

На правах рукописи

КИСЕЛЕВА ЕКАТЕРИНА ВИТАЛЬЕВНА

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

14.01.11 – «Нервные болезни»

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ярославль - 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Спирин Николай Николаевич

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук, доцент

Буйдина Татьяна Алексеевна

Официальные оппоненты:

Шмидт Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Котов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неврологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» июня 2016 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ НЦН: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д001.006.01,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности. Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание нервной системы с прогрессирующей нейродегенерацией, преимущественно развивающееся у лиц в возрасте от 18 до 45 лет [Tullman M.J., 2013]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано около 2,5 млн. случаев рассеянного склероза, и это количество постоянно увеличивается [Nylander A., et al., 2012, Melcon M.O., et al., 2014]. 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 РС, эффективность проводимой терапии.

Установлено, что в основе поражения миелиновых оболочек при РС, лежит возникновение аутоиммунных реакций к структурным компонентам миелина [Гусев Е.И. и соавт., 2011, Mayer M.C., et al., 2012]. Многие авторы предполагают существование генетически обусловленной общей аутоиммунной настроенности организма. У больных РС 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) [Betterle C., et al., 2003, Cojocaru M., et al., 2010, Dobson R., et al., 2013].

В литературе активно рассматривается вопрос о влиянии лечения препаратами, изменяющими течение РС, на развитие патологии щитовидной железы, но эффективность патогенетической терапии на фоне заболеваний щитовидной железы практически не анализировалась [Monzani F., et al., 1999, Durelli L., et al., 2001, Verdun E., et al., 2002, Петрова Л.В., 2011].

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-

олигодендропроцитарному 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 гипofункции 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 антиореоидных 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.

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

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.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику первого неврологического отделения ГУЗ ЯО Клинической 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, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Личный вклад автора заключался в поставке цели и задач исследования, разработке протокола 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 источника литературы, из которых 37 отечественных и 137 зарубежных авторов, 12 работ, опубликованных автором по теме диссертации.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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, в стадии клинической ремиссии, отсутствие глюкокортикостероидной терапии в течение месяца до обследования, подписанное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования являлись стадия обострения РС; первично-прогрессирующее и вторично-прогрессирующее 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 первом этапе работы, для оценки распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) среди пациентов с РС, методом случайной выборки были набраны 93 пациента с ремиттирующим РС (рис. 1). 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].

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. 1).



Рисунок 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 гипофункцию 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 тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (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]. 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]. 19 пациентов (17 женщин и 2 мужчин) с ремиттирующим РС имели узловую трансформацию 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 ШЖ. Возраст пациентов в среднем был равен 34 года [27,5; 39,5].

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

Обследование больных включало в себя оценку неврологического статуса (с использованием шкал J.F. Kurtzke, 1983: шкалы повреждения функциональных систем, шкалы тяжести состояния больных Expanded Disability Status Scale (EDSS), четырехбалльных шкал (0 - нет признака. 3 балла - резко выраженный признак) для определения выраженности псевдобульбарного синдрома и глазодвигательных нарушений (специально разработанные на кафедре), шкалы оценки клинической выраженности полиневропатии В.А. Булановой, 2002). Выраженность вегетативных нарушений определялась по шкалам А.М. Вейна, 2003.

Оценка нейропсихологического статуса проводилась с использованием шкалы астении Л.Д. Малковой (в модификации Т.Г. Чертовой), шкалы оценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина, шкалы депрессии А.Т. Бека. В ходе диагностики когнитивных нарушений анализировались изменения памяти (субтест памяти из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра [Елисеев О.П., 2000]), логического мышления (субтест на простые аналогии из теста структуры интеллекта Р. Амтхауэра, [Елисеев О.П., 2000]), устойчивость внимания и динамика работоспособности (таблицы Шульте, [А.Ю. Козырева, 1995]).

Побочные эффекты препаратов, изменяющих течение РС, диагностировались при помощи специализированного опросника [Касаткин Д.С., Спиринов Н.Н., и др., 2014].

