

А.С. Никищенкова¹, С.Н. Жулёв¹, Н.М. Жулёв¹,
Ю.Ш. Халимов², М.Н. Карпенко³, М.П. Никитина⁴,
А.И. Шубная⁵, Е.В. Карабанович⁶



Динамика электрофизиологических показателей функции нервов рук на фоне заместительной гормональной терапии у больных с впервые диагностированным гипотиреозом

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

⁴Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург

⁵Городская поликлиника № 37, Санкт-Петербург

⁶Сеть российско-финских клиник Ава-петер «Скандинавия», Санкт-Петербург

Резюме. Для уточнения патогенеза невропатий у 20 больных с впервые диагностированным первичным (тиреогенным) гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита проведено электрофизиологическое исследование нервов рук до и после начала заместительной гормональной терапии. В начале исследования у всех пациентов был диагностирован манифестный гипотиреоз. Концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови были повышены, а концентрации свободного тироксина снижены. В конце исследования (спустя 6 месяцев) концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина в сыворотке крови были в пределах референтных значений, что свидетельствовало об эффективности лечения гипотиреоза. В ходе электрофизиологического обследования до начала лечения у 5 человек регистрировались нормальные показатели в сравнении с нормативными данными по возрасту и полу. У 15 человек регистрировались нарушения проведения по сенсорным волокнам. Спустя 6 месяцев от начала заместительной гормональной терапии данных о нарушении проведения по сенсорным волокнам не получено у 14 из 20 пациентов. У 6 человек отмечалась положительная динамика показателей электромиографии. Латерализация выраженности поражений нервных волокон зависела от ведущей руки. Так, снижение амплитуды сенсорного потенциала срединного нерва было более выражено в правой – ведущей руке (все обследованные пациенты были правшами). Для локтевого нерва такой зависимости латерализации поражения не обнаружено. С помощью данных стимуляционной электромиографии выявлено первичное поражение нервов и уточнена роль влияния заместительной гормональной терапии на развитие невропатий.

Ключевые слова: туннельная невропатия, гипотиреоз, стимуляционная электромиография, полиневропатия, срединный нерв, локтевой нерв, заместительная гормональная терапия, свободный тироксин, тиреотропный гормон.

Введение. Гипотиреоз является одним из наиболее часто встречаемых эндокринных расстройств с распространённостью в популяции от 0,2–1% до 3,8–4,6% [5, 7, 11, 15]. Лабораторные показатели, характерные для гипотиреоза, повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ), снижение уровней свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4). Общие принципы заместительной терапии первичного гипотиреоза сформулированы в национальном руководстве по эндокринологии [1]. Начальную дозу препарата и время достижения полной заместительной дозы определяют строго индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и наличия сопутствующих заболеваний [1, 12]. Симптомы нервно-мышечной дисфункции достаточно часто встречаются у больных гипотиреозом [13]. Структурные изменения миелина и дисфункция олигодендроглиальных процессов в аксонах имеют патогенетическое значение у пациентов с невропатиями на фоне гипотиреоза [10]. Однако этиопатогенез развития невропатий при гипотиреозе является не до конца изученным.

Цель исследования. Оценить динамику развития невропатий и уточнить их патогенез у больных с впер-

вые диагностированным манифестным гипотиреозом на фоне заместительной гормональной терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены больные с впервые диагностированным первичным манифестным гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита. До включения пациентов в проводимое исследование все они были информированы о его содержании и дали письменное согласие на обработку и публикацию своих персональных данных в научных целях. Для исключения других причин возникновения невропатий, кроме гипотиреоза и сопутствующей эндокринологической патологии, в начале исследования всем пациентам были выполнены лабораторные анализы, которые включали клинический анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием печеночных и почечных ферментов, электролитов, креатинина, глюкозы в сыворотке крови, витамина В₁₂ (цианкобаламина) и фолиевой кислоты. Пациенты, у которых были обнаружены другие возможные причины невропатий, такие как: сахарный диабет, алкоголизм, заболевания печени и почек, новообразования, были исключены из исследования. В течение 6 месяцев было обследовано 20 больных обоих полов в возрасте от 35 до 55 лет. Среди них 15 женщин и 5 мужчин.

