

УДК 61

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Киселева Е.В., Спирин Н.Н.

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Ярославль, e-mail: katerinar_86@mail.ru

В ходе обследования 93 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом различная патология щитовидной железы была выявлена у 70 % больных. У пациентов с аутоиммунной реактивностью к антигенам щитовидной железы наблюдалось тяжелое течение рассеянного склероза и более высокий уровень антител к компонентам миелина, что позволяет рассматривать антититироидные антитела, в особенности антитела к тиреопероксидазе, как предикторы злокачественного течения рассеянного склероза. В условиях гипотиреоза при рассеянном склерозе были выявлены более тяжелые зрительные, двигательные, чувствительные, психоэмоциональные нарушения, а также более высокий балл по шкале инвалидизации EDSS. Также при гипопункции щитовидной железы был отмечен более высокий уровень нейронспецифической енолазы. Полученные данные позволяют предположить негативное влияние гипотиреоза на процессы ремиелинизации и дифференцировки олигодендроцитов, а также усиление нейродегенерации при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, эффекты тиреоидных гормонов

NEUROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH THYROID PATHOLOGY

Kiseleva E.V., Spirin N.N.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, e-mail: katerinar_86@mail.ru

We examined 93 patients with relapsing- remitting multiple sclerosis (MS). 70 % patients had different thyroid pathology. Patients with elevated antithyroid antibodies have a more severe course of MS and a higher level of antibodies to myelin components. Increasing antithyroid antibodies, particularly antibodies against thyroid peroxidase, may be a predictor of malignancy course of MS. The development of more severe visual, motor, sensory, cognitive impairments, and a higher score on a scale of disability EDSS was found in MS patients with thyroid hypofunction. Higher levels of neuron-specific enolase was diagnosed in this group. These data suggest a negative effect of hypothyroidism on remyelination processes and differentiation of oligodendrocytes, increased neurodegeneration in MS.

Keywords: multiple sclerosis, thyroid, autoimmune thyroiditis, the effects of thyroid hormones

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание нервной системы с прогрессирующей нейродегенерацией, преимущественно развивающееся у лиц в возрасте от 18 до 45 лет [13]. В ходе развития аутоиммунного процесса при рассеянном склерозе (РС) наблюдается характерный для аутоиммунных заболеваний феномен «расширения эпитопа». 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. Возможно, с этим феноменом связана более высокая частота других аутоиммунных заболеваний у пациентов с РС, особенно аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [2, 8].

У больных рассеянным склерозом описывается большая распространенность аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса по сравнению с общей популяцией, но вопрос влияния данных нарушений на демиелинизирующий процесс подробно не

рассматривался [1, 10]. В ходе ряда исследований выявлены эффекты гормонов щитовидной железы, позволяющие предположить значительное воздействие тиреоидной дисфункции на рассеянный склероз [9, 12].

Целью нашего исследования явилось изучение активности демиелинизирующего процесса, особенностей неврологических нарушений, а также оценка серологических маркеров, характеризующих активность аутоиммунного процесса и нейродегенерацию, при наличии у больных рассеянным склерозом аутоиммунной реакции к антигенам щитовидной железы, либо гипотиреоза.

Материалы и методы исследования

Для оценки реальной распространенности и структуры патологии щитовидной железы (ЩЖ) методом свободной выборки были отобраны 93 пациента (76 женщин, 17 мужчин) с достоверным ремиттирующим рассеянным склерозом (РС) в стадии клинической ремиссии. Диагноз был установлен по критериям W.I. McDonald, 2005 [7]. Медиана возраста обследуемых составила 36 лет [29; 44], балл по шкале инвалидизации EDSS был равен 3 [3; 4] баллам. Па-

пациенты были включены в исследование как минимум, через 1 месяц после проведения кортикостероидной терапии.

Всем участникам исследования проводилось стандартное клиническое обследование. Для оценки степени выраженности неврологического дефицита использовались шкала повреждения функциональных систем J.F. Kurtzke (FS), шкала тяжести состояния больных EDSS. Скорость прогрессирования демиелинизирующего процесса рассчитывалась по отношению количества баллов EDSS к длительности заболевания в годах [3].