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 морфометрического анализа применялась программа Radiant DICOM Viewer 1.9.16 (64-bit).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводилось на ультразвуковом сканере «Phillips EnVisor HD» с датчиками сканирования ЩЖ частотой 5-12МГц с использованием цветового доплеровского и энергетического картирования. Узлы ЩЖ определялись как солидные участки гиперэхогенных очаговых образований, имеющих размеры более 4-5 мм. [Koike E., 2001, Балаболкин, 2007]. При наличии показаний проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы с последующим цитологическим исследованием биоптата. У всех обследованных пациентов был подтвержден коллоидный узел.

Определение концентрации тиреотропина (ТТГ), трийодтиронина (своб. Т3), тетрайодтиронина (своб. Т4), антител к ТПО, антител к ТГ, антител к миелин-олигодендропитарного гликопротеина (МОГ), антител к миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ), нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови пациентов выполнялось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Multiskan Ascent V1.25 фирмы ThermoElectron.

Статистическая обработка. 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 ЩЖ. Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Диссертационное исследование «Клинико-диагностические и терапевтические аспекты ремиттирующего рассеянного склероза в условиях патологии щитовидной железы» одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО Минздрава РФ ЯГМУ, протокол № 3 от «20» октября 2011 года. Все участники перед выполнением исследовательских процедур выполнили процедуру подписания информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность и особенности патологии ЩЖ у пациентов с РС

На *первом этапе* исследования был выполнен анализ распространенности тиреоидной патологии у больных РС, проживающих в Ярославской области. 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 аутоиммунным тиреоидитом (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 достоверный АИТ. Узлы ЩЖ были диагностированы у 17 больных (18%). Данные показатели соответствовали результатам других исследований распространенности патологии ЩЖ у больных РС [Niederwieser G., et al., et al., 2003, Sloka J.S., et al., 2005, Munteis E., et al., 2007, Петрова Л.В., и соавт., 2011]. Частота встречаемости аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ, либо АИТ была выше заболеваемости в регионе [Терпугова О.В., 2002]. Гипертиреоз был выявлен у 3 больных (3%) РС.

Повышение титра антитиреоидных антител, либо АИТ у пациентов с ремиттирующим РС наблюдалось значительно чаще, чем в популяции Ярославской области в целом (22% и 4%, соответственно) [Терпугова О.В., 2002], что свидетельствует о склонности к развитию аутоиммунных реакций у больных РС, возможно связанной с феноменом «расширения эпитопа» [Wucherpfennig K.W., et al., 1997, Esposito M., et al., 1999].

При анализе групп, сформированных *на втором этапе исследования*, в группе больных ремиттирующим РС с повышенным титром антитиреоидных

антител в 29 случаях (93%) наблюдалось повышение титра антител к ТПО, 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 [Monzani F., et al., 1999, Munteis E., et al., 2007]. 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. Заместительную гормональную терапию гипофункции ЩЖ была рекомендована в 6 случаях (35%) гипотиреоза у больных с ремиттирующим РС, но 1 пациент отказался от приема назначенных препаратов.

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 других исследованиях [Karni A, et al., 1999 Петрова Л.В., и соавт., 2011].

Практически в 11 случаях (37%) аутоиммунная патология ЩЖ была выявлена до дебюта РС или в течение первый двух лет заболевания. Возможно, у данных пациентов аутоиммунная реакция к антигенам ЩЖ предшествовала развитию поражения центральной нервной системы. 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 (рис. 2).

