54,2], U=260, p=0,03*	41 [38,8; 47], U=151, p=0,04*	44,2 [36,4; 51,6], U=150, p=0,01*
Степень вработываемости (Таблица Шульте)	0,97 [0,86; 1,1]	1 [0,94; 1,18]	1,01 [0,91; 1,1]	0,96 [0,95; 1,02]
Психическая устойчивость (Таблица Шульте)	0,99 [0,86; 1,1]	1,02 [0,95; 1,1]	0,96 [0,92; 1,05]	1 [0,9; 1,05]

*- сравнение с группой без патологии ЩЖ.

Таблица 3.8.4.

Степень тяжести общих побочных реакций на введение препаратов

	ГПС, выраженно сть	Повыше ние температ уры	Озноб	Заложенно сть носа/чихан ие	Боли в сустав ах	Боли в мышц ах
Группа пациентов с маркерами АР к ЩЖ, n=22	4 [0; 12]	0	0	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]
Группа пациентов с гипофункцией ЩЖ, n=15	8 [4; 11]	0	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0
Группа пациентов с узлообразовани ем, n=13	3 [1; 11]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0	0 [0; 1]	1 [0; 2]
Группа без патологии ЩЖ, n=20	5,5 [2; 8]	0	0 [0; 1]	0	0 [0; 1]	0 [0; 1]