

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Доц. Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ

METABOLIC ASPECTS OF FORMING NEUROLOGIC COMPLICATIONS IN PRIMARY HYPOTHYROIDISM

E. L. TOVAZHNIANSKAYA

Харьковский национальный медицинский университет

При обследовании больных с неврологическими осложнениями первичного гипотиреоза получены данные, свидетельствующие о патогенетической роли нарушения метаболического гомеостаза в формировании этих осложнений, а также зависимость динамики метаболических изменений от этиологии заболевания.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, неврологические синдромы, метаболические нарушения, оксидантный стресс, нейрогуморальные системы.

Investigation of the patients with neurological complications of primary hypothyroidism revealed a pathogenetic role of metabolic homeostasis disorders in forming these complications as well as dependence of dynamics of metabolic changes in the disease etiology.

Key words: primary hypothyroidism, neurological syndromes, metabolic disorders, oxidant stress, neurohumoral systems.

В последнее время в Украине и других странах наблюдается значительный рост заболеваемости первичным гипотиреозом (ПГ), который занял первое место по частоте в структуре эндокринных заболеваний [1, 2]. Известно, что при ПГ уже на ранних стадиях заболевания формируется спектр неврологических нарушений, затрагивающий все уровни нервной системы [3–5]. При этом механизмы, ответственные за развитие неврологического дефицита в условиях недостатка в организме тиреоидных гормонов (ТГ), до конца не раскрыты.

На сегодняшний день накоплен определенный экспериментальный материал, касающийся нарушения различных звеньев метаболизма в условиях гипотиреоза. При недостатке ТГ в организме создаются условия для усиления процессов свободно-радикального окисления (СРО) [6, 7]. Результатом интенсификации процессов пероксидации является избыточное накопление первичных и вторичных продуктов СРО, оказывающих мембранотоксическое действие и способствующих повреждению нейронов. Усилению процессов СРО в условиях гипотиреоза могут способствовать также гиперлипидемия и увеличение содержания в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При этом связь тиреоидного дисбаланса с нарушением липидного обмена опосредована замедлением при недостатке тиреоидных гормонов в организме скорости распада липидов, снижением активности липопротеидлипазы, ухудшением транспорта

и выведения атерогенных липидов из организма с желчью, снижением скорости клиренса ЛПНП, уменьшением количества рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах [8, 9].

В последние годы показано, что метаболизм ТГ тесно связан с обменом биогенных моноаминов (БМ) и экспрессией их рецепторов. Установлено, что гипотироксинемия сопровождается уменьшением плотности β -адренорецепторов, повышением общего периферического сосудистого сопротивления вследствие стимуляции катехоламинами α -адренорецепторов периферических сосудов, увеличением секреции и содержания в плазме крови норадреналина, который, являясь в основном стимулятором α -адренорецепторов, способствует спазму периферических сосудов [10, 11]. Интересны исследования, посвященные роли NO, субстратов его синтеза и продуктов метаболизма в условиях гипотиреоза, которые выявили и в эксперименте, и у пациентов с ПГ даже на субклинической стадии заболевания достоверное снижение NO-опосредованной эндотелий-зависимой вазодилатации [9, 12].

С другой стороны, фундаментальные биохимические и патофизиологические исследования подтвердили, что жизнеспособность нейронов при любой патологии зависит от состояния метаболического гомеостаза в нервной ткани [13].

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме гипотиреоза,

некоторые аспекты его взаимосвязи с патологией нервной системы требуют дальнейшего исследования. Мало изученными остаются нарушения метаболического гомеостаза в условиях дефицита ТГ в организме и роль дисметаболизма в развитии гипотиреоидного поражения нервной системы, несмотря на то, что эти проблемы имеют важное значение, поскольку открывают новые возможности терапевтической коррекции, а главное — профилактики развития неврологических осложнений ПГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния оксидантной и нейрогуморальных систем при первичном гипотиреозе различной этиологии и установление роли их нарушения в формировании неврологических осложнений ПГ.

Была обследована группа больных ПГ (281 человек, 85,2% женщин и 14,8% мужчин), находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом и неврологическом отделениях Областной клинической больницы г. Харькова. Больные были в возрасте от 36 до 59 лет (средний возраст составил 47,5 лет). У 54,8% из них ПГ развился на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ), у 45,2% он был следствием резекции щитовидной железы по поводу диффузного токсического зоба. Все больные получали заместительную гормональную терапию препаратами L-тироксина в индивидуальной дозировке, которая колебалась от 75 до 250 мг в сут. Контрольную группу составили 25 человек без признаков патологии нервной и тиреоидной систем.