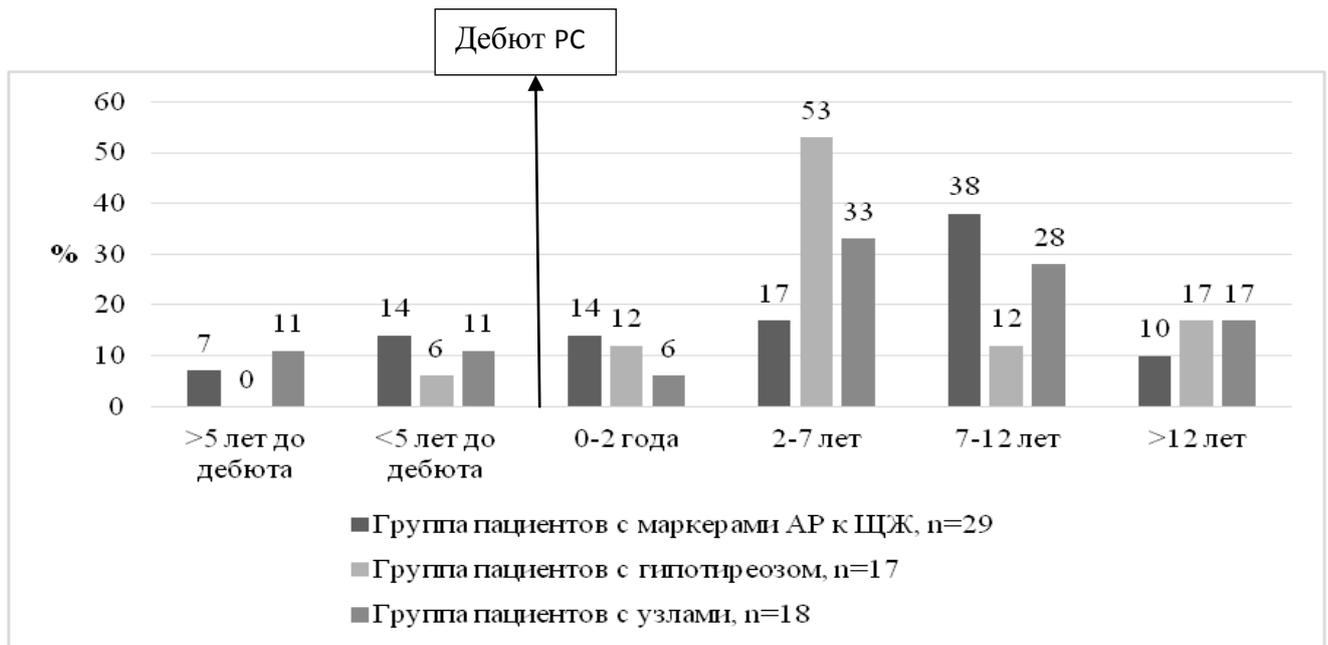


Рисунок 2. Диагностика патологии ЩЖ относительно дебюта рассеянного склероза.

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

В ходе данного исследования в условиях аутоиммунного процесса к антигенам ЩЖ наблюдалось более позднее начало РС ($U=286,5$, $p=0,05$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), более короткий период первой ремиссии ($U=276$, $p=0,04$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), высокая скорость прогрессирования заболевания ($U=250$, $p=0,01$, сравнение с группой без патологии ЩЖ) и большая частота обострений в год ($U=270$, $p=0,03$, сравнение с группой без патологии ЩЖ).

Пациенты с гипофункцией ЩЖ также имели более позднее начало РС ($U=114$, $p=0,004$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), значительно более короткую первую ремиссию ($U=115,5$, $p=0,004$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), более высокую скорость прогрессирования ($U=144,5$, $p=0,03$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), чем пациенты без патологии ЩЖ. Гипофункция у 6 пациентов (35%) данной группы была связана с развитием аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ.

Была выявлена слабая ассоциация скорости прогрессирования РС с уровнем антител к ТПО при анализе всего массива данных ($R=0,2$, $p=0,018$, $n=112$), и средняя корреляция данной характеристики в группе с гипотиреозом ($R=0,65$,

$p=0,005$, $n=17$). У пациентов с гипофункцией ЩЖ количества обострений в год находилось в прямой связи с количеством антител к ТПО и к ТГ ($R=0,69$, $p=0,002$, $n=17$; $R=0,5$, $p=0,04$, $n=17$, соответственно). Рост активности демиелинизирующего процесса при развитии аутоиммунного поражения ЩЖ может быть связан с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов в ходе данной реакции. [Молоствов Г.С., и соавт., 1997].

