

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Проф. Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ

Харьковский национальный медицинский университет

Обследованы больные с первичным гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита и пациенты после тиреоидэктомии. Выявлены клинично-патогенетические особенности поражения нервной системы в зависимости от генеза гипотиреоза.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидэктомия, неврологические осложнения, метаболические нарушения.

Сегодня в мире наблюдается значительный рост тиреоидной патологии в целом и гипотиреоза в частности [1–3]. В Украине за последнее десятилетие заболеваемость первичным гипотиреозом (ПГ) увеличилась с 115,2 случаев на 100 тыс. взрослого населения в 2000 г. до 198,9 случаев в 2010 г. [4]. Социальные катаклизмы, изменение структуры питания населения страны (в первую очередь сокращение потребления йодсодержащих продуктов), ухудшение экологической обстановки и воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды обусловили распространенность тиреопатий аутоиммунного генеза. Кроме того, в зонах зобных эндемий параллельно возрастает число оперативных вмешательств на железе по поводу узловых форм зоба, раков щитовидной железы и др. [1–4]. При этом наиболее частым исходом аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и тиреоидэктомии является развитие первичного гипотиреоза.

Интерес неврологов к проблеме гипотиреоза обусловлен тем, что уже на ранних стадиях заболевания ПГ сочетается с широким спектром неврологической патологии, затрагивающей практически все уровни нервной системы [5,6]. Еще в 1872 г. Т. Kocher, а позже, в 1935 г., R. Debre и G. Semiligne описали у детей с врожденным гипотиреозом гипертрофию мышц конечностей в сочетании со снижением их тонуса и силы. В 1897 г. G. Hoffman выявил у взрослых с приобретенным гипотиреозом «гипотиреоидную псевдомиотолию», которая характеризовалась увеличением объема мышц и усилением миотонической контрактуры при повторных произвольных движениях. К концу XIX в. накопилось большое количество наблюдений, которые свидетельствовали о развитии при гипотиреозе нарушений памяти, эмоциональной нестабильности, тревожных состояний и др. Так, E. Kraepelin и J. Lange в 1938 г., M. Bleuler в 1954 г. описали снижение интеллекта при микседеме и высказали мнение о том, что указанное нарушение ничем не отличается от олигофрении другого происхождения. В 1939 г. D. Ross и R. Schwab, а затем H. Mai и G. Schaper в 1953 г. обратили внимание на патологические изменения в виде

снижения мощности альфа-ритма на электроэнцефалограмме у больных с гипотиреозом, что, по их мнению, отражало морфологические изменения головного мозга [цит. по 5]. Однако, несмотря на многолетнюю историю взаимосвязи тиреоидной и неврологической патологий, изучение механизмов поражения нервной системы при гипотиреозе остается актуальной проблемой нейроэндокринологии и на современном этапе.

Наиболее распространенным согласно патогенетической классификации заболевания является ПГ, непосредственно связанный с поражением щитовидной железы. При этом основными этиологическими факторами уменьшения объема функционирующей тиреоидной ткани выступают аутоиммунный тиреоидит и тиреоидэктомия.

Цель данного исследования — определение патогенетических метаболических и биоэнергетических закономерностей формирования неврологических синдромов при ПГ различного генеза.

Обследовано 154 больных ПГ на фоне АИТ (1-я группа) и 127 пациентов, у которых ПГ был следствием субтотальной или тотальной резекции щитовидной железы по поводу диффузного токсического зоба (2-я группа).

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц без признаков патологии тиреоидной и нервной систем.

Возраст больных составлял от 36 до 59 лет. Все больные находились на стационарном лечении в эндокринологическом и неврологическом отделениях КУОЗ «ОКЛ — ЦЭМП и МК» г. Харькова. Для верификации первичного гипотиреоза им было проведено лабораторное исследование (определение тиреотропного гормона (ТТГ) в крови). Уровень ТТГ в крови у больных 1-й группы варьировал от 6,9 до 47,5 мМЕ/л, у пациентов 2-й группы — от 4,9 до 38,2 мМЕ/л, в группе контроля составил $2,1 \pm 1,7$ мМЕ/л. Диагностика включала клинично-неврологическое, инструментальное — электроэнцефалограмма (ЭЭГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ), компьютерная томография (КТ), электронейромиография (ЭНМГ) — и биохимическое обследование.

