

Т.Е. Курильская, Е.В. Нефедова, Ф.Я. Бровина

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И СИСТЕМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОК С ДИФFUЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ТИРЕОИДИТОМ

ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)
Областной эндокринологический диспансер (Иркутск)

Рассматриваются вопросы оценки параметров, позволяющих дифференцировать больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим и манифестным гипотиреозом и пациенток с диффузным нетоксическим зобом.

Ключевые слова: хронический тиреоидит, диффузный нетоксический зоб

COMPARATIVE ANALYSIS OF PSYCHONEUROLOGIC PARAMETERS AND SYSTEM INDICES IN WOMEN WITH DIFFUSE NONTOXIC GOITER AND CHRONIC THYROIDITIS

T.E. Kuril'skaya, E.V. Nefiodova, F.Ya. Brovina

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk
Regional Oncologic Dispensary, Irkutsk

The article describes problems of evaluation of parameters which may differentiate patients with chronic autoimmune thyroiditis with subclinical and clinical hypothyroidism and patients with diffuse nontoxic goiter.

Key words: chronic thyroiditis, diffuse nontoxic goiter

Особое внимание в отечественной и зарубежной литературе уделяется изучению состояния когнитивных функций в условиях дефицита гормонов щитовидной железы. По данным нейропсихологических исследований при гипотиреозе обнаруживаются снижение познавательной деятельности, ухудшение памяти и внимания, интеллектуальные расстройства [1 – 5]. Вместе с тем, в литературе практически не освещены вопросы динамики, зависимость от степени выраженности гипопункции щитовидной железы и возможности патогенетической коррекции этих расстройств.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительный анализ психоневрологических параметров и системных показателей у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим и манифестным гипотиреозом и пациенток с диффузным нетоксическим зобом. Выявить ключевые информативные параметры, которые в наибольшей степени дифференцируют данные группы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены результаты проспективного клинического наблюдения, комплексного обследования и лечения 110 пациенток в возрасте от 15 до 65 лет (медиана 42 года) с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ) и диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ).

В соответствии с целью исследования все пациентки с ХАТ были распределены в 2 подгруппы со-

гласно классификации А.Р. Weetman (1996) и функциональному состоянию щитовидной железы.

Подгруппа I (n = 50) – хронический аутоиммунный тиреоидит в фазе субклинического гипотиреоза (ХАТ с СГ)

Подгруппа II (n = 30) – хронический аутоиммунный тиреоидит с манифестным гипотиреозом (ХАТ с МГ).

Группа сравнения состояла из 30 женщин с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ).

Основные методы клинического обследования

Диагноз основного заболевания щитовидной железы (ЩЖ) устанавливался на основании критериев диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (Дедов И.И. с соавт., 1995).

Всем пациенткам проводилась ультразвуковое исследование ЩЖ на аппарате «Алока-500» (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Функциональное состояние ЩЖ оценивалось по результатам гормонального исследования: определения содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и гормонов щитовидной железы – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Исследование проводилось с помощью радиоиммунологического метода с использованием тест-наборов: RIA-gnost hTSH, RIA-gnost T3 фирмы CIS Biointernational (Франция); RIA-T4-СТ фирмы ХОП БОХ (Белоруссия).

Иммунологическое исследование включало качественное и количественное определение со-

держания в сыворотке крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) с помощью иммуноферментного (ИФ) и радиоиммунологического (РИ) методов с использованием стандартных тест-наборов: «Мультитест» (Россия); ELSA-AB-hTG фирмы CIS Biointernational (Франция); RIA-Ab (antiТРО) фирмы Immunotech (Чехия).

Соматический статус оценивался по ретроспективному анализу амбулаторных карт и клиническому обследованию больных.

Лабораторные исследования проводились по общепринятой методике и включали: общеклинический анализ периферической крови, биохимическое исследование крови (глюкоза, общий холестерин, общий билирубин).

Специальные методы клинического обследования

Неврологическое обследование проводилось по стандартной схеме обследования неврологического больного (Скоромец А.А., 1989).

Исследование вегетативной нервной системы проводилось в соответствии с методическими рекомендациями Российского центра вегетативной патологии (Вейн А.М. и соавт., 1991). Для выявления вегетативных нарушений использовался скрининговый тестовый опросник для больных. Проводилось исследование исходного вегетативного тонуса, состояния сердечно-сосудистой системы, дермографических рефлексов кожи. Результаты тестирования оценивались в баллах. Для оценки преобладания симпатического или парасимпатического тонуса проводился расчет вегетативного индекса Кердо.