В группе пациентов с узловой трансформацией ЩЖ наблюдался более поздний дебют демиелинизирующего процесса ($U=132$, $p=0,002$), более короткая первая ремиссия ($U=114$, $p=0,008$), но другие характеристики были сопоставимы с показателями группы сравнения. Причины более активного течения РС у больных РС с узловой трансформацией ЩЖ в сочетании с эутиреозом требуют дальнейшего изучения.

При анализе неврологической синдромологии в группе пациентов с гипотиреозом наблюдались более выраженные зрительные ($U=142,5$, $p=0,03$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), двигательные ($U=162$, $p=0,05$, сравнение с группой без патологии ЩЖ), чувствительные ($U=129$, $p=0,03$, сравнение с группой без патологии ЩЖ) и психоэмоциональные нарушения ($U=115$, $p=0,003$, сравнение с группой без патологии ЩЖ) и, как следствие, более высокий балл по шкале инвалидизации EDSS ($U=145$, $p=0,04$, сравнение с группой без патологии ЩЖ). Кроме того, при сочетании РС и гипофункции ЩЖ преобладал полиневритический тип чувствительных расстройств (76% и только 32% в группе сравнения). 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 невропатии коррелировал с титром антител к тиреоглобулину ($R=0,65$, $p=0,005$, $n=17$).

Выраженные неврологические нарушения при РС в условиях гипofункции ЩЖ, вероятно, были связаны с замедлением процессов ремиелинизации и дифференцировки олигодендроцитов в условиях дефицита тиреоидных гормонов [Calza L., et al., 2005, D'Intino G, et al., 2011]. Также, возможно, неврологические проявления гипотиреоза усиливали имеющуюся симптоматику РС [Никанорова Т.Ю., и соавт., 2008, Петунина Н.А. и соавт., 2012, Жарикова А.В. и соавт., 2013]. Более тяжелые двигательные нарушения наблюдались у пациентов с узловой трансформацией ЩЖ (U=172, p=0,05, сравнение с группой без патологии ЩЖ).

При обследовании пациентов выполнялась детальная оценка функционирования *вегетативной нервной системы* с использованием шкал А.М. Вейна, 2003, заполняемых пациентом и врачом. У обследуемых с различной патологией ЩЖ выраженность вегетативных нарушений была больше, чем в группе без патологии ЩЖ (табл. 1).

Таблица 1. 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

В условиях гипofункции ЩЖ был зафиксирован рост частоты встречаемости дисфункции желудочно-кишечного тракта (точный критерий Фишера, p=0,02, сравнение с группой без патологии ЩЖ), гипервентиляционного синдрома у пациентов с ремиттирующим РС (точный критерий Фишера, p=0,04, сравнение с группой без патологии ЩЖ).

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 ($R=-0,37$, $p=0,04$, $n=29$).

Развитие предобморочных состояний обратно коррелировало с уровнем своб. Т3 у всех пациентов выборки ($R=-0,25$, $p=0,009$, $n=112$), в группе с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ ($R=-0,41$, $p=0,03$, $n=29$), а также в группе с гипотиреозом ($R=-0,59$, $p=0,01$, $n=17$). При снижении концентрации своб. Т3 и своб. Т4 у пациентов с ремиттирующим РС увеличивалось распространённость дисфункции желудочно-кишечного тракта ($R=-0,26$, $p=0,006$, $n=112$ и $R=-0,2$, $p=0,02$, $n=112$, соответственно).

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, выраженность вегетативных нарушений при РС усиливалась за счет проявлений гормонального дисбаланса, но отмечалась и корреляция титра антитиреоидных антител с тяжестью вегетативных проявлений. Механизмы данного сочетания требуют дальнейшего изучения.

Нейропсихологические нарушения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом с патологией щитовидной железы

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

Астенический синдром был выявлен практически у половины пациентов всех сравниваемых группах, что согласовалось с исследованиями распространённости астении у больных РС [Касаткин Д.С., 2006]. Достоверных отличий по тяжести астении между группами не наблюдалось. Также не

зафиксировано усиления выраженности реактивной тревожности в условиях патологии ЩЖ.

