

Трудности диагностики энцефалопатии Хашимото

*И.С. Бакулин, Л.С. Адарчева, Л.Ш. Аскарлова,
Н.И. Стойда, О.С. Корепина, М.Н. Захарова*

Энцефалопатия Хашимото представляет собой редко диагностируемое аутоиммунное заболевание нервной системы, ассоциированное с выработкой анти тиреоидных антител. Полиморфность клинической картины, редкость заболевания и отсутствие специфических инструментальных маркеров существенно затрудняют своевременное распознавание этого состояния. В статье приводится описание клинического наблюдения пациентки с энцефалопатией Хашимото, обсуждаются вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечебной тактики. Подчеркивается важность своевременного установления диагноза, учитывая высокую эффективность патогенетической терапии.

Ключевые слова: энцефалопатия Хашимото, тиреоидит Хашимото, когнитивные нарушения, аутоантитела, стероидные гормоны.

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) представляет собой аутоиммунное заболевание нервной системы, характеризующееся в большинстве случаев остро/подостро развивающейся энцефалопатией, ассоциированной с выработкой анти тиреоидных антител (АТ) [1–3]. Заболевание впервые было описано известным неврологом L. Brain et al. в 1966 г. [4].

До настоящего времени название указанного заболевания является предметом дискуссий, поскольку японский хирург Н. Hashimoto описал в 1912 г. тиреоидит, а не энцефалопатию. Предлагается использовать название “стероидчувствительная энцефалопатия”, однако стероидные гормоны эффективны не у всех пациентов. Вероятно, наиболее точным является термин “энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы”, отражающий отсутствие прямой патогенетической взаимосвязи между энцефалопатией и тиреоидитом и демонстрирующий возможность развития заболевания не только при аутоиммунном тиреоидите Хашимото, но и при другом аутоиммунном заболевании щитовидной железы – болезни Грейвса. Однако термин ЭХ, несмотря на его некорректность, прочно закрепился в мировой литературе и продолжает традиционно использоваться большинством авторов [1, 2, 5].

Эпидемиология ЭХ остается малоизученной. К настоящему времени описано несколько сотен случаев заболе-

вания, однако истинная распространенность ЭХ может составлять не менее 2 случаев на 100 000 населения [6]. Описания ЭХ в отечественной литературе единичны [5]. Наиболее часто болезнь встречается в возрасте 45–60 лет, чаще у женщин [1, 6].

Учитывая полиморфность клинической картины, включающей практически весь известный спектр неврологических и нейропсихиатрических симптомов, диагностика ЭХ представляет большие трудности. Ситуация усложняется отсутствием специфических изменений при проведении нейровизуализации или электроэнцефалографии (ЭЭГ). Кроме того, единственное изменение лабораторных показателей, имеющее диагностическое значение, – повышение титра анти тиреоидных АТ к тиреопероксидазе (ТПО) и/или тиреоглобулину (ТГ) – встречается в общей популяции здоровых лиц в 10% случаев и обязательно должно трактоваться в контексте клинической картины [1, 3].

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение случая ЭХ.

Клинический случай

Пациентка С., 50 лет, впервые консультирована в Научном центре неврологии в октябре 2014 г. Образование среднее специальное, до заболевания работала продавцом.

Жалоб не предъявляла из-за выраженных когнитивных нарушений.

Из анамнеза, собранного со слов дочери и по данным медицинской документации, известно, что заболела остро в апреле 2014 г., когда внезапно появились головокружение, шаткость и неустойчивость при ходьбе, тошнота, была однократная рвота. Через несколько дней родственники отметили неадекватность поведения, больная не могла ответить на простые вопросы. Была госпитализирована в неврологическое отделение городской больницы с диагнозом “хроническая ишемия головного мозга”. При проведении магнитно-резонансной томографии голов-

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Илья Сергеевич Бакулин – клинический ординатор.

Людмила Сергеевна Адарчева – канд. мед. наук, врач-невролог VI неврологического отделения.

