

ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ХАШИМОТО

О.А. Аленикова, С.Л. Куликова, С.А. Лихачев

ГУ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220114, Минск

Энцефалопатия Хашимото представляет собой редкий нейроэндокринный синдром и рассматривается как аутоиммунное воспалительное поражение головного мозга, сопряженное с высоким титром антитиреоидных антител. Заболевание имеет острое или подострое начало, проявляется периодически возникающим тремором, миоклонусом, эпилептическими приступами, атаксией, психическими нарушениями и характеризуется прогрессирующим или волнообразным течением с наличием спонтанных ремиссий. Препаратом выбора в лечении заболевания являются глюкокортикостероиды. В статье приведено собственное клиническое наблюдение. Пациентка 60 лет имела рецидивирующие эпизоды неврологической и психиатрической симптоматики (тремор, миоклонус, эпилептические приступы, поведенческие и мнестические нарушения) на фоне высокого титра антител к тиреопероксидазе с выраженным положительным эффектом от применения глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: энцефалопатия Хашимото; аутоиммунная воспалительная энцефалопатия.

HASHIMOTO'S ENCEPHALOPATHY

O.A. Alenikova, S.L. Kulikova, S.A. Likhachev

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery of Ministry of health of the Republic of Belarus, 220114, Minsk

Hashimoto's encephalopathy is a rare neuroendocrine syndrome, which is considered as an autoimmune inflammatory brain lesion due to high titers of antithyroid antibodies. The disease has an acute or subacute onset and manifests with intermittent tremor, myoclonus, epileptic seizures, ataxia, psychiatric disorders. The disease has progressive or relapsing course with spontaneous remissions. Glucocorticoids are the drugs of choice. The article presents a case report of a 60 years old patient with intermittent neurological and psychiatric symptoms (tremor, myoclonus, epileptic attacks, behavioral and cognitive impairments), high titers of thyroperoxidase antibodies and beneficial effect of corticosteroids.

Key words: Hashimoto's encephalopathy, autoimmune inflammatory encephalopathy.

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) представляет собой редкий нейроэндокринный синдром и рассматривается как аутоиммунное воспалительное поражение головного мозга. В мировой литературе это заболевание известно как стероид-реактивная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом (steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)), при котором терапия кортикостероидами в большинстве случаев оказывает значительный положительный эффект [1].

Первые описания синдрома появились в конце 40-х годов прошлого века в сообщениях о «микседематозном безумии», которое было ошибочно связано с метаболическим поражением мозга при гипотиреозе. Лишь спустя несколько десятилетий было установлено, что энцефалопатия является не неврологическим осложнением гипотиреоза или тиреоидита Хашимото, а своего рода «параллельным» расстройством, имеющим, как и тиреоидит, аутоиммунную природу. Так в 1966 г. английский невролог Brain и соавт. подробно описали симптомы заболевания у 48-летнего мужчины, страдающего аутоиммунным тиреоидитом, у которого наблюдались неоднократ-

ные преходящие эпизоды гемиплегии, расстройства сознания и зрительных нарушений [1]. Высказывалась мысль о возможной роли антитиреоидных антител в развитии данной патологии, и предлагалось исследовать их уровень во всех случаях необъяснимых энцефалопатий.

В настоящее время ЭХ рассматривается как энцефалопатия с острым или подострым началом, проявляющаяся периодически возникающим тремором, миоклониями, эпилептическими приступами, атаксией, психическими нарушениями, и характеризующаяся прогрессирующим или волнообразным течением с наличием спонтанных ремиссий, во время которых наступает полная или частичная обратимость неврологических и психических расстройств. При этом исключаются сосудистое, инфекционное, опухолевое и другие причины поражения головного мозга.

По данным литературы, частота встречаемости ЭХ составляет 2,1 на 100 000 населения. Средний возраст начала заболевания около 44 лет, причем пятая часть всех случаев приходится на лиц моложе 18 лет. Женщины страдают в 4—5 раз чаще мужчин. Длительность заболевания варьирует от 2 до 25 лет. Характерно многообразие клинических проявлений болезни, имитирующих картину различных неврологических и психиатрических расстройств, не зависящих от возрастного фактора. Поэтому из-за неспецифичных симптомов и редкости ЭХ распознается с трудом. Неврологическая симптоматика чаще всего дебютирует с тремора, транзиторной афазии, эпилептических припадков (табл. 1). [2—4, 13].