Экспериментально-психологическое исследование (оценка когнитивных функций и нарушений в эмоционально-волевой сфере) проводилось с использованием нейропсихологических методик:

- *краткая шкала оценки психического статуса* (Mini-Mental State Examination, или MMSE, по Folstein M. et al., 1975);

- *тест повторения цифр* (Digit Span) по Wechsler D., 1945; Wade D., 2000 (оценка уровня внимания);

- *шкала тревоги Спилбергера* (State-Trait Anxiety Inventory) по Spielberger C.D. et al., 1970 в модификации Ю. Л. Ханина (1978);

- *госпитальная шкала тревоги и депрессии* (Hospital Anxiety and Depression Scalr) Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983; Wade D., 1993).

Проводились *нейровизуализационные исследования* (рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 6,0 for Windows». Результаты обрабатывались с помощью дескриптивной статистики, многомерного дискриминантного анализа.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении групп больных была обнаружена существенная разница между основными изучаемыми параметрами (табл. 1). Из представленных в таблице результатов видно, что больные хроническим тиреоидитом с СГ и МГ испытывали более выраженное психоэмоциональное напряжение, чем пациентки с ДНЗ. В частности, эти больные часто испытывали немотивированную личностную тревогу, у них были нарушены когнитивные функции. Особенно это касалось больных с манифестным гипотиреозом. Такое состояние психоэмоциональной сферы у пациенток данной группы было сопряжено с высоким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), содержанием общего холестерина в сыворотке крови, повышенным индексом массы тела (ИМТ).

Для больных ХАТ с МГ были характерными: выраженный синдром вегетативно-сосудистой дистонии с существенным преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы, брадикардия, повышенное систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и низкий уровень гемоглобина (Hb) в периферической крови.

Исследование психоэмоциональной сферы у больных ХАТ с субклиническим и манифестным гипотиреозом позволило выявить следующие факты (табл. 2).

Субклинически выраженная депрессия отмечалась у большего числа больных ХАТ с МГ (36,6%), чем у больных ХАТ с СГ (4%). Обращает на себя внимание значительный процент больных ХАТ, которые испытывали клинически выраженную тревогу (СГ – 62% больных и МГ – 70%).

Нарушения когнитивных функций оказались достоверно более выраженными у больных ХАТ с МГ (93,3%), менее выраженными эти изменения были у больных ХАТ с СГ (84%) и ДНЗ (86,6%) (табл. 2).

Учитывая то обстоятельство, что практически все исследуемые показатели в группах обследованных больных имели существенное различие между собой, важно было определить те ведущие информативные параметры, которые в наибольшей степени дифференцировали бы эти группы больных друг от друга. Решение данной проблемы возможно с помощью многомерного дискриминантного анализа, который осуществляет поиск наиболее информативных параметров для разделения групп и на их основе вычисляет уравнение канонической величины.

При сравнении всех трех групп обследованных больных было выявлено, что информативность уровня ТТГ для разделения групп равнялась 100%. В связи с тем, что этот показатель являлся очевидным группирующим признаком, он был исключен из статистического исследования. Дискриминантный анализ всей совокупности остальных показателей у больных трех изучаемых групп

Таблица 1

Характеристика параметров изучаемых систем и психоэмоционального статуса у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим (ХАТ + СГ) и манифестным гипотиреозом (ХАТ + МГ) и пациенток с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ)