Лола Шавкатовна Аскарлова – канд. мед. наук, науч. сотр. VI неврологического отделения.

Наталья Игоревна Стойда – канд. мед. наук, врач-невролог VI неврологического отделения.

Ольга Станиславовна Корепина – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической нейрофизиологии.

Мария Николаевна Захарова – докт. мед. наук, зав. VI неврологическим отделением.

ного мозга (на 3-и сутки от момента развития симптоматики) патологии выявлено не было. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без патологии. На фоне проводимой неспецифической нейрометаболической терапии в течение нескольких дней отмечался полный регресс симптомов. После выписки справлялась с работой по дому, продолжала работать.

Через несколько недель родственники вновь заметили неадекватность поведения больной, ее стала беспокоить ежедневная диффузная головная боль давящего характера, говорила, что “слышит голоса и видит умерших родственников, которые угрожают расправой ее семье”. В июне–августе 2014 г. находилась на стационарном лечении в психиатрической больнице. По данным выписки, при поступлении больная контактна, правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. На вопросы отвечает правильно, критика к своему состоянию сохранена. Отмечались зрительные и слуховые галлюцинации, вторичный интерпретационный бред. В неврологическом статусе – легкие координаторные нарушения, в остальном без патологии.

Лабораторное обследование: тиреотропный гормон (ТТГ) в пределах нормы, однако отмечалось повышение уровня АТ к ТГ до 961,2 ЕД/мл (норма – менее 18 ЕД/мл); АТ к ТПО не определялись.

Магнитно-резонансная томография головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга (июль 2014 г.): без диагностически значимых изменений.

Компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза: без патологии.

Состояние расценено как “психоорганический синдром вследствие органического поражения головного мозга”. Проводилась нейрометаболическая терапия, физиотерапия. Психотропная терапия (по данным выписки) не назначалась. За время госпитализации отмечалась выраженная отрицательная динамика в виде полной дезориентации в месте и времени, снижения критики, больная перестала поддерживать разговор и отвечать на вопросы, отмечались эпизоды психомоторного возбуждения. В неврологическом статусе – появление рефлексов орального автоматизма (рефлекс Маринеску–Радовичи, назолабиальный), пирамидного синдрома в виде симметричной сухожильной гиперрефлексии и патологических стопных знаков с двух сторон, нарастание координаторных нарушений. Отмечены единичные миоклонии.

После выписки состояние оставалось относительно стабильным. Беспокоила частая диффузная головная боль давящего характера, на вопросы родственников отвечала не по существу, была дезориентирована в месте и времени. Работу по дому не выполняла, однако самостоятельно (при напоминании) принимала пищу. Отмечалась бессонница ночью и сонливость в дневные часы. Со слов дочери, часто говорила о “наличии в квартире посторонних людей и

несуществующих предметов”. Эпизодически была возбужденной, агрессивной. За время болезни похудела на 15 кг.

При осмотре: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 76 в 1 мин, ритм правильный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации безболезненный во всех отделах. Симптом поколачивания отрицательный.

Неврологический статус: сознание ясное, менингеальных симптомов нет. Дезориентирована в месте и времени, свое имя и фамилию называет правильно. На вопросы отвечает с задержкой, часто не по существу. Простые инструкции выполняет правильно, однако произвольное внимание быстро истощается. Пытается что-то стряхнуть с себя. Часто вздрагивает, оглядывается, пытается встать. Говорит, что “в углу плачущий ребенок”, а на столе “кусочек мяса”. Пытается взять предметы со стола врача, достать книги из шкафа. За молоточком следит непостоянно. Глазодвигательных нарушений нет. Глазные щели, зрачки равные. Фотореакции живые. Лицо симметрично, язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма (рефлекс Маринеску–Радовичи, хоботковый, сосательный), хватательный рефлекс с двух сторон. Сила мышц несколько снижена в проксимальных отделах. Сухожильные рефлексы оживленные, с расширенными рефлексогенными зонами, симметричные. Кистевой аналог рефлекса Россомо и патологические рефлексы Бабинского и Оппенгейма с двух сторон. Клонус стоп. Мышечный тонус умеренно симметрично повышен по смешанному типу. Миоклонии не выявлены. Выполнение координаторных проб, чувствительность не оценивались. Выраженная шаткость при ходьбе, ходит только с посторонней помощью. Тазовые функции (со слов дочери) не нарушены.