С целью верификации ПГ всем больным было проведено клиническое и лабораторное исследование (определение тиреотропного гормона — ТТГ — в крови), для диагностики неврологических синдромов — клиничко-неврологическое (с использованием шкал MMSE и уровня депрессии Гамильтона) и инструментальное (ЭЭГ, УЗДГ, КТ, ЭМГ) обследование. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы оценивали по уровню прооксидантов — диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) и содержанию антиоксидантов (глутатиона, пероксидазы (Пе); липидный обмен определяли по содержанию общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), процентному содержанию липидсодержащих лейкоцитов в крови с расчетом среднего гистохимического коэффициента (СГК); о состоянии системы биогенных моноаминов судили по уровню катехоламинов (норадrenalина (НА), и адреналина (А)), системы NO — по уровню его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), окислительно-восстановительных процессов — по содержанию ферментов щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК) и гамма-глутамилтрансферазы (ГТП), которые определялись по стандартным методикам.

Полученные данные были статистически об-

работаны 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 считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи между рядами наблюдений проводили корреляционный анализ с вычислением линейного коэффициента парной корреляции Пирсона (r).

Проведенное клиничко-неврологическое обследование больных показало, что основными неврологическими синдромами при ПГ были дисметаболическая энцефалопатия (ДМЭ) — у 35,1% больных, энцефалополиневропатия (ДМЭПН) — у 42,7%, энцефаломиелополиневропатия (ДМЭМПН) — у 22,2%, и нервно-мышечные синдромы (ДМНМС) — у 49,5% обследованных. Уровень ТТГ в крови у больных с ДМЭ колебался от 4,1 до 6,6 МЕ/мл, у пациентов с ДМЭПН — от 6,0 до 17,9 МЕ/мл, у больных с ДМЭМПН — от 16,2 до 42,5 МЕ/мл, у пациентов с ДМНМС — от 13,6 до 38,1 МЕ/мл. В группе контроля уровень ТТГ составил $2,1 \pm 1,7$ МЕ/мл. Следовательно, тяжесть неврологической симптоматики нарастала по мере усугубления тиреоидного дисбаланса. При этом при ПГ на фоне АИТ чаще встречались сочетанные варианты поражения — ДМЭПН (у 30,8% пациентов) и ДМЭМПН (у 12,4%), а при послеоперационном ПГ — изолированное поражение церебрального уровня ДМЭ и ДМНМС у 24,8 и 20,9% больных соответственно, что можно объяснить уязвимостью при аутоиммунном процессе всех уровней нервной системы и большей чувствительностью головного мозга и нервно-мышечной системы к дефициту ТГ, возникающему после резекции щитовидной железы.

В клинической картине дисметаболической энцефалопатии начальной стадии при ПГ ведущими были синдром вегетативной дистонии, цефалгический синдром, легкие вестибулярные нарушения, мнестические расстройства (24–27 баллов по шкале MMSE) и умеренная гипотимия. ДМЭПН характеризовалась нарастанием депрессивного синдрома и когнитивного дефицита (21–24 балла), появлением пирамидной и сенсорной недостаточности, атактического синдрома и присоединением полиневропатии преимущественно вегетативной и сенсорной форм. ДМЭМПН при ПГ сопровождалась дальнейшим усугублением депрессивного, атактического синдромов, когнитивных нарушений (17–22 баллов по шкале MMSE) и полиневропатии (увеличение удельного веса смешаной формы), появлением миелитического синдрома. По мере усугубления энцефалопатии у больных ПГ отмечалось увеличение удельного веса дезорганизованных и десинхронных типов ЭЭГ, снижение скорости кровотока при УЗДГ-исследованиях, увеличение встречаемости структурных изменений вещества мозга в виде расширения конвексимальных

пространств и желудочковой системы, появление единичных ишемических очагов и лейкоареоза. При стимуляционной ЭМГ периферических нервов конечностей у 73,7% больных были выявлены признаки поражения первично демиелинизирующего характера с вторичным аксональным повреждением.

Результаты проведенного исследования иллюстрируются данными приводимой таблицы.