Оценка состояния ЩЖ проводилась с помощью инструментальных и лабораторных методов. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование ЩЖ (аппарат Phillips EnVisor HD), с использованием цветного доплеровского и энергетического картирования. Стандартный объем ЩЖ в соответствии с рекомендациями ВОЗ у мужчин составил от 7,7 до 25 мл (см³), у женщин – от 4,4 до 18 мл (см³). Размеры ЩЖ больше данных параметров трактовались как увеличение ЩЖ 1–2 степеней.

В образцах сыворотки крови больных определялись уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тироксина (св. Т4), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) методом иммуноферментного анализа наборами «Вектор-Бест», с использованием микропланшетного фотометра Multiskan Ascent V1.25 фирмы Thermo Electron. При выявлении повышения уровня ТТГ в пределах от 4 до 10 мЕд/л повторное исследование проводилось через 3–6 месяцев. Все пациенты были консультированы специалистом-эндокринологом.

Различная патология ЩЖ была выявлена у 70% пациентов с РС. Более детально структура выявленной патологии представлена в табл. 1.

Для углубленного изучения группа пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител и эутиреозом, группа с гипофункцией ЩЖ были увеличены за счет пациентов Регистра больных РС Ярославской области. В группу сравнения вошли пациенты с РС без патологии ЩЖ (табл. 2). Сформированные группы были сопоставимы по получаемой патогенетической терапии.

В качестве показателей активности аутоиммунного процесса анализировались уровни антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) и миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ). Для оценки выраженности нейродегенерации оценивалась концентрация нейрон-специфической енолазы (HCE) 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 HCE.

Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 10,0. Проверка нормальности распределения данных проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Результаты, не подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены с использованием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для оценки достоверности различий по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни (U), по качественному признаку – точный критерий Фишера. При проведении корреляционного анализа использовался метод Спирмена (r). Критический уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Таблица 1

Структура патологии ЩЖ у пациентов с РС

Патология ЩЖ	Количество пациентов, n = 93
Гипотиреоз	13 % (12/93)
Аутоиммунная реактивность к антигенам, эутиреоз	19 % (18/93)
Изолированный подъем своб. Т3, без другой лабораторной патологии	7 % (6/93)
Гипертиреоз	3 % (3/93)
Узлы ЩЖ без лабораторной патологии	18 % (17/93)
Диффузная гиперплазия без лабораторной патологии	2 % (2/93)
Другая патология (изолированный подъем своб.Т4, изолированный подъем своб.Т3, Т4)	8 % (7/93)
Всего	70 % (65/93)

Таблица 2

Общая характеристика групп

	РС с маркерами АР ЩЖ + эутиреоз	РС с гипотиреозом	РС без патологии ЩЖ
Всего больных	29	17	28
Женщины	24	16	23
Мужчины	5	1	5
Возраст, годы	34 [27; 43]	41 [35; 47]*	34 [27,5; 39,5]

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе дальнейшего исследования была проведена оценка влияния гипофункции ЩЖ, а также наличия аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ на показатели, характеризующие активность демиелинизирующего процесса.

В группе пациентов с повышением титра антитиреоидных антител наблюдалось более позднее начало РС. Также в данной группе был значительно короче период первой ремиссии, наблюдалась высокая скорость прогрессирования заболевания и большая частота обострений в год (табл. 3). Наличие у пациента аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ стимулировало более злокачественное течение РС, что, возможно, связано с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов в ходе данной реакции [4].

Пациенты с гипофункцией ЩЖ также имели более позднее начало РС, значительно более короткую первую ремиссию, более высокую скорость прогрессирования, чем пациенты без патологии ЩЖ. Гипофункция

у 6 пациентов (35%) данной группы была связана с развитием аутоиммунной реакции к антигенам ЩЖ. (табл. 3).

В группе пациентов с аутоиммунной реакцией к антигенам ЩЖ была выявлена обратная корреляция длительности РС с уровнем ТТГ ($r = -0,39$, $p = 0,04$) и ассоциация более высокого общего числа обострений с низкой концентрацией ТТГ ($r = -0,49$, $p = 0,007$). Полученные взаимосвязи могут свидетельствовать о подавлении выработки ТТГ в условиях длительного, с большим количеством обострений демиелинизирующего процесса. Кроме того, наблюдалась прямая связь значений ТТГ со скоростью прогрессирования РС ($r = 0,38$, $p = 0,04$).