Эндокринологический диагноз был поставлен на основании клинической картины заболевания, ультразвукового исследования щитовидной железы и результатов лабораторных исследований (ТТГ, антитела к тиреопероксидазе, св. Т4, св. Т3). Поскольку гипотиреоз был диагностирован впервые, в начале исследования пациенты не получали заместительной гормональной терапии. Лечение гипотиреоза проводилось тиреоидными препаратами под контролем лабораторных показателей (ТТГ, св. Т4) на протяжении всего исследования. Эффективность терапии оценивалась по уровню ТТГ, св. Т4: при назначении полной заместительной дозировки через 1,5–3 месяца, затем 1 раз в 3 месяца и далее, уже после завершения исследования раз в 6 месяцев. Всем больным было проведено неврологическое обследование и выполнена стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) до начала лечения и в конце исследования, а также спустя 6 месяцев. Так как клинико-неврологических признаков поражения нервов при первичном осмотре выявлено не было, диагноз туннельной невропатии или полиневропатии не был выставлен, и этим больным проводилась только гормонозаместительная терапия. ЭНМГ проводилась по стандартной методике на аппарате «Viking EDX» фирмы «Nicolet Biomedical» (Соединенные Штаты Америки). Оценивались функции сенсорных и моторных волокон нервов конечностей: у всех больных определялась скорость проведения импульса по чувствительным (СПИ афф.) и двигательным (СПИ эфф.) волокнам, оценивались амплитуды сенсорного потенциала, М-ответа и терминальная латентность М-ответа [3, 14]. Проведено сравнение полученных результатов с референтными значениями [16].

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica, версия 10.0. Все экспериментальные данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, гипотезу о равенстве дисперсий проверяли критерием Фишера. Эффективность заместительной гормональной терапии оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, а сопоставление с контролем проводили с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения долей (% пациентов с признаками невропатий до и после лечения) применяли критерий Мак-Немара. Для оценки латерализации поражений использовали точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Уровень ТТГ в начале исследования (до заместительной гормональной терапии) составлял $10,45 \pm 3,43$ мМЕ/л и снижался спустя 6 месяцев после начала лечения до $3,55 \pm 0,23$ мМЕ/л ($p = 0,0000$). Уровень св.Т4 в начале исследования до заместительной гормональной терапии составил $8,03 \pm 0,71$ нмоль/л, а спустя 6 месяцев после начала лечения увеличился до $11,94 \pm 0,98$ нмоль/л ($p = 0,0001$), что свидетельствует об эффективности терапии. В зависимости от полученных при ЭНМГ данных все пациенты с гипотиреозом были разделены на 2 группы.

1 группа: 5 человек – больные гипотиреозом, у которых при первичном обследовании регистрировались нормальные показатели ЭНМГ (в сравнении с референтными данными по возрасту и полу). Спустя 6 месяцев клинические симптомы невропатий и признаки невропатий по данным ЭНМГ у данной группы пациентов также не выявлялись. Данных о нарушении функции сенсорных и моторных волокон нервов выявлено не было. 2 группа: 15 человек – больные, у которых при первичной ЭНМГ были выявлены признаки локального поражения смешанного характера только сенсорных волокон нервов в областях туннелей на руках: у 10 человек – поражение сенсорных волокон срединных нервов в области запястного канала, у 4 человек – поражение сенсорных волокон локтевых нервов в области кубитального канала и у 1 человека – поражение сенсорных волокон как срединных нервов в области запястных каналов, так и локтевых нервов в области кубитальных каналов. У всех пациентов в этой группе отмечалось снижение СПИ афф. на 15–25% и снижение амплитуды сенсорного ответа на 15–20%. Снижение амплитуды сенсорного ответа срединного нерва было более выражено справа ($p = 0,0057$), выраженность нарушения СПИ афф. не зависело от латеральности ($p = 0,7524$). Снижение амплитуды и выраженность нарушения СПИ афф. локтевого нерва не зависело от латеральности, $p = 0,1060$ и $p = 1,0000$ соответственно. Показатели латентности М-ответа, амплитуды М-ответа, СПИ эфф. до и после лечения были в пределах нормы. Спустя 6 месяцев от начала заместительной гормональной терапии данных о нарушении проведения по чувствительным и двигательным волокнам не получено у 9 человек из 15, а у 6 человек отмечалась положительная динамика показателей ЭНМГ. Регистрировалось снижение СПИ афф. на 10–15% и небольшое снижение амплитуды сенсорного ответа на 5–10%. Таким образом, в конце исследования у 14 из 20 обследованных не было нарушений по данным ЭНМГ. У 6 человек сохранялись слабо выраженные нарушения функции чувствительных волокон ($p = 0,0003$).