Оценка состояния различных звеньев метаболического гомеостаза в зависимости от генеза ПГ выявила при ПГ после струмэктомии достоверное по отношению к аналогичным показателям у больных с ПГ на фоне АИТ повышение уровня ДК на 36,9% и снижение содержания глутатиона на 17,5%; рост уровня адреналина на 21,8% и активацию гормонального звена симпатoadреналовой

системы (САС); повышение содержания стабильных метаболитов NO на 20,4%, снижение уровня ЩФ и ГГТП соответственно на 10,3 и 17,4%, что можно рассматривать как маркеры данного генеза заболевания.

При ПГ на фоне АИТ более значимо повышались уровни общего холестерина (в 1,3 раз), ХС ЛПНП (в 1,5 раза), коэффициент атерогенности (в 1,6 раза), содержание НА (на 10,3%) и сдвиг САС в сторону активации ее медиаторного звена, уровень КФК (на 50,2%), что являлось биохимическими маркерами данного варианта ПГ.

Содержание липофагоцитов по данным СГК снижалось у всех больных независимо от генеза ПГ, что отражало низкую компенсаторную фагоцитарную активность лейкоцитов в условиях гипотиреоза. Однако у больных ПГ на фоне АИТ

Показатели состояния метаболического гомеостаза у больных с неврологическими осложнениями ПГ

Показатели	Этиология ПГ			Форма неврологического дефицита			Контроль
	на фоне АИТ	после струмэктомии	ДМЭ	ДМЭПН	ДМЭМПН	ДМНМС	
ДК, мкмоль/л	79,45±12,66**	108,80±14,7***	89,37±17,44**	119,78±19,34**	101,16±21,8**	110,41±22,8**	56,97±11,25
МДА, мкмоль/л	15,68±3,28*	17,05±2,64**	12,59±2,46	15,13±2,88*	17,9±2,11*	15,99±2,01*	10,22±2,43
Глутатион, ммоль/л	0,95±0,09*	0,80±0,07***	1,09±0,11	0,8±0,09**	0,81±0,06**	0,86±0,1**	1,16±0,09
Акт. Пе, мккат/гНб	8,65±1,3**	9,89±1,9**	8,87±1,56*	9,97±0,99*	9,41±2,13**	8,98±1,60**	5,91±1,98
ХС, мкмоль/л	7,63±0,71***	5,91±0,82*	6,01±0,61**	7,92±1,02**	8,29±0,72**	7,52±1,99**	5,05±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,9±1,6***	4,05±1,44**	4,25±1,23**	5,83±1,19**	6,11±0,93**	5,01±1,32**	1,02±0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,2***	1,39±0,18**	1,61±0,17	1,37±0,21**	1,21±0,15**	1,35±0,29**	1,58±0,03
СГК, %	1,92±0,09*	1,89±0,05**	2,13±0,06	1,96±0,06*	1,90±0,08**	1,97±0,07**	2,23±0,12
НА, нмоль/л	39,8±2,2**	37,1±2,1*	38,3±1,9	40,1±1,3*	36,8±1,5*	41,1±1,2*	38,4±1,9
А, мкмоль/л	2,96±0,29*	3,24±0,28**	4,1±0,14*	3,1±0,13	2,5±0,11**	3,19±0,15*	3,12±0,21
Нитриты, мкг/мл	0,564±0,211	0,715±0,101***	0,698±0,107*	0,673±0,081*	0,372±0,077*	0,643±0,089*	0,571±0,043
глу/ГАМК, у.е.	2,51±0,07*	2,45±0,06*	2,32±0,05	2,51±0,06**	2,56±0,04**	2,49±0,06**	2,37±0,04
ЩФ, МЕ/л	204,3±27,7	179,3±41,1**	156,5±24,6**	201,6±38,7	198,5±35,6	219,7±14,8	210,8±11,1
ЛДГ, МЕ/л	482,8±95,7**	459,5±70,9*	429,7±41,1	442,8±52,7**	478,8±91,5**	522,1±41,1**	382,4±22,3
КФК, МЕ/л	161,6±43,1***	107,6±51,5	82,6±11,8	145,5±32,7**	188,7±25,1**	211,2±11,7**	84,4±9,5
ГГТП, МЕ/л	16,7±4,2	13,8±3,5*	17,1±2,8	14,2±2,7*	15,8±2,8*	15,9±1,8*	18,1±1,2

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

гиполипофагоцитемия была связана с ростом уровня общего холестерина и адреналина ($r = -0,60$; $-0,32$ соответственно), а у больных с послеоперационным ПГ — с повышением уровня ДК ($r = -0,35$), гиперферментемией ($r = -0,47$).