Параметры	ХАТ + СГ n = 50	АТ + МГТ n = 30	ДНЗ n = 30
	1	2	3
ТТГ, мМЕ/л	7,04 ± 0,16 *	21,9 ± 2,36 ^{*2}	2,507 ± 0,17
Vщж, см ³	19,8 ± 0,85 *	19,7 ± 1,1*	23,09 ± 0,64
ИМТ, кг/м ²	25,06 ± 0,84	29,7 ± 1,13 ^{*2}	24,3 ± 0,63
Нв, г/л	123,7 ± 1,58 *	122,1 ± 2,43*	128,2 ± 1,01
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,25 ± 0,14	5,27 ± 0,22	5,69 ± 0,18
Лимфоциты, %	32,6 ± 1,0	35,6 ± 1,45*	30,4 ± 0,89
СОЭ, мм/ч	11,2 ± 1,1	12,1 ± 1,36	10,5 ± 1,01
ХС, ммоль/л	4,8 ± 0,11 *	5,8 ± 0,21 ^{*2}	4,16 ± 0,09
Билирубин, мкмоль/л	11,6 ± 0,53	14,1 ± 1,0 ²	12,09 ± 0,5
Глюкоза, ммоль/л	4,65 ± 0,14	4,9 ± 0,14	4,76 ± 0,07
ЧСС, уд./мин.	67,7 ± 1,18 *	64,4 ± 1,1*	72,1 ± 1,18
САД, мм рт. ст.	117,2 ± 1,89	134,8 ± 2,73 ^{*2}	121,6 ± 1,73
ДАД, мм рт. ст.	77 ± 1,22	85,6 ± 1,7 ^{*2}	77 ± 1,52
МОК, л/мин.	2791,4 ± 69,7 *	2873,3 ± 95,7*	3246,9 ± 117,9
ИК, у.е	-14,9 ± 2,37 *	-33,7 ± 3,0 ^{*2}	-7,47 ± 2,62
ВСД, у.е	35,6 ± 0,53 *	40,06 ± 0,62 ^{*2}	28,7 ± 0,48
СТ, баллы	34 ± 0,73 *	32,8 ± 0,43*	29,3 ± 0,84
ЛТ, баллы	49,4 ± 0,74 *	42,7 ± 0,85*	28,3 ± 0,75
Тревога, баллы	10,7 ± 0,21 *	11,2 ± 0,17*	5,03 ± 0,24
Депрессия, баллы	5,66 ± 0,21 *	7,2 ± 0,28 ^{*2}	1,6 ± 0,24
Память, баллы	4,48 ± 0,07	3,0 ± 0,12 ^{*2}	4,36 ± 0,08
Внимание, баллы	4,22 ± 0,1 *	2,73 ± 0,11 ^{*2}	4,9 ± 0,11
NIS, баллы	0,58 ± 0,12	2,83 ± 0,36 ^{*2}	0,333 ± 0,11

Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон, V_{щж} – объем щитовидной железы, ИТМ – индекс массы тела, МОК – минутный объем крови, ИК – индекс Кердо, ВСД – вегетативно-сосудистая дистония, СТ – ситуационная тревога, ЛТ – личностная тревога. * – p < 0,05 в сравнении с ДНЗ, ² – p < 0,05 в сравнении с ХАТ + СГ.

Таблица 2

Распределение больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим (ХАТ + СГ) и манифестным гипотиреозом (ХАТ + МГ) и пациенток с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) по параметрам психоэмоциональной сферы

Баллы	ХАТ + СГ	ХАТ + МГ	ДНЗ
	1	2	3
депрессия			
0–7	48 (96)	18 (60) ^{*2}	30 (100)
8–10	3 (6)	12 (40) ^{*2}	0
больше 10	0	1 (3,3)	0
тревога			
0–7	2 (4)*	0*	29 (73,3)
8–10	17 (34)*	9 (30)*	1 (3,4)
больше 10	31 (62)*	21 (70)*	0
личностная тревога			
до 30	3 (4)*	0*	22 (73,3)
31–45	37 (76)*	21 (70)*	8 (26,7)
больше 45	10 (20)*	9 (30)*	0
внимание			
8–6	2 (4)	0	4 (13,4)
5–4	42 (84)	2 (6,7) ^{*2}	26 (86,6)
меньше 4	7 (14)*	28 (93,3) ^{*2}	0
память			
8–6	0	0	0
5–4	50 (100)	6 (20) ^{*2}	30 (100)
меньше 4	0	23 (76,6) ^{*2}	0

Примечание: в скобках – в процентном выражении. * – p < 0,05 в сравнении с ДНЗ, ² – p < 0,05 в сравнении с ХАТ + СГ.

определил, что наиболее информативными характеристиками классификации больных ХАТ с СГ и МГ и пациенток с ДНЗ являются: депрессия (Д), память (П), вегетативно-сосудистая дистония (ВСД), ситуационная (СТ) и личностная (ЛТ) тревога. Таким образом, уравнение канонической величины в этом случае состояло из пяти переменных и выглядело следующим образом:

$$K = 5,73 - 0,72 \times Д - 0,005 \times П - 0,51 \times ВСД + 1,04 \times СТ - 0,86 \times ЛТ,$$

где: *K* – каноническая величина.