Сведения об авторах:

Аленикова Ольга Анатольевна (Alenikova Olga Anatolyevna), e-mail: 71alenikovaolga@tut.by

Куликова Светлана Леонидовна (Kulikova Svetlana Leonidovna), e-mail: slk1977@yandex.by

Лихачев Сергей Алексеевич (Likhachev Sergey Alekseevich) — д-р мед. наук, проф. e-mail: sergeilikhachev@mail.ru

Некоторые демографические показатели и клиническая манифестация энцефалопатии Хашимото

Распространенность	2,1/100 тыс.
Средний возраст начала заболевания, годы	44 (от 9 до 78)
Женский пол, %	81
Прогрессирующе-ремиттирующий тип течения, %	60
Клиническая манифестация:	
Тремор, %	84
Транзиторная афазия, %	73
Эпилептические приступы, %	66
Эпилептический статус, %	12—20
Гиперсомния, %	63
Атаксия ходьбы, %	63
Миоклонус, %	38
Психические расстройства, %	36
Инсультподобные эпизоды, %	27

По течению заболевания выделяют: прогрессирующе-ремиттирующий тип (наблюдается в большинстве случаев), протекает с характерными инсультподобными эпизодами с преходящей симптоматикой — транзиторной афазией, выраженной атаксией при ходьбе, миоклоническим гиперкинезом и др.; диффузный прогрессирующий тип, для которого характерно прогрессирующее течение с флюктуациями в случайном порядке. Манифестация заболевания часто начинается с психических расстройств с последующей быстро нарастающей деменцией. При этом типе в клинической картине нередко присутствует тремор, миоклонус, эпилептические припадки (в 20% случаев развивается эпилептический статус), часто развивается ступор или кома [5].

Развернутая картина ЭХ обычно развивается достаточно быстро в течение 1—7 суток и проявляется неврологическими симптомами в различных комбинациях. Стандартное исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в большинстве случаев обнаруживает нормальный клеточный состав при повышении содержания белка, уровень которого отражает активность процесса [6,7]. На ЭЭГ нередко регистрируется фронтальная интермиттирующая ритмическая дельта-активность (FIRDA), трехфазные волны, региональное замедление, эпипептиформная активность, фотопароксизмальная и фотомиогенная реакции [1]. При нейровизуализационном исследовании в половине случаев обнаруживаются локальные неспецифические изменения субкортикального белого вещества и церебральная атрофия [2,3,5,8].

Несмотря на то что в настоящее время ЭХ рассматривают как воспалительный аутоиммунный процесс, протекающий с повышением антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), этиология и патогенез этого состояния остаются до конца неизвестными, а роль антитиреоидных АТ в патогенезе спорна. Наи-

более распространенными на сегодняшний день гипотезами являются: аутоиммунный церебральный васкулит, аутоиммунная реакция антитиреоидных АТ против клеток мозга, демиелинизирующий процесс с развитием энцефаломиелита, общая мозговая гипоперфузия, отек мозга, прямой токсический эффект тиреотропного гормона [3]. Предполагается, что ЭХ — это острый диссеминированный энцефаломиелит с Т-клеточной лимфоцитарной васкулопатией, приводящей к нарушениям гематоэнцефалического барьера, с последующим развитием транзиторного отека головного мозга [7]. В пользу этой гипотезы свидетельствует наличие очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики и данные ЭЭГ- и МРТ-исследований [5,13,15]. Биопсия ткани мозга или постмортальное исследование выявляют гистологические признаки лимфоидного васкулита с вовлечением венул и вен ствола головного мозга, умеренную диффузную периваскулярную инфильтрацию и диффузный глиоз с поражением в большей степени серого, чем белого вещества головного мозга [9,10,11].

Несмотря на схожие неврологические проявления ЭХ в ряде случаев, тиреоидная гормональная дисфункция носит разнонаправленный характер, поэтому ее связь с развитием энцефалопатии считается маловероятной. Приблизительно 35% пациентов имеют субклинический гипотиреоз, 20% — явные признаки гиподисфункции щитовидной железы, у 30% наблюдается эутиреоидное состояние и у 10% пациентов выявлялся гипертиреоз [2].