Возникновение гипотиреоидной полиневропатии связывают с компрессией нервов в результате муцинозной инфильтрации периневрия, которая вначале приводит к первичной дегенерации аксонов и со временем к демиелинизации нервов [2, 4]. Главным патогенетическим механизмом гипотиреоидной полиневропатии является аксональная дегенерация с неполной регенерацией в условиях дефицита гормонов щитовидной железы [6, 8, 12, 14]. Е.М. Khedr et al. [13] показали, что у 52% пациентов с гипотиреозом имеются признаки дисфункции периферической нервной системы. Туннельные невропатии были самыми распространенными (35%) вариантами невропатий, аксональные невропатии зафиксированы у 9% этих пациентов. J. Kimura [14] установил, что, несмотря на получение заместительной гормональной терапии, у большинства пациентов с диагнозом первичного гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита продолжают сохраняться симптомы и электрофизиологические признаки синдрома запястного канала (СЗК).

Долгосрочное накопление муцинозной жидкости, по-видимому, является возможной причиной необратимости некоторых невропатий при гипотиреозе. В отличие от этих исследований, M.W. Cruz et al. [9] указывают на то, что симптомы СЗК постепенно исчезают после заместительной гормональной терапии. В нашем исследовании спустя 6 месяцев от начала заместительной гормональной терапии на фоне успешных её результатов у всех пациентов отмечалась положительная динамика показателей ЭНМГ. Латерализация выраженности поражений нервных волокон, по-видимому, зависит от частоты и длительности физической нагрузки на руку. Так, снижение амплитуды сенсорного потенциала срединного нерва было более выражено в правой – ведущей руке (все обследованные пациенты были правшами). Для локтевого нерва такой зависимости латерализации поражения не обнаружено.

Заключение. Механизмы, приводящие к компрессии нервов у пациентов с гипотиреозом, могут быть обратимы на ранних стадиях заболевания при условии адекватной заместительной гормональной терапии. Прежде чем назначать лечение невропатий при гипотиреозе, необходимо уточнить его длительность, эффективность заместительной гормональной терапии, наличие сопутствующей патологии, которая также может приводить к компрессии нервов и только потом рассматривать возможные варианты терапевтического и хирургического лечения.