Состояние оксидантно-антиоксидантной системы оценивали по уровню прооксидантов — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) и по содержанию антиоксидантов (глутатиона, пероксидазы (Пе)); липидного обмена — по содержанию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП); системы биогенных моноаминов — по уровню катехоламинов (норадреналина (НА), адреналина (А)); энергетических процессов — по содержанию АТФ, АДФ и лактата в периферической крови, которые определялись по стандартным методикам.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica-6. Рассчитывались средние значения показателей и ошибки средних. В качестве критерия значимости различия выборок использовался параметрический критерий Стьюдента. Различия принимались достоверными при $p < 0,05$. Для определения связи между рядами наблюдений вычисляли коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

Основными формами неврологического дефицита у всех обследованных больных ПГ были энцефалопатия (Э) — 25,1% случаев, энцефалополиневропатия (ЭПН) — 69,8%, энцефаломиелополиневропатия (ЭМПН) — 22,2% и нервно-мышечные синдромы (НМС) — 49,4% случаев. При этом ПГ на фоне АИТ чаще сопровождался сочетанными вариантами поражения — ЭПН (у 86 (55,8%) пациентов) и ЭМПН (у 39 (25,3%) больных), что, на наш взгляд, объясняется чувствительностью всех уровней нервной системы к аутоиммунным нарушениям, которые развиваются при АИТ и лежат в основе ПГ. У пациентов с послеоперационным ПГ чаще встречались изолированное поражение церебрального уровня — Э у 58 (45,7%) больных и НМС у 59 (46,5%) пациентов, что можно объяснить большей чувствительностью головного мозга и нервно-мышечной системы к развивающемуся после тиреоидэктомии дефициту тиреоидных гормонов (табл. 1).

Ведущим синдромом Э при ПГ независимо от его генеза был синдром вегетативной дистонии, который встречался у всех больных. Вегетативная

дисфункция на начальной стадии Э характеризовалась преобладанием эрготропной регуляции и симпатикотонией, при Э второй и третьей стадий — истощением симпатического звена вегетативной нервной системы и развитием относительной парасимпатикотонии. Наиболее ярко вегетативная дисфункция при ПГ проявлялась в эмоционально-психопатологической сфере, что способствовало формированию у обследованных больных астенического, неврастенического, депрессивного и других синдромов. Мнестические расстройства присутствовали у всех обследованных больных ПГ, однако более выраженные нарушения наблюдались при ПГ на фоне АИТ (22–27 баллов по шкале MMSE, в контроле — 29–30 баллов), чем при послеоперационном ПГ (26–29 баллов).

Достаточно распространенными при Э на фоне ПГ были цефалгический (74,3% обследованных), гипертензионный (58,0%), вестибуло-атактический (44,5%), диссомнический (93,2%) синдромы, тяжесть и частота встречаемости которых возрастали в зависимости от выраженности тиреоидного дисбаланса (по данным уровня ТТГ в крови) и не зависели от генеза гипотиреоза.

Формирование энцефалопатического синдрома сопровождалось нарушением биоэлектрической активности мозга в виде диффузной дезорганизации основных ритмов полиморфного характера, уменьшением представленности альфа- и бета-ритмов, увеличением встречаемости волн тета-диапазона; доминированием ЭЭГ «плоского» типа. Нарушение мозговой гемодинамики характеризовалось прогрессирующим снижением скорости кровотока по всем сосудистым бассейнам, повышением сосудистого сопротивления и уменьшением реактивности сосудов на функциональные пробы. Структурные нарушения головного мозга наблюдались в виде непрямых признаков атрофии мозговой ткани — внутренней и внешней гидроцефалии, появлением единичных очагов пониженной плотности.

Патология периферической нервной системы чаще встречалась при ПГ на фоне АИТ и была представлена полиневропатическим синдромом (129 (83,8%) больных), туннельными невропатиями (61 (39,68%) больной) и мононевропатиями черепно-мозговых нервов (ЧМН) (79 (51,3% па-

Таблица 1

Частота встречаемости форм неврологического дефицита у больных первичным гипотиреозом

Группа	Э		ЭПН		ЭМПН		НМС	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1-я	29	10,3* 18,8^	86	30,6* 55,8^	39	14* 25,3^	81	28,8* 52,6^
2-я	58	20,6* 45,7^	41	14,6* 32,3^	28	9,9* 22,1^	59	20,7* 46,5^
Всего	87	30,9*	127	45,2*	67	23,9*	140	49,5*

* Относительно общего количества обследованных больных; ^ относительно количества больных в каждой группе.