Выявлено, что значение центров распределения канонических величин у пациенток ДНЗ равно (+)3,58, у больных ХАТ с СГ (-)0,54, у больных ХАТ с МГ (-)2,67. Мерами Махаланобиса (D^2), с помощью которых оценивается сумма квадратов расстояния между средними значениями многомерных групп, были: (ДНЗ-СГ) = 20,8 усл.ед., (ДНЗ-МГ) = 40,6 усл.ед. и (СГ-МГ) = 10,5 усл.ед. ($p < 0,00001$). Суммарный показатель классификации составил 95,4 %, что является очень высоким значением дифференциации групп.

Диаграмма распределения пациентов в группах по значениям канонических величин представлена на рис. 1. На рисунке хорошо видно четкое разделение больных на группы с разными клиническими формами течения гипотиреоза. С учетом того, что при дискриминантном методе математический поиск классификационных признаков

осуществляется последовательно от более значимых к менее существенным переменным, видно, что ведущими дифференцирующими признаками у этой категории больных явились уровень депрессивного состояния и памяти.

Важно было выявить также не только существенные, квалификационные признаки общие для трех исследуемых групп, но и параметры, которые определяли бы наибольшее дифференцирование больных при сравнении этих групп между собой. В связи с этим был проведен повторный дискриминантный анализ всей совокупности переменных у больных ХАТ с СГ и МГ и у пациенток с ДНЗ.

При сравнении групп больных ХАТ с СГ и МГ было установлено, что наибольшей информативностью здесь обладали показатели «память» и «ситуационная тревога». Остальные признаки (вегетативно-сосудистая дистония и уровень билирубина) играли меньшую роль (см. уравнение канонической величины).

$$K(СГ-МГ) = 2,2 + 0,85 \times П + 0,53 \times СТ - 0,42 \times ВСД - 0,32 \times Б,$$

где: *Б* – уровень билирубина.

Отмеченные признаки обусловили высокую степень классификации больных – 92,55 % и значительную величину квадрата расстояния между группами – $D^2 = 9,4$ усл.ед. ($p < 0,00001$).

Как и следовало ожидать, группы больных ХАТ с СГ и МГ на 100 % дискриминировались с груп-