У пациентов с гипофункцией ЩЖ была выявлена ассоциация скорости прогрессирования РС с уровнем антител к ТПО ($r = 0,65$, $p = 0,005$). Количество обострений в год также находилось в прямой зависимости от значений титра антител к ТПО и к ТГ ($r = 0,69$, $p = 0,002$; $r = 0,5$, $p = 0,04$). Данные корреляции подтверждают влияние антитиреоидных антител на активность демиелинизирующего процесса.

Таблица 3

Характеристика течения РС у пациентов сравниваемых групп

	РС с маркерами АР к ЩЖ, n = 29	РС с гипофункцией ЩЖ, n = 17	РС без патологии ЩЖ, n = 28
Средний возраст дебюта, годы	29 [21; 35]*	34 [25; 40]*	23 [18,5; 29]
Длительность первой ремиссии, годы	1 [0,5; 3]*	1 [0,5; 1]*	2 [1; 4,5]
Длительность заболевания, годы	7 [3; 10]	6 [3; 11]	8,5 [5; 14,5]
Скорость прогрессирования РС, баллы EDSS/годы	0,5 [0,33; 1,16]*	0,63 [0,4; 1]*	0,3 [0,19; 0,57]
Количество обострений в год	0,71 [0,5; 1]*	0,66 [0,5; 1]	0,43 [0,31; 0,71]
Общее число обострений	3 [2; 5]	5 [3; 5]	4 [3; 5]

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 4

Выраженность неврологических нарушений по шкалам FS, EDSS

	РС с маркерами АР к ЩЖ, n = 29	РС с гипотиреозом, n = 17	РС без патологии ЩЖ, n = 28
Зрительные нарушения	1 [1; 1]	1 [1; 2]*	1 [0; 1]
Стволовые нарушения	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 2]
Двигательные нарушения	2 [2; 3]	2 [2; 3]*	2 [1; 3]
Вестибулярные нарушения	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [1; 2,5]
Чувствительные нарушения	2 [1; 2]	2 [2; 3]*	2 [1; 2]
Тазовые нарушения	0 [0; 1]	1 [0; 1]	0 [0; 1]
Нарушения высших психических функций	1 [0; 1]	1 [1; 2]*	1 [0; 1]
EDSS, баллы	3,5 [3; 4]	3,5 [3; 4]*	3 [2,25; 3,75]
Уровень EDSS > 3 баллов, %	79	100	68

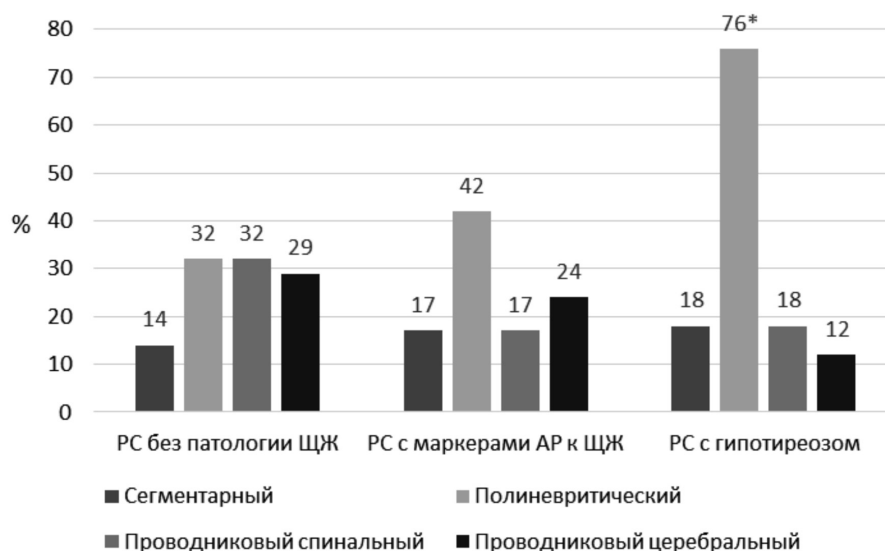
Примечание. * $p < 0,05$.