циентов). В то же время у больных после тиреоидэктомии поражение ПНС характеризовалось в основном развитием полиневропатий (59 (46,5%) больных), а туннельные синдромы и мононевропатии ЧМН встречались реже (в 16,5 и 17,3% случаев соответственно). При проведении стимуляционной ЭНМГ вне зависимости от генеза заболевания выявлялись изменения, отражающие первично демиелинизирующий характер поражения нервов (увеличение резидуальной латентности и снижение скорости распространения возбуждения) с последующим вторичным аксональным повреждением (снижение амплитуды М-ответа).

Миелитический синдром в основном развивался у больных с высокой степенью выраженности ПГ, этиологически связанным с АИТ. Клинически миелопатия характеризовалась признаками двусторонней пирамидной недостаточности по центральному типу, редко — элементами сфинктерных нарушений.

Основными нервно-мышечными синдромами у больных ПГ были гипотиреоидная миопатия, особенностью которой являлось превалирование гипертрофических форм; гипотиреоидная псевдомиотония, при которой феномен двигательной задержки увеличивался при повторных произвольных движениях, и патологическая мышечная утомляемость. НМС по частоте встречаемости несколько превалировали в группе больных ПГ на фоне АИТ (табл. 1). Однако и в группе пациентов с ПГ после тиреоидэктомии данный вариант поражения нервной системы наблюдался достаточно часто и был одним из ведущих.

Литературные данные и наши собственные исследования свидетельствуют о том, что в патогене-

незе формирования неврологических осложнений при гипотиреозе, помимо дефицита тиреоидных гормонов, большую роль играют нарушения метаболических и энергетических процессов, которые инициируются в условиях недостатка в организме тиреоидных гормонов [6–12].

Важнейший универсальный фактор повреждения нервных клеток любого генеза — развитие окислительного стресса. Экспериментально и клинически доказано, что в условиях недостатка тиреоидных гормонов в организме наблюдается активация процессов пероксидации с накоплением чрезмерного количества прооксидантов и истощением ряда звеньев антиоксидантной системы (АОС), в первую очередь, неферментативного звена [6–8]. Полученные нами данные выявили в целом по группам обследованных больных достоверное повышение уровней ДК в 1,7 раза ($p < 0,001$) и МДА в 1,65 раза ($p < 0,01$) в сочетании со снижением содержания глутатиона в 1,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Повышение активности пероксидазы в группе обследованных больных ПГ ($p < 0,01$) отражало компенсаторную реакцию со стороны ферментативного звена АОС. При этом послеоперационный ПГ характеризовался более высоким уровнем всех прооксидантов и более низким содержанием неферментативной составляющей АОС, что свидетельствовало о развитии оксидантного стресса у обследованных больных, более выраженного при ПГ после тиреоидэктомии (табл. 2).

Известно, что в условиях дефицита тиреоидных гормонов достаточно часто развивается гиперлипидемия, что связывают с повышением

Таблица 2

Показатели состояния метаболического и энергетического гомеостаза у больных первичным гипотиреозом различного генеза

Показатель	Этиология ПГ		Группа контроля
	1- группа (на фоне АИТ)	2-я группа (после тиреоидэктомии)	
ДК, мкмоль/л	79,45±12,66**	108,80±14,7**•	56,97±11,25
МДА, мкмоль/л	15,68±3,28*	17,05±2,64**	10,22±2,43
Глутатион, ммоль/л	0,95±0,09*	0,80±0,07**•	1,16±0,09
Акт. Пе, мгкат/гНв	8,65±1,3**	9,89±1,9**	5,91±1,98
ХС, мкмоль/л	7,63±0,71**•	5,91±0,82*	5,05±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,9±1,6**•	4,05±1,44**	1,02±0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,2**•	1,39±0,18**	1,58±0,03
НА, нмоль/л	39,8±2,2*•	37,1±2,1*	38,4±1,9
А, мкмоль/л	2,96±0,29*	3,24±0,28*•	3,12±0,21
АТФ, мкмоль/л	679,21±59,56*	676,48±51,21*	745,34±15,48
АДФ, мкмоль/л	240,11±17,35*	238,67±18,19*	259,87±9,42
Лактат, мкМ/л	2,20±0,35**	2,17±0,33**	1,63±0,15

* $p < 0,05$ относительно контроля; ** $p < 0,01$ относительно контроля; • — достоверное ($p < 0,05$) отличие между показателями при ПГ разного генеза.