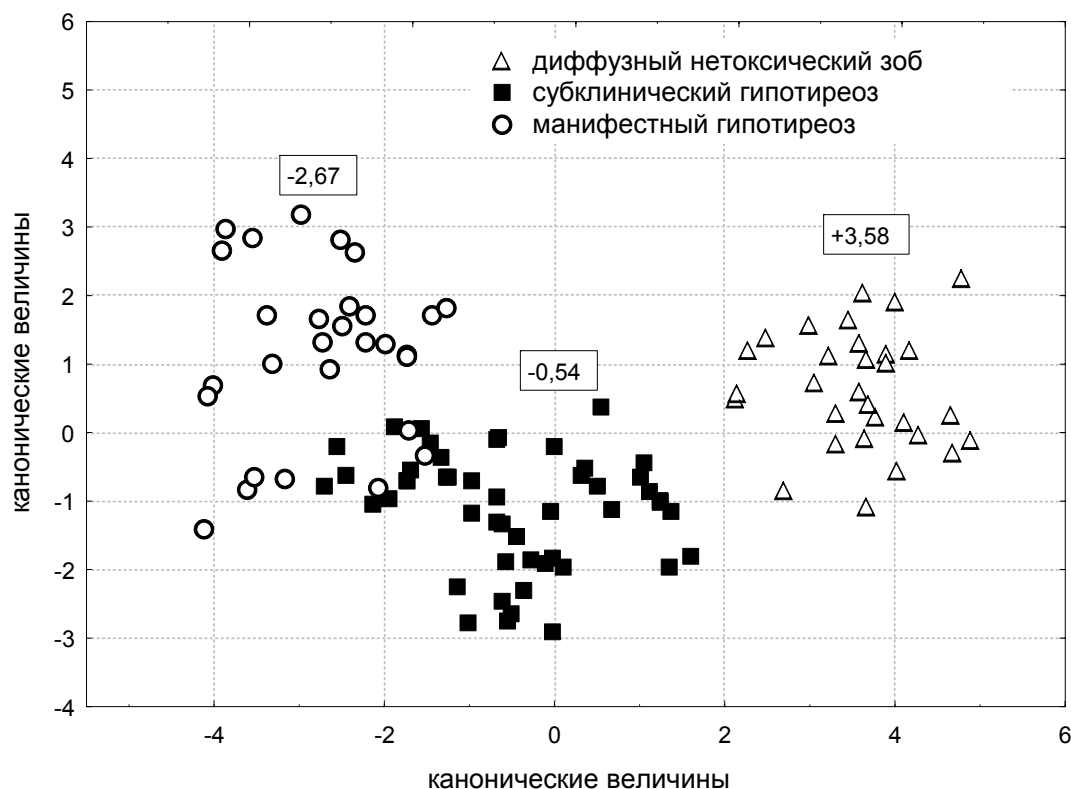


Рис. 1. Распределение пациенток с ДНЗ, ХАТ с СГ и МГ на основе вычисленных канонических величин. Выделенные цифры – средние канонические величины по оси абсцисс.

пой пациенток с ДНЗ. Здесь показатели: «депрессия» и «вегетативно-сосудистая дистония» определялись как общие ведущие классификационные признаки между группами пациенток с ДНЗ и больных ХАТ с СГ и между группами с ДНЗ и ХАТ с МГ. При этом уравнения канонических величин выглядели следующим образом:

$$K(\text{ДНЗ-СГ}) = 6,39 - 0,67 \times \text{Д} - 0,35 \times \text{ВСД} - 0,65 \times \text{П} + 1,33 \times \text{СТ} - 1,34 \times \text{ЛТ} + 0,27 \times \text{МОК};$$

где: МОК — минутный объем крови;

$$K(\text{ДНЗ-МГ}) = 22,4 + 1,06 \times \text{Д} + 0,63 \times \text{ВСД} - 1,31 \times \text{СТ} + 1,05 \times \text{ЛТ} + 0,57 \times \text{ЛЕЙ} + 0,54 \times \text{ХС} + 0,35 \times \text{Vщж},$$

где: ЛЕЙ — лейкоциты, Vщж — объем щитовидной железы.

Мера Махаланобиса в первом случае составила 27,3 усл.ед., а во втором — 89,7 усл.ед. ($p < 0,000001$).

Подводя итоги всей совокупности статистического анализа данных, можно с высокой степенью вероятности утверждать, что среди всех наиболее информативных параметров ведущими признаками, позволяющими дифференцировать больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим и манифестным гипотиреозом и пациентками с диффузным нетоксическим зобом, являлись параметры, характеризующие уровень тиреотропного гормона, депрессию, память и наличие синдрома вегетативно-сосудистой дистонии.

Показано, что больные хроническим аутоиммунным тиреоидитом с манифестным гипотиреозом испытывали более выраженные психоэмоциональные расстройства, чем пациентки с хроническим аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза.

Выраженные нарушения когнитивных функций выявлены у 93,3 % больных хроническим ауто-

иммунным тиреоидитом с манифестным гипотиреозом. Умеренно выраженные нарушения когнитивных функций отмечались у 84 % больных ХАТ с субклиническим гипотиреозом и у 86,6 % пациенток с диффузным токсическим зобом.

В качестве ведущих дискриминантных признаков, осуществляющих наилучшее дифференцирование обследованных групп больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом с субклиническим и манифестным гипотиреозом, кроме уровня тиреотропного гормона и объема щитовидной железы по данным УЗИ, были параметры нарушения психоэмоциональной сферы и когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А.П. Неврологические маски гипотиреоза у взрослых. Патогенез, клиника, диагностика / А.П. Калинин, С.В. Котов, А.А. Карпенко // Клинич. медицина. — 2003. — № 10. — С. 58–62.
2. Науменко Л.Л. Клинико-нейропсихологические корреляции у детей с перманентным и транзиторным гипотиреозом / Л.Л. Науменко, Е.В. Киселева // Вестник практической неврологии. — 2003. — № 7. — С. 68–70.
3. Chong J.Y. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? / J.Y. Chong, L.P. Rowland, R.D. Utiger // Arch. Neurol. — 2003. — Fe; 60 (2). — P. 164–171.
4. Hristozov K.H. Hashimoto's encephalopathy among patients with chronic autoimmune thyroiditis / K.H. Hristozov, P.I. Kirov, S.T. Tzekov // 6 European Congress of endocrinology. — Lion, France. — 26–30 April 2003.
5. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory / L.A. Burmeister, M. Ganguli, H.H. Dodge et al. // Thyroid. — 2001. — Dec; 11 (12). — P. 1177–1185.