Анализ показателей метаболического гомеостаза при различных формах неврологического дефицита у больных ПГ выявил прямо пропорциональную зависимость между тяжестью неврологических осложнений и развитием оксидантного стресса, о чем свидетельствуют данные повышения по сравнению с контролем уровня ДК на 58,9; 112,5 и 96,4% и МДА на 20,1; 49,9 и 51,3% в сочетании со снижением содержания глутатиона на 10,1; 51,6 и 50,4% при ДМЭ, ДМЭПН и ДМНМС соответственно. Развитие наиболее тяжелой формы неврологического дефицита (ДМЭМПН) сопровождалось некоторым снижением уровня ДК (на 10,2%) и повышением МДА на 13,3% относительно ДМЭПН, что отражало сдвиг в сторону накопления вторичных продуктов ПОЛ.

По мере прогрессирования неврологической симптоматики наблюдалось также нарастание атерогенного потенциала крови с ростом относительно контроля уровня холестерина в 1,24; 1,58; 1,51 и 1,64 раза и ХС ЛПНП в 4,17; 5,72; 5,11 и 6,09 раза при ДМЭ, ДМЭПН, ДМНМС и ДМЭМПН соответственно в сочетании с компенсаторным подъемом содержания антиатерогенного показателя ХС ЛПВП в 1,1 раза при начальной стадии ДМЭ, последующим его истощением и снижением в 1,25; 1,17 и 1,31 раза относительно контроля при ДМЭПН, ДМНМС и ДМЭМПН соответственно. Развитие у больных ПГ гиперхолестеринемии и оксидантного стресса приводило к нарушению биомембранной проницаемости клеток, ухудшало компенсаторную липофагоцитарную активность, способствовало плазменно-клеточному перераспределению липидов и снижению уровня липидсодержащих лейкоцитов в крови больных на 14,1; 13,6 и 15,3% по мере формирования ДМЭПН, ДМНМС и ДМЭМПН.

Анализ динамики изменения содержания катехоламинов показал, что у больных с начальной стадией ДМЭ при ПГ наблюдалась активация гормонального звена симпатoadренальной системы и увеличение по отношению к контролю содержания А на 32,3% ($p < 0,01$) и соотношения А/НА до 0,11 (в контроле — 0,079). ДМЭПН и ДМНМС характеризовались ростом содержания НА относительно контрольных величин на 8,2 и 8,7% соответственно и сохранением гормонально-медиаторного сдвига симпатoadренальной системы в сторону гормонального звена (соотношение А/НА — 0,082 и 0,081 соответственно). Дальнейшее прогрессирование неврологического дефицита и формирование ДМЭМПН сопровождалось снижением уровня всех изучаемых показателей, в том числе и по отношению к показателям контроля, и соотношения А/НА ниже контрольных величин до 0,072, что отражало истощение гормонального

звена симпатoadренальной системы с относительным сдвигом в сторону преобладания медиаторного ее звена.

Оценка содержания стабильных метаболитов NO в зависимости от выраженности неврологического дефицита у больных с ПГ позволила установить обратно пропорциональную зависимость между указанными параметрами с максимальным подъемом уровня нитритов при начальной стадии ДМЭ (в 1,2 раза выше контроля) и минимальными значениями метаболитов NO при ДМЭМПН (в 1,3 раза ниже контрольных показателей).

У обследованных больных ПГ был выявлен дисбаланс системы возбуждающих и тормозных НАК с повышением коэффициента глутамат/ГАМК при ДМЭПН, ДМНМС и ДМЭМПН на 9,3; 9,0 и 10,4%, что свидетельствует об относительном преобладании возбуждающих аминокислот. Нарастание указанного дисбаланса по мере прогрессирования неврологической симптоматики указывало на связь нарушений в системе НАК и формирования неврологических осложнений ПГ.