При анализе неврологической симптоматики в группе пациентов с гипотиреозом наблюдались более выраженные зрительные, двигательные, чувствительные и психоэмоциональные нарушения и, как следствие, более высокий балл по шкале инвалидизации EDSS (табл. 4). Данные изменения связаны с торможением дифференцировки олигодендроцитов и ремиелинизации в условиях гипотиреоза, а также ухудшением имеющихся нарушений за счет неврологических проявлений гипотиреоза [13].

Кроме того, при сочетании РС и гипопункции ЦЖ преобладал полиневритический тип чувствительных расстройств, что свидетельствует о возможном развитии гипотиреоидной сенсорной полиневропатии у данных пациентов (рисунок) [5].

Части больных в каждой из групп было проведено лабораторное исследование

уровней антител к МОГ и МАГ, концентрации НСЕ. У пациентов с повышенным титром анти tireоидных антител наблюдались более высокие концентрации антител к МОГ, чем в группе сравнения. В настоящее время они рассматриваются в качестве одного из индукторов демиелинизации [11]. Данный показатель подтверждает усиление активности аутоиммунного процесса при РС в условиях аутоиммунной реакции к антигенам ЦЖ. Количество антител к МАГ также было несколько выше в данной группе, но не достигло статистически значимых различий. В группе с гипопункцией ЦЖ наблюдался более высокий уровень НСЕ. Уровень данного показателя отражает степень повреждения нейронов [6]. Таким образом, метаболические нарушения в условиях гипотиреоза усиливали процессы нейродегенерации при РС (табл. 5).



Типы расстройств чувствительности

Таблица 5

Лабораторные маркеры активности демиелинизирующего процесса и нейронального поражения

	Группа без патологии ЦЖ, n = 13	Группа пациентов с маркерами АР, n = 10	Группа пациентов с гипопункцией ЦЖ, n = 9
Антитела к МОГ (норма < 92,33 нг/мл)	31,2 нг/мл [14,3; 45,5]	61,1 нг/мл [38,5; 80,8]*	29,9 нг/мл [21,7; 44,1]
Антитела к МАГ (норма < 729 ВТУ)	143,6 ВТУ [99,3; 294,5]	219,1 ВТУ [182,9; 637,4]	248,6 ВТУ [61,5; 389,7]
НСЕ (норма < 13 нг/мл)	1,77 нг/мл [1,66; 1,87]	1,62 нг/мл [1,41; 1,94]	2,82 нг/мл [2,35; 3,03]*

Примечание. *p < 0,05.

Выводы

У пациентов РС с повышенным титром антитиреоидных антител наблюдается быстрое, тяжелое течение РС, более высокий уровень титров антител к МОГ и МАГ, что свидетельствует о стимулирующем влиянии аутоиммунной реакции к антигенам ЦЖ на демиелинизирующий процесс при РС. Таким образом, выявление при обследовании больных РС повышенных титров антител к ТПО и ТГ может свидетельствовать о предрасположенности к злокачественному течению РС.

В условиях длительно текущего, с большим количеством обострений, демиелинизирующего процесса у пациентов с повышенным титром антитиреоидных антител наблюдалось снижение уровня ТТГ.

При гипофункции ЦЖ развивались более тяжелые зрительные, двигательные, чувствительные (полиневритический тип), психоэмоциональные нарушения, более высокий балл по шкале EDSS. Выявлен более высокий уровень нейронспецифической енолазы в данной группе пациентов. Полученные данные позволяют предположить негативное влияние гипотиреоза на процессы ремиелинизации и дифференцировки олигодендроцитов, а также усиление нейродегенерации при РС.