Известно, что при тиреоидите Хашимото в сыворотке крови регулярно обнаруживаются антитиреоидные АТ, такие как АТ-ТРО, ранее известные как антитиреоидные микросомальные АТ и АТ к тиреоглобулину [1]. Но эти АТ достаточно распространены в общей популяции и обнаруживаются у 5—20% здоровых лиц пожилого возраста, особенно у женщин, и у 2—10% лиц молодого возраста [2,5,12]. Тем не менее при исследовании пациентов с ЭХ повышение АТ-ТРО выявляется в 95—100%, а повышение титра АТ к тиреоглобулину в 73% случаев. Не установлено связи между особенностями клинической картины и типом присутствующих АТ. Некоторые исследователи полагают, что повышение уровня антитиреоидных АТ происходит пропорционально активности болезни, а после лечения стероидами их уровень снижается [13]. Поэтому нет никаких оснований считать, что антитиреоидные АТ играют специфическую роль в патогенезе ЭХ, и скорее всего, являются маркером иного аутоиммунного процесса с вовлечением головного мозга. В подтверждение вышесказанному многие исследователи указывают на ассоциацию ЭХ с другими аутоиммунными заболеваниями (миастения, гломерулонефрит, первичный билиарный цирроз, атрофия селезенки, пернициозная анемия, ревматоидный артрит) [5,12,13].

Прогноз ЭХ во многом зависит от времени постановки правильного диагноза и своевременности назначения лечения, поскольку в большинстве

случаев отмечается выраженный положительный эффект от назначения адекватных доз глюкокортикоидов.

Приводим описание клинического случая ЭХ.

Пациентка К., 60 лет, имеет высшее образование, экономист по профессии. Заболела в октябре 2012 г., когда впервые возник кратковременный эпизод слабости в руках, во время которого уронила сумку. С этого времени стали беспокоить головные боли и постепенно нарастающий тремор в верхних конечностях. Через 10 дней от начала заболевания на протяжении 2 ч у пациентки отмечалась спутанность сознания (нелепые высказывания при разговоре, «забыла» имена близких родственников, не понимала, где находится). Затем через 3 дня развился генерализованный судорожный приступ, после которого перестала разговаривать, появилось неадекватное поведение, в связи с чем была госпитализирована. В день госпитализации пациентка была неадекватна, дезориентирована в пространстве и времени, на вопросы отвечала не по существу. Очаговые неврологические симптомы были представлены легкой сенсорной афазией, тремором кистей, анизорефлексией D>S. Из анамнеза жизни известно, что женщина страдает аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), по поводу которого состоит на учете в эндокринологическом диспансере и регулярно принимает эутирокс в дозе 100 мг/сут.

При лабораторных исследованиях изменений в ЦСЖ, крови обнаружено не было. Уровень гормонов щитовидной железы был в пределах нормальных значений. На МРТ выявлены признаки атрофического процесса головного мозга. При ЭЭГ-исследовании — умеренные диффузные нарушения корковой ритмики с преобладанием нерегулярного альфа-ритма средней амплитуды и частоты без четких зональных различий. Пиковая частота альфа-ритма снижена. На этом фоне регистрировались единичные вспышки острых, билатерально-синхронных альфа- и тета-волн с частотой 1—2/мин. После гипервентиляции количество вспышек увеличилось до 4—5/мин. Несмотря на отсутствие специфических изменений в ЦСЖ и по данным МРТ был выставлен диагноз: «Вирусный энцефалит с единичным эпизодом сумеречного расстройства сознания, единичным судорожным пароксизмом, правосторонней пирамидной недостаточностью, легкими когнитивными нарушениями». Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных артерий, НО. Первичный гипотиреоз на фоне АИТ, компенсация. Была назначена противовирусная и противосудорожная терапия с последующей рекомендацией приема карбамазепина в суточной дозе 800 мг. За время пребывания в стационаре состояние пациентки значительно улучшилось, и через 2 нед она была выписана домой в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе сохранялась легкая анизорефлексия.

После выписки из стационара пациентка приступила к труду, со своей работой справлялась и