Показатель личностной тревожности отражал уровень тревожности как устойчивую личностную особенность обследованного. В условиях гипофункции ЩЖ отмечались более высокие показатели личностной тревожности, по сравнению с пациентами без патологии ЩЖ ($U=152,5$, $p=0,04$). Некоторый рост личностной тревожности был зафиксирован и у больных РС с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ в сочетании с эутиреозом (рис. 3).

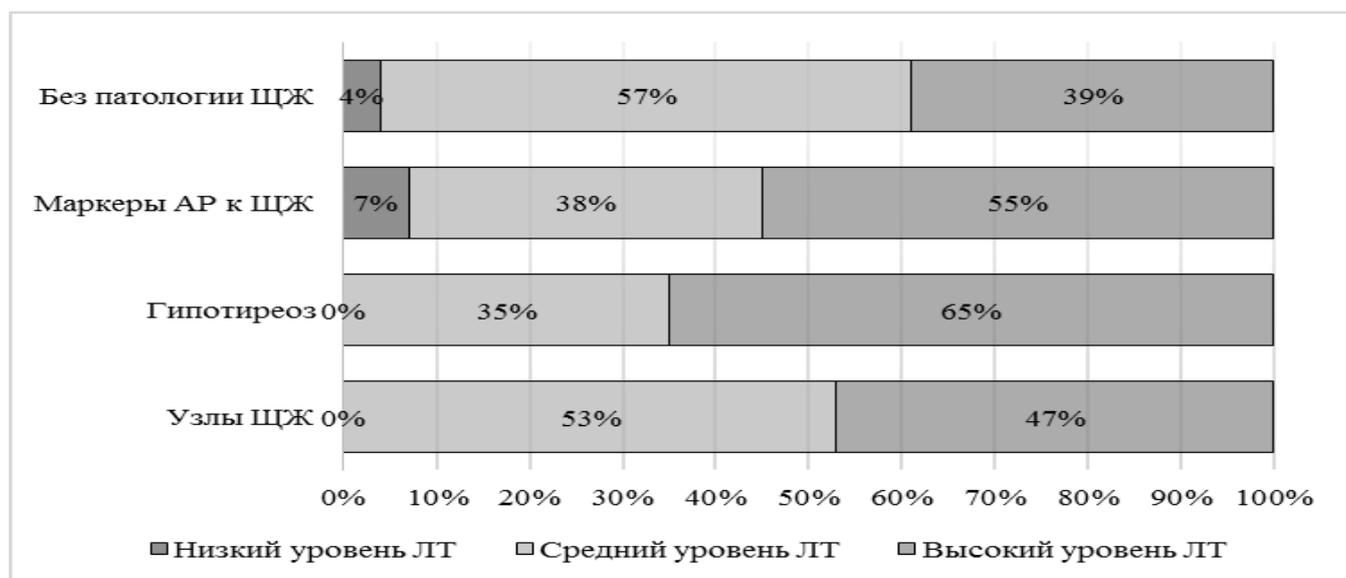


Рисунок 3. Выраженность личностной тревожности у пациентов с различной патологией ЩЖ

Распределение пациентов сравниваемых групп в зависимости от тяжести депрессии представлено на рис. 4.