Список литературы

1. Возможное влияние иммуномодулирующей терапии на развитие патологии щитовидной железы у больных рассеянным склерозом. / Петрова Л.В., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 2. – С. 58–67.
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: Клиническое руководство – М.: Реал-Тайм, 2011. – С. 43–72.
3. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. – Новосибирск: НГМУ, 2006. – С. 42.
4. Молоствов Г.С., Данилова Л.И. Иммунологические аспекты патогенеза аутоиммунного тиреоидита // Журнал «Медицинские новости». – 1997. – № 4. – С. 3–10.
5. Неврологические аспекты нарушения функции щитовидной железы: Методическое пособие / Спирин Н.Н., Александров Ю.К., Касаткина Е.Л., Никанорова Т.Ю. – Ярославль: Ремдер, 2007. – С. 20–21.
6. Преображенская И.С., Чехонин В.П., Яхно Н.Н. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии. – 2001. – Т. 101, № 5. – С. 23–28, 39–42.
7. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. // Ann Neurol. – 2005. – V. 58, № 6. – P. 840–846.
8. Edwards L.J., Constantinescu C.S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic // Mult Scler. – 2004. – V. 10, № 5. – P. 575–581.
9. Functional and molecular evidence of myelin- and neuroprotection by thyroid hormone administration in experimental allergic encephalomyelitis / Dell'Acqua M.L., Lorenzini L., D'Intino G. et al. // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2012. – V. 38, № 5. – P. 454–470.
10. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis / Niederwieser G., Wolfgang B., Raphael M.B., et al. // J. Neurol. – 2003. – V. 250. – P. 672–675.
11. Relationship Between NMO-Antibody and Anti-MOG Antibody in Optic Neuritis. / Kezuka T., Usui Y., Yamakawa N. et al. // J. NeuroOphthalmol. – 2012. – № 32. – P. 107–110.
12. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease / Calzà L., Fernandez M., Giuliani A. et al. // Brain Res Rev. – 2005. – V. 48, № 2. – P. 339–346.
13. Tullman M.J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis // J. Manag Care. – 2013 – 19(2). – P. 15–20.

References

1. Vozmozhnoe vliyanie immunomodulirujushhej terapii na razvitie patologii shhitovidnoj zhelezy u bolnyh rassejannym sklerozom. / Petrova L.V., Bojko A.N., Batysheva T.T. i dr. // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2011. T. 111, no. 2. pp. 58–67.
2. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N. Rassejannyj skleroz: Klinicheskoe rukovodstvo M.: Real-Tajm, 2011. pp. 43–72.
3. Malkova N.A., Ierusalimskij A.P. Rassejannyj skleroz. Novosibirsk: NGMU, 2006. pp. 42.
4. Molostvov G.S., Danilova L.I. Immunologicheskie aspekty patogeneza autoimmunnogo tireoidita // Zhurnal «Medicinskie novosti». 1997. no. 4. pp. 3–10.
5. Nevrologicheskie aspekty narushenija funkcii shhitovidnoj zhelezy: Metodicheskoe posobie / Spirin N.N., Aleksandrov Ju.K., Kasatkina E.L., Nikanorova T.Ju. Jaroslavl: Remder, 2007. pp. 20–21.
6. Preobrazhenskaja I.S., Chehonin V.P., Jahno N.N. Pronicaemost gematoencefalicheskogo barera pri bolezni Alcejdamera i parkinsonizme s kognitivnymi narushenijami // Zhurn. nevrologii i psichiatrii. 2001. T. 101, no. 5. pp. 23–28, 39–42.
7. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» / Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. // Ann Neurol. 2005. V. 58, no. 6. pp. 840–846.
8. Edwards L.J., Constantinescu C.S. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic // Mult Scler. 2004. V. 10, no. 5. pp. 575–581.
9. Functional and molecular evidence of myelin- and neuroprotection by thyroid hormone administration in experimental allergic encephalomyelitis / Dell'Acqua M.L., Lorenzini L., D'Intino G. et al. // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2012. V. 38, no. 5. pp. 454–470.
10. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis / Niederwieser G., Wolfgang B., Raphael M.B., et al. // J. Neurol. 2003. V. 250. pp. 672–675.
11. Relationship Between NMO-Antibody and Anti-MOG Antibody in Optic Neuritis. / Kezuka T., Usui Y., Yamakawa N. et al. // J. NeuroOphthalmol. 2012. no. 32. pp. 107–110.
12. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease / Calzà L., Fernandez M., Giuliani A. et al. // Brain Res Rev. 2005. V. 48, no. 2. pp. 339–346.
13. Tullman M.J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis // J. Manag Care. 2013 19(2). pp. 15–20.

Рецензенты:

Баранова Н.С., д.м.н., доцент, профессор, ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава РФ, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, г. Ярославль;
Пизова Н.В., д.м.н., профессор, профессор, ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава РФ, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, г. Ярославль.