Литература

1. Дедов, И.И. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
2. Иванова, Г.П. Психоиммунноэндокринный статус больных аутоиммунным тиреоидитом (клинико-терапевтические аспекты) / Г.П. Иванова, Л.Н. Горобец // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. – 2010. – № 2 (59). – С. 57–62.
3. Команцев, В.Н. Алгоритмы клинико-электронейромиографической диагностики поврежденных периферических нервов для неврологов и миографистов: учебное пособие / В.Н. Команцев [и др.]. – СПб.: Система, 2007. – 64 с.
4. Никанорова, Т.Ю. Неврологические и клинико-иммунологические аспекты первичного гипотиреоза: дис. ... канд. мед. наук / Т.Ю. Никанорова. – Ярославль, 2006. – 155 с.
5. Петунина, Н.А. Гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению. Consilium medicum / Н.А. Петунина [и др.]. – 2012. – № 2. – С. 80–83.
6. Спириин, Н.Н. Неврологические аспекты нарушения функции щитовидной железы: метод. пособие / Н.Н. Спириин [и др.]. – Ярославль: Ремдер, 2007. – 40 с.
7. Фадеев, В.В. Гипотиреоз (руководство для врачей) / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. – М.: РКИ Северо-пресс, 2002. – 216 с.
8. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, Д.П. Штульман. – М: Медицина. – Т. 1, 2007. – 744 с.
9. Cruz, M.W. Electroneuromyography and neuromuscular findings in 16 primary hypothyroidism patients / M.W. Cruz [et al.] // Arq. Neuropsiquiatr. – 1996. – № 54 – P. 12–18.
10. Ferreira, A.A. Effects of experimental hypothyroidism on myelin sheath structural organization / A.A. Ferreira [et al.] // J. Neurocytol., 2004. – № 33 (2) – P. 225–231.
11. Greenspan, F.S. The thyroid gland / F.S. Greenspan // Basic and clinical endocrinology, 6th ed. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 201–272.
12. Jameson, J.L. Disorders of the Thyroid Gland / J.L. Jameson [et al.] // Harrison's principles of internal medicine, 15th ed. McGraw-Hill; 2001. – P. 2060–2084.
13. Khedr, E.M. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings / E.M. Khedr [et al.] // Neuropsychobiology, 2000. – № 41 (2). – P. 88–94.
14. Kimura, J. Assessment of individual nerves. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice / J. Kimura // Edition 3. New York: Oxford University Press, 2001. – P. 130–177.
15. Monaco, F. Classification of thyroid disease: suggestions for a revision / F. Monaco // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003. – № 88 (4) – P. 1428–1432.
16. Preston, D.C. Electromyography and neuromuscular disorders. Appendix. Nerve conduction studies: normal adult values / D.C. Preston, B.E. Shapiro. Newton: Butterworth-Heinemann, 2nd ed., 2005. – P. 561–564.

A.S. Nikischenkova, S.N. Zhulev, N.M. Zhulev, Yu.Sh. Halimov, M.N. Karpenko, M.P. Nikitina, A.I. Shubnaya, E.V. Karabanovich

The dynamics of the electrophysiological parameters of hands nervous during hormone replacement therapy in patients with newly diagnosed hypothyroidism

Abstract. To clarify the pathogenesis of neuropathy in 20 patients with newly diagnosed primary (thyrogenous) hypothyroidism in the background of autoimmune thyroiditis electroneuromyographic study of hand nerves before and after the start of hormone replacement therapy was conducted. At the beginning of the study, all patients were diagnosed with manifest hypothyroidism. The serum levels of thyroid stimulating hormone were elevated, and the concentration of free thyroxine was reduced. At the end of the study (after 6 months), the concentration of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in the blood serum were within reference values, which indicated the effectiveness of treatment of hypothyroidism. During electroneuromyographic examination before treatment in 5 patients were recorded normal levels compared to normative data by age and sex. In 15 recorded the data for violation of the sensory fibers. Data for breach of conduct has not been received by the motor fibers. After 6 months of starting hormone replacement therapy data for violation of the sensory and motor fibers had been received from 14 of 20 patients. 6 noted the positive dynamics of electroneuromyography. The lateralization of the severity of the lesions of the nerve fibers depended on the leading arm. Thus, the decrease in the amplitude of the sensory potential of the median was more pronounced in the right, leading arm. For the ulnar nerve, this dependence of the lateralization of the lesion was not detected.

With these stimulus electroneuromyography been identified primary lesion of nerves and clarify the role of the effect of hormone replacement therapy on the development of neuropathies.

Key words: entrapment neuropathy, hypothyroidism, stimulation electroneuromyography, polyneuropathy, median nerve, ulnar nerve, replaceable hormonal therapy, free thyroxine, thyrotropic hormone.

Контактный телефон: 8-911-787-57-12; e-mail: annaniki@inbox.ru