реабсорбции ОХС в кишечнике и снижением липогенной активности печени, замедлением катаболизма ЛПНП, нарушением структуры утилизации жиров и активацией ряда ферментов [6,9,10]. Оценка состояния липидного обмена у обследованных больных ПГ выявила достоверное повышение относительно контрольных величин уровня ОХС на 25,2%, ХС ЛПНП — на 88,5% и снижение уровня ХС ЛПВП — на 16,5%. При этом более выраженные нарушения липидтранспортной системы по всем исследуемым показателям наблюдались у больных ПГ на фоне АИТ, что подтверждалось достоверным увеличением в 1,29 раза ОХС, в 1,46 раза — ХС ЛПНП и снижением в 1,15 раза антиатерогенной фракции ХС ЛПВП при ПГ на фоне АИТ в сравнении с аналогичными показателями при послеоперационном ПГ (табл. 2). Таким образом, нарушение липидного обмена у больных ПГ имело атерогенную направленность и было более выражено при ПГ на фоне АИТ.

Нарушения в системе биогенных моноаминов при ПГ на фоне АИТ характеризовались повышением уровня норадреналина и снижением уровня адреналина ($p < 0,05$), а у больных ПГ после тиреоидэктомии — гипонорадреналинемией и гипердреналинемией (табл. 2). Снижение соотношения А/НА до $0,071 \pm 0,003$ усл. ед. (в контроле — $0,079 \pm 0,003$ усл. ед.) при ПГ на фоне АИТ отражало активацию симпатoadреналовой системы с преобладанием медиаторного ее звена над гормональным. Повышение соотношения А/НА до $0,089 \pm 0,004$ усл. ед. у больных ПГ после тиреоидэктомии свидетельствовало о развитии гормонально-медиаторного дисбаланса симпатoadреналовой системы со сдвигом в сторону активации ее гормонального звена.

Нарушение биоэнергетического гомеостаза при ПГ подтверждалось снижением содержания основного макроэрга АТФ и повышением уровня лактата, выраженность изменения которых не зависела от генеза заболевания (табл. 2). Выявленная корреляционная зависимость при ПГ после струмэктомии между уровнем ТТГ и содержанием АТФ ($r = -0,31$) и уровнем лактата ($r = +0,43$) свидетельствовала о негативном вкладе тиреоидного дисбаланса в энергодефицит, который реализовывался в развитии ацидоза с накоплением молочной кислоты. Отрицательная зависимость

между уровнем ТТГ и АТФ ($r = -0,21$) и положительная — между содержанием ТТГ и АДФ ($r = +0,32$) свидетельствовала о нарушении в условиях гипотиреоза на фоне АИТ процессов фосфорилирования АДФ до АТФ и, как следствие этого, угнетении энергообеспечения. Снижение уровня АТФ у больных ПГ на фоне АИТ было также связано с повышением уровней ДК ($r = -0,65$), адреналина ($r = -0,27$) и норадреналина ($r = -0,37$), а при послеоперационном ПГ — с увеличением содержания ДК ($r = -0,55$), снижением содержания глутатиона ($r = +0,31$) и активности пероксидазы ($r = +0,30$).

Таким образом, у больных ПГ после тиреоидэктомии наблюдались достоверная по отношению к аналогичным показателям у больных ПГ на фоне АИТ активация оксидантно-антиоксидантной системы, а также гормонально-медиаторный дисбаланс симпатoadреналовой системы со сдвигом в сторону активации ее гормонального звена. Выявленные изменения отражали значительную активацию при послеоперационном ПГ систем быстрого реагирования (стресс-систем) в ответ на стрессовую ситуацию в организме (тиреотоксикоз и струмэктомия), а развитие послеоперационного гипотиреоза способствует в дальнейшем закреплению этих нарушений и их переходу в патогенез поражения нервной системы. В то же время при ПГ на фоне АИТ более значимо повышались уровни атерогенных фракций липидного обмена в сочетании со снижением содержания антиатерогенных фракций, а также сдвиг симпатoadреналовой системы в сторону активации ее медиаторного звена. Выявленные изменения при ПГ на фоне АИТ свидетельствовали о медленно прогрессирующем развитии дисметаболизма, возможно, еще на доклинической стадии заболевания, что в последующем и составило основу патогенеза поражения нервной системы в условиях ПГ. Нарушение процессов энергообразования при ПГ не зависело от генеза заболевания, но коррелировало с выраженностью тиреоидного дисбаланса и метаболических расстройств.