Динамика содержания маркерных мембраносвязанных ферментов (ЩФ, ЛДГ и КФК) характеризовалась повышением их уровней прямо пропорционально прогрессированию тяжести неврологических осложнений ПГ, что является свидетельством нарастающей деструкции клеточных мембран в результате усиления процессов перекисидации и нарушения обменных процессов. При этом активность ЩФ в целом по группе больных ПГ была снижена в результате замедления основного обмена в условиях гипотиреоза [5]. Минимальный уровень ЩФ был отмечен при начальной стадии ДМЭ (на 25,8% ниже контроля). Дальнейшее прогрессирование неврологических осложнений ПГ сопровождалось прямо пропорциональным повышением содержания ЩФ в крови, значения которой превышали контрольные величины только при тяжелой форме ДМЭМПН, что являлось плохим прогностическим признаком. Уровень ГТП также был снижен относительно контроля у всех обследованных больных, но динамика его изменения имела иную направленность. При ДМЭ была выявлена лишь тенденция к снижению содержания ГТП, которая приобрела достоверный характер у больных с ДМЭПН (снижение на 21,6% относительно контроля). Дальнейшее прогрессирование тяжести неврологического дефицита сопровождалось ростом содержания ГТП на 17,9 и 18,6% (при ДМЭМПН и ДМНМС) относительно показателя при ДМЭПН, что служило маркером тяжести нарушения у пациентов метаболических процессов в клетках и неврологической симптоматики.

Таким образом, у больных ПГ было выявлено нарушение различных звеньев метаболического гомеостаза, которое является важным патогенетическим механизмом формирования неврологических осложнений. Наличие прямо пропорциональной

зависимости между нарастанием оксидантного стресса, повышением атерогенного потенциала крови и снижением компенсаторной липофагocитарной активности лейкоцитов, дисбалансом в системах катехоламинов, нейромедиаторных аминокислот и маркерных мембраносвязанных ферментов и тяжестью неврологической симптоматики доказывает их роль в развитии и прогрессировании неврологического дефицита у больных ПГ. При этом метаболические изменения при послеоперационном ПГ касались в первую очередь

активации систем, участвующих в стрессовых реакциях, что клинически проявлялось большей частотой синдромов поражения церебрального и нервно-мышечного уровней, а нарушения при ПГ на фоне АИТ свидетельствовали о длительном постепенно прогрессирующем развитии дисметаболизма, возможно еще на доклинической стадии заболевания, и клинически проявлялись увеличением частоты сочетанных неврологических синдромов.

Литература

1. *Караченцев Ю. И., Гончарова О. А., Герасименко В. Л.* Частота и структура госпитальной тиреоидной патологии в возрастном-половом аспекте // Пробл. эндокр. патології.— 2004.— № 2.— С. 60–64.
2. *Vanderpump M. P., Tunbridge W. M.* Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid*.— 2002.— Vol. 12.— P. 839–847.
3. *Аверьянов Ю. Н.* Неврологические проявления гипотиреоза // *Невролог. журн.*— 1996.— № 1.— С. 25–29.
4. *Дубенко Е. Г.* Состояние периферических нервов на фоне снижения функции щитовидной железы // *Эксп. і клін. медицина*.— 2003.— № 1.— С. 127–129.
5. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод. пособие / Е. А. Трошина, Г. Ф. Александрова, Ф. М. Абдулхабирова, Н. В. Мазурина // Под. ред. Г. А. Мельниченко.— М., 2003.— 31 с.
6. *Тучак О. І.* Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тварин з експериментальним гіпотиреозом // *Фізіол. журн.*— 2006.— Т. 52.— № 2.— 130 с.
7. 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.
8. *Duntas L. H.* Thyroid disease and lipids // *Thyroid*.— 2002.— Vol. 12.— P. 287–293.
9. *Гжегоцький М. Р., Чупашико О. І., Терлецька О. І.* Зміна показників системи холестеринового забезпечення та похідних оксиду азоту за умов корекції ранніх стадій гіпотиреозу // *Експ. та клін. фізіологія і біохімія*.— 2005.— № 4.— С. 37–43.
10. *Germack R., Starzec A., Perret G. Y.* Regulation of beta 1- and beta 3-adrenergic agonist-stimulated lipolytic response in hyperthyroid and hypothyroid rat white adipocytes // *Br. J. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 129 (3).— P. 448–456.
11. *Richelsen B., Sorensen N. S.* Alpha 2- and beta-adrenergic receptor binding and action in gluteal adipocytes from patients with hypothyroidism and hyperthyroidism // *Metabolism*.— 1997.— Vol. 36 (11).— P. 1031–1039.
12. Роль эндотелия в регуляции сократительных и дилататорных реакций аорты при экспериментальном гипотиреозе у крыс / Л. М. Лобанок, Л. С. Лукша, Н. Г. Соловьева, И. И. Крылова // *Пробл. эндокринологии*.— 2002.— Т. 48.— № 1.— С. 41–44.
13. *Крыжановский Г. Н.* Общая патофизиология нервной системы: Руководство.— М.: Медицина, 1997.— 350 с.

Поступила 07.08.2008