жалоб не предъявляла. Спустя 2 мес от начала заболевания возобновился и стал нарастать тремор рук и ног, появилось неадекватное поведение, в связи с чем пациентка снова была госпитализирована. В день поступления в стационар пациентка была тревожна, частично дезориентирована во времени и месте. Отмечались нарушения памяти на недавние события, снижение концентрации внимания и критики к своему состоянию, резко выраженная истощаемость. Выявлялись миоклонии в конечностях, с тенденцией к генерализации, атаксия при ходьбе и в пробе Ромберга. Ночью на следующие сутки развилась серия генерализованных эпилептических приступов, которые были спровоцированы хлопком закрывающейся двери в палате. В течение 3 суток нахождения в реанимационном отделении состояние больной стабилизировалось. Как и при первой госпитализации, не было обнаружено каких-либо отклонений в анализах крови, мочи и ЦСЖ, в том числе и при вирусологическом исследовании. Данные нейровизуализации и ЭЭГ были без существенных изменений. В течение 2 недель полностью нивелировался дрожательный гиперкинез и миоклонус. Сохранялось легкое пошатывание в пробе Ромберга. Было отмечено появление гипомимии, легкого акинетикоригидного синдрома и усугубление когнитивного дефекта. Через 10 дней после выписки пациентка самостоятельно обратилась в приемное отделение больницы с жалобами на вновь возникшее подергивание рук и головы. На следующий день миоклонус приобрел генерализованный характер, а затем развилась серия генерализованных судорожных приступов (на фоне приема депакина, дифеина и карбамазепина) с последующей стабилизацией состояния в течение одних суток. Решением консилиума в составе неврологов, инфекционистов, ревматологов был выставлен диагноз: «Прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС с наличием генерализованных миоклоний, генерализованных судорожных приступов со склонностью к серийности, акинетико-ригидного синдрома и выраженными когнитивными нарушениями». Для дальнейшего обследования и лечения пациентка переведена в Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии. При поступлении отмечалась поведенческая заторможенность, сонливость, значительное снижение критики к своему состоянию, частичная дезориентация во времени, амнезия на события последних дней, выявлялись нарушения устного счета и письма. В неврологическом статусе — гипомимия, гнусавый оттенок голоса, высокий глоточный рефлекс с выраженными рефлексом орального автоматизма, повышение тонуса по пластическому типу и низкоамплитудный тремор покоя в конечностях. За время нахождения в стационаре пациентку дважды переводили в реанимационное отделение в связи с развитием делирия. На фоне проводимого лечения повторно возобновлялся дрожательный и миоклонический гиперкинез в руках, появлялись неадекватность в поведении и высказываниях, слуховые и

зрительные галлюцинации. Делирий в течение 1—2 суток переходил в сопорозное состояние, которое продолжалось 2—3 сут. Затем состояние спонтанно улучшалось, пациентка становилась доступной контакту и выполняла простые инструкции, но при этом сохранялись повышенный пластический тонус в конечностях, атаксия и координаторные нарушения, мнестические расстройства, выраженность которых претерпевала значительные колебания с тенденцией к их нарастанию к моменту развития следующего эпизода делириозного состояния.

С целью исключения другой патологии были проведены серологические тесты на маркеры онкологических заболеваний, вирусологическое исследование, определение различных токсических веществ и солей металлов в биологических жидкостях, анализ крови на прионные белки PrP 27-30 (маркера болезни Крейтцфельда—Якоба) и др. Трехжды исследовался уровень гормонов щитовидной и паращитовидной желез, которые на фоне приема эутирокса находились в пределах нормальных значений. Данные МРТ головного мозга свидетельствовали о наличии выраженного атрофического процесса. При проведении диффузионно-взвешенной МР-томографии участков ограничения диффузии в веществе мозга не было выявлено. На спектрограмме и картах цветного картирования определялось локальное снижение NAA, повышение Cho и повышение соотношения Cho/Cr. При ЭЭГ-исследовании обнаружены выраженные общемозговые изменения биологической активности мозга в виде диффузной высокоамплитудной до 110—120 мкВ медленно-волновой активности тета- и дельта-диапазонов. Билатерально-синхронно регистрировались всплески заостренных тета-, дельта-волн с преобладанием по амплитуде (до 150 мкВ) в лобно-центральных отведениях. На таком фоне регистрировались пик-волновые комплексы до 150 мкВ. Вне делириозного состояния осмотрена психологом: когнитивная функция ближе к выраженному снижению по смешанному типу, акалькулия, конструктивная апраксия, речь «смазанная», элементы сенсорной афазии. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) — 19 баллов, шкала оценки лобной дисфункции (FAB) — 10 баллов. Исследование ЦСЖ выявило повышение белка до 0,9 г/л, остальные показатели в пределах нормальных значений.

Особенности клинической картины и течения заболевания, протекающего на фоне АИТ, навело на мысль о наличии у пациентки ЭХ, в связи с чем было произведено исследование крови на АТ-ТПО, титр которых оказался высоким — 600 ед. (при норме до 34), что является свидетельством активного аутоиммунного процесса. Назначенная пульс-терапия солу-медролом по 500 мг через день (всего 5 инфузий) привела к значительному регрессу заболевания и уже после второго введения препарата нивелировалась вся психотическая симптоматика, нормализовался мышечный тонус, исчезли миоклонии. В последующем пациентка получала предни-

золон перорально в дозе 65 мг через день со стойким положительным эффектом. В день выписки отмечалась лишь общая слабость и легкий тремор в правой руке, другая очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала. При оценке психического статуса были выявлены нарушение памяти на периоды спутанности сознания, легкое замедление мышления и повышенная утомляемость при обычной физической и умственной нагрузке, не приводящие к нарушению адаптации и полностью регрессировавшие в течение 1 мес.