Таким образом, при наличии общих патогенетических закономерностей формирования неврологической симптоматики при ПГ наблюдается ряд особенностей, которые необходимо учитывать при назначении схем лечения.

Литература

1. WHO Indicators for Assessing Iodine Deficiency: Disorders and their Control Programmes: report of a Joint WHO // UNICEF / ICCIDD Consultation.— Geneva, 1993.
2. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United State populations (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II) / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2002.— Vol. 87.— P. 489–499.
3. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young / I. Hunter, S. A. Greene, T. M. MacDonald, A. D. Morris // Arch. Dis. Child.— 2000.— Vol. 83, № 3.— P. 207–210.
4. Паньків В. І. Особливості перебігу гіпотиреозу у поєднанні з ішемічною хворобою серця / В. І. Паньків // Практична ангіологія.— 2009.— № 9–10 (28–29).— С. 52–56.
5. Макап Р. Д. Гіпотиреоз: концептуальні аспекти крізь призму часу / Р. Д. Макап, М. В. Сандурська // Між-

- народ. ендокринологіч. журн.— 2009.— № 1 (19).— С. 124–131.
6. Григорова И. А. Патогенетические аспекты формирования неврологических осложнений первичного гипотиреоза / И. А. Григорова, Е. Л. Тovaжняянская // Нові стратегії в неврології: XI Міжнар. конф. [Судак, 26–29 квітня 2009 р.].— 2009.— С. 338–343.
 7. Тучак О. І. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тварин з експериментальним гіпотиреозом / О. І. Тучак // Фізіол. журн.— 2006.— Т. 52, № 2.— С. 130.
 8. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты / А. С. Аметов, Е. С. Белоножкина, И. И. Павлюченко, А. А. Басов // Пробл. эндокринологии.— 2007.— Т. 53, № 2.— С. 49–54.
 9. Duntas L. H. Thyroid disease and lipids / L. H. Duntas // Thyroid.— 2002.— Vol. 12.— P. 287–293.
 10. Гжегоцький М. Р. Зміна показників системи холестеринового забезпечення та похідних оксиду азоту за умов корекції ранніх стадій гіпотиреозу / М. Р. Гжегоцький, О. І. Чупашко, О. І. Терлецька // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія.— 2005.— № 4.— С. 37–43.
 11. Germack R. Regulation of beta 1- and beta 3-adrenergic agonist-stimulated lipolytic response in hyperthyroid and hypothyroid rat white adipocytes / R. Germack, A. Starzec, G. Y. Perret // Br J. Pharmacol.— 2000.— Vol. 129 (3).— P. 448–456.
 12. Тovaжняянская Е. Л. Состояние энергетического гомеостаза у больных с неврологическими осложнениями первичного гипотиреоза / Е. Л. Тovaжняянская // Експериментальна і клінічна медицина.— 2008.— № 3.— С. 121–125.

НЕВРОЛОГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПЕРВИННОГО ГІПОТИРЕОЗУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

О. Л. ТОВАЖНЯНСЬКА

Обстежено хворих на первинний гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту та пацієнтів після тиреоїдектомії. Визначено клініко-патогенетичні особливості ураження нервової системи залежно від генезу гіпотиреозу.

Ключові слова: первинний гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, тиреоїдектомія, неврологічні ускладнення, метаболічні порушення.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM OF VARIOUS ORIGIN

E. L. TOVAZHNIANSKAYA

The patients with primary hypothyroidism against a background of autoimmune thyroidism and patients with thyroidectomy were examined. Clinical pathogenetic peculiarities of the nervous system involvement depending on the hypothyroidism origin were revealed.

Key words: primary hypothyroidism, autoimmune thyroidism, thyroidectomy, neurological complications, metabolic disorders.

Поступила 22.10.2012