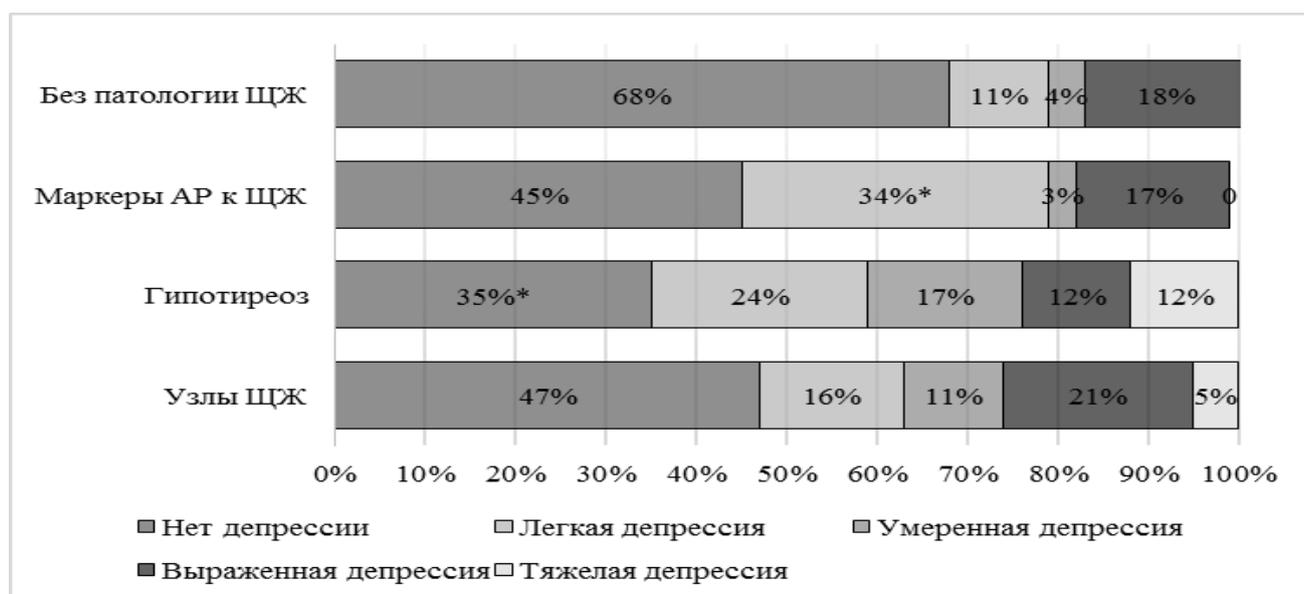


Рисунок 4. Уровень депрессии при РС в условиях патологии ЩЖ, *-сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера, $p < 0,05$

Показатели тяжести депрессии у пациентов с гипофункцией ЩЖ, достоверно превышали результаты группы сравнения ($U=147$, $p=0,03$). Также более высокий уровень депрессии был выявлен у больных РС с узловой трансформацией ЩЖ в сочетании с эутиреозом ($U=176,5$, $p=0,05$). Механизмы влияния узлообразования без функциональных нарушений на степень тяжести депрессии требуют дальнейшего изучения.

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 ($U=265,5$, $p=0,03$). Полученные результаты свидетельствуют о нарушении процессов запоминания, сохранения и воспроизведения информации в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ даже при наличии эутиреоза.

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 ($U=155$, $p=0,05$ и $U=169,5$, $p=0,04$). Также у больных РС с гипотиреозом было выявлено увеличение количества ошибок в тесте параллельно снижению уровня своб. Т4 ($R=-0,5$, $p=0,03$, $n=17$). Данные изменения соответствуют описанным в литературе когнитивным нарушениям, характерным для гипофункции ЩЖ [Никанорова Т.Ю., и соавт., 2007, Жарикова А.В., и соавт., 2013].

Снижение эффективности работы и концентрации внимания при выполнении теста «Таблицы Шульте» чаще наблюдались у испытуемых в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ (U=260, p=0,03), при наличии гипотиреоза (U=151, p=0,04), а также у больных с узловой трансформацией ЩЖ (U=150, p=0,01), чем в группе сравнения. Различий показателей степени вработываемости и психической устойчивости в сравниваемых группах не наблюдалось.

Маркеры демиелинизации и нейродегенерации у пациентов с 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. Результаты обследования больных представлены в таблице 2.

Таблица 2. 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, n=13	31,2 [14,3; 45,5]	143,6 [99,3; 294,5]	1,77 [1,66; 1,87]
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.