На амбулаторном этапе лечения был рекомендован прием преднизолона в дозе 65 мг через день в течение месяца с последующим снижением дозы каждые 7 дней на 5 мг и депакин хроно 1200 мг в сутки.

Пациентку осматривали в динамике на протяжении 4 мес, жалоб на самочувствие она не предъявляла, при осмотре отсутствовала неврологическая и психотическая симптоматика, когнитивные функции были в пределах возрастной нормы. Титр АТ-ТПО — 51,2 (спустя 3 мес после выписки). Проведенное лечение привело к стойкому положительному эффекту.

Обсуждение

В представленном клиническом случае заболевание дебютировало прогрессирующим тремором в руках, на фоне которого отмечался кратковременный эпизод нарушения памяти и дезориентации с последующим развитием генерализованного эпилептического припадка и поведенческих расстройств. Быстрое нарастание клинических симптомов за короткий промежуток времени, а также наличие положительной динамики от назначенной противовирусной терапии привело вначале к ошибочной диагностике вирусного энцефалита. Далее, при каждом случае очередного обострения процесса, обращали на себя внимание однотипное начало, повторяемость неврологической и психиатрической симптоматики (тремор, миоклонус, эпилептические приступы, поведенческие и мнестические нарушения), нарастание их по тяжести и появление новых симптомов (координаторные нарушения, акинетико-ригидный синдром, акалькулия, развитие делирия, который сменялся сопорозным состоянием). Сокращение периодов относительного благополучия при нормальных результатах вирусологических исследований навело на мысль об иной природе заболевания. Проводилась дифференциальная диагностика с различной неврологической и соматической патологией. Окончательный диагноз ЭХ был выставлен на основании выявления высокого титра АТ-ТПО в крови и получения выраженного положительного эффекта от применения глюкокортикоидов.

Динамичность клинических симптомов, их обратимость в ответ на иммуносупрессивную терапию кортикостероидами свидетельствуют о развитии нарушений в головном мозге, вызванных аутоиммунным процессом. Сложность диагностики ЭХ связана с особенностями течения и многообразием

клинических симптомов, которые могут имитировать различные заболевания нервной системы. Тем не менее, раннее распознавание этого редкого состояния является очень важным, так как своевременное назначение глюкокортикоидов в адекватных дозировках позволяет быстро купировать симптомы заболевания, в том числе и угрожающие жизни, а также обусловит хороший долгосрочный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marshall G.A., Doyle J.J. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006; 18:14-20.
2. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch. Neurol.* 2003; 60:164-71.
3. Castillo P.R., Boeve B.F., Caselli J.R. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with thyroid autoimmunity: clinical and laboratory findings [abstract]. *Neurology.* 2002; 58:A248.
4. Ferracci F., Bertiato G., Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J. Neurol. Sci.* 2004; 217:165-8.
5. Kothbauer-Margreiter I., Sturzenegger M., Komor J. Encephalopathy associated with hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J. Neurol.* 1996; 43:585-93.
6. Galluzzi S., Geroldi C., Zanetti O. Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2002; 15:175-9.
7. Chaudhuri A., Behan P.O. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr. Med. Chem.* 2003; 10:1945-53.
8. Chen H.C., Marsharani U. Hashimoto's encephalopathy. *South. Med. J.* 2000; 93:504-6.
9. Nolte K.W., Unbehaun A., Sieker H. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology.* 2000; 54:769-70.
10. Duffey P., Yee S., Reid I.N. Hashimoto's encephalopathy: post-mortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology.* 2003; 61:1124-6.
11. Shibata N., Yamamoto Y., Sunami N. Isolated angiitis of the CNS associated with hashimoto's disease. *Rinsho Shinkeigaku.* 1992; 32:191-8.
12. Peschen-Rosin R., Schabet M., Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur. Neurol.* 1999; 41:79-84.
13. Canton A., de Fabregas O, Tintore M. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J. Neurology. Sci.* 2000; 176:65-9.
14. Chaudhuri A., Behan P.O. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr. Med. Chem.* 2003; 10:1945-53.
15. Shaw P.J., Walls T.J., Newman P.K. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high antithyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology.* 1991; 41:228-33.