Более высокий уровень антител к МОГ в условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ свидетельствовал о более активном течении демиелинизирующего процесса, так как данные антитела рассматриваются в качестве одного из индукторов демиелинизации [Kezuka T., et al., 2012]. Кроме того, количество антител к МАГ было несколько выше у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител. Но полученные различия не были статистически достоверны. В условиях гипотиреоза ЩЖ наблюдалась более высокая концентрация НСЕ в сыворотке крови, по сравнению с результатами пациентов без патологии ЩЖ. Уровень данного показателя отражал степень повреждения нейронов [Чехонин В.П., и соавт., 2000]. Таким образом, метаболические нарушения в условиях гипотиреоза возможно усиливали процессы нейродегенерации при РС.

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 была выполнена у 38 больных с ремиттирующим РС. В группе с повышенным титром антитиреоидных антител и у пациентов с узловой трансформацией ЩЖ количество Т1-очагов было больше, чем в группе сравнения ($U=40,5$, $p=0,1$ и $U=15,5$, $p=0,03$, соответственно). У пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ наблюдалась прямая корреляция количества и суммарного объема очагов в режиме Т1 с титром антител к ТПО ($R=0,56$, $p=0,04$, $n=13$ и $R=0,61$, $p=0,02$, $n=13$, соответственно).

В условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ отмечалось большее количество и объем очагов демиелинизации в Т2-режиме, чем в группе без патологии ЩЖ (табл. 3).

Таблица 3. 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	25 [19; 31], U=32, p=0,04*	21 [5; 25]	21 [17,5; 28,5], U=22,5,	11,5 [9; 22]

режиме			p=0,04*	
Общий объем очагов в T2 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.

Выраженность очагового поражения головного мозга нарастала с увеличением титра антител к ТПО (количество - R=0,74, p=0,003, n=13, объем очагов - R=0,65, p=0,02, n=13).

Более выраженное очаговое поражение вещества головного мозга наблюдалось и при наличии узловой трансформации ЩЖ (табл. 3), данный аспект требует дальнейшего изучения.

Динамика неврологических, вегетативных, нейропсихологических нарушений при ремиттирующем рассеянном склерозе на фоне коррекции гипофункции щитовидной железы

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 (p=0,06), чувствительные (p=0,04), когнитивные нарушений (p=0,06), а также снизился балл по шкале инвалидизации EDSS (p=0,06). Достоверно уменьшилась тяжесть вегетативных нарушений, определяемая по шкалам для пациента и врача (p=0,04 и p=0,04, соответственно).

По результатам повторного нейропсихологического тестирования уровень астении снизился в среднем на 5 баллов (p=0,04), выраженность личностной тревожности уменьшилась на 3 балла (p=0,06), степень тяжести депрессии на 5,5 балла (p=0,04). Улучшения результатов когнитивных тестов выявлено не было.

Эффективность и переносимость патогенетической терапии ремиттирующего рассеянного склероза в условиях патологии щитовидной железы

Для оценки влияния иммуномодулирующей терапии на развитие патологии ЩЖ были проанализированы 93 пациента с ремиттирующим РС, набранные методом случайно выборки. 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.

При анализе эффективности иммуномодулирующей терапии рассматривались все пациенты с ремиттирующим РС, получающие препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). У большего числа больных РС с повышенным титром антитиреоидных антител, а также пациентов с узлообразованием наблюдалось 2 и более обострений на фоне иммуномодулирующей терапии, что достоверно превышало показатели группы сравнения ($p=0,04$ и $p=0,02$, соответственно).

Отрицательная динамика по данным МРТ и очаги, накапливающие контрастное вещество на фоне лечения ПИТРС, были диагностированы достоверно чаще у больных с повышенным титром антитиреоидных антител, чем у пациентов без патологии ЩЖ (рис. 5).

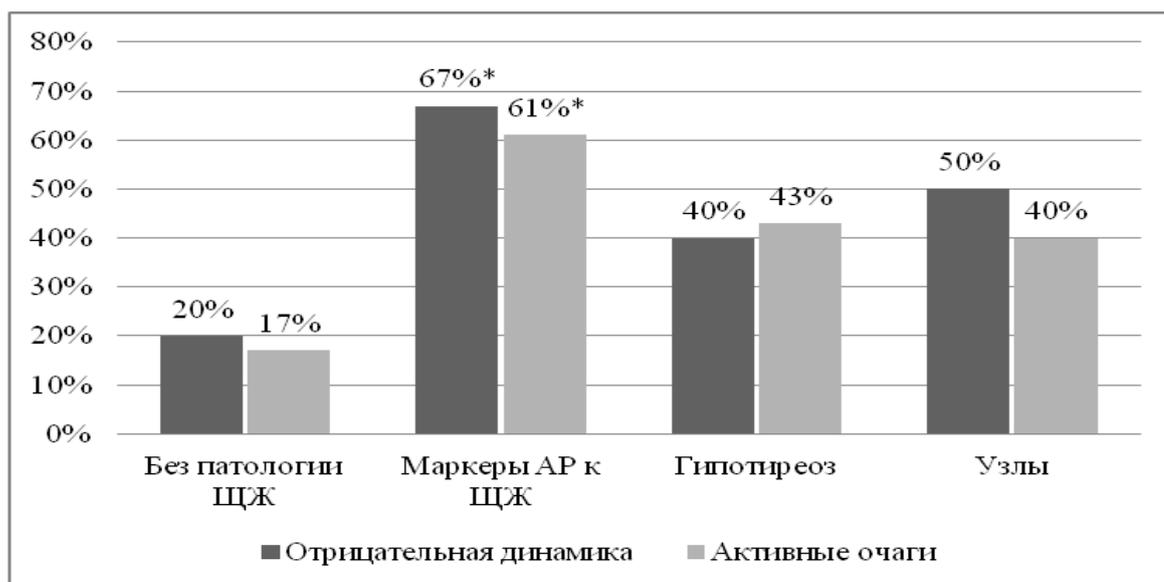


Рисунок 5. Отрицательная динамика по МРТ и очаги, накапливающие контраст, на фоне терапии ПИТРС, *- сравнение с группой без патологии ЩЖ, точный критерий Фишера, $p<0,05$.

Данные изменения подтверждают более активное течение демиелинизирующего процесса у больных с аутоиммунной реактивностью к антигенам ЩЖ. Кроме того, в условиях второго аутоиммунного процесса, вероятно, снижается эффективность проводимой иммуномодулирующей терапии РС.

Для анализа влияния патологии ЩЖ на переносимость иммуномодулирующей терапии 70 пациентам с ремиттирующим РС была проведена оценка местных и общих побочных эффектов.

В условиях аутоиммунной реактивности к антигенам ЩЖ были выявлены более выраженные, чем в группе без патологии ЩЖ, местные побочные реакции на введение ПИТРС: отек ($U=115,8$, $p=0,009$), уплотнение ($U=120,5$, $p=0,01$), гиперемия в месте инъекции ($U=116$, $p=0,008$).

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

В условиях гипотиреоза была зафиксирована 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 коррелировала 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).

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-олигодендрокитарному 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 гипофункции 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 гипофункции 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Киселева Е.В., Спири́н 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.

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

3. 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.

4. 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.

5. 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.
6. Киселева Е.В., Спири́н Н.Н. Диагностика когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. – 2012. – с. 221.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Киселева Е.В., Спири́н 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BTU	Bühlmann единицы титра
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FS	Шкала функциональных систем J.F. Kurtzke
AP	Аутоиммунная реактивность
AT	Антитела
ГПС	Гриппоподобный синдром
МАГ	Миелин-ассоциированный гликопротеин
МОГ	Миелин-олигодендрокитарный гликопротеин
MPT	Магнитно-резонансная томография
НСЕ	Нейрон-специфическая енолаза
ПИТРС	Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС	Рассеянный склероз
Своб. Т3	Свободный трийодтиронин
Своб. Т4	Свободный тироксин
ТГ	Тиреоглобулин
ТПО	Тиреопероксидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон гипофиза
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЦНС	Центральная нервная система
ЩЖ	Щитовидная железа