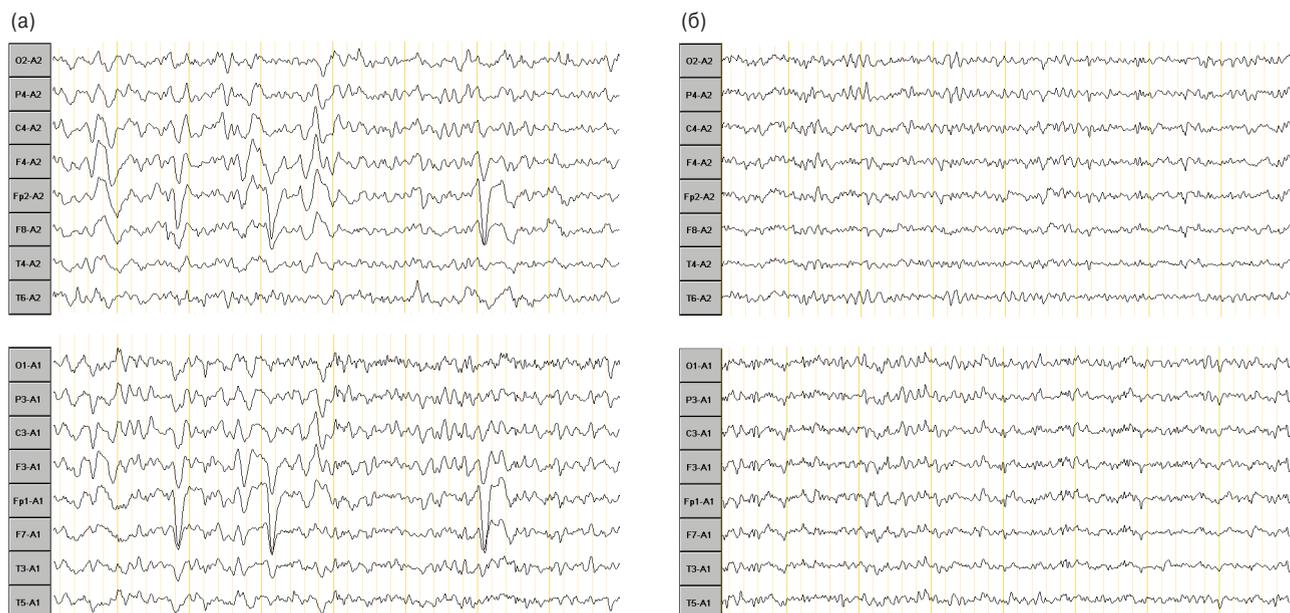
Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи: в пределах нормы.

Анализ крови на RW и ВИЧ: отрицательный.

Консультация психиатра: психоорганический синдром, органическое бредовое расстройство; состояние спутанности сознания.

Электроэнцефалография (рисунок, а): выявляются выраженные общемозговые изменения, характерные для энцефалопатии (значительное замедление основного коркового ритма с нарушением его зонального распределения, преобладанием в лобно-центральных отделах, вспышки билатеральных медленных волн).

Для исключения паранеопластического генеза заболевания осуществлялся *онкологический поиск*. При проведении гастроскопии, маммографии, рентгенографии органов грудной полости патологии не выявлено. Онкомаркеры (СА 125, СА 15-3, СА 19-9, РЭА, АФП) – в пределах нормы. Антинейрональные АТ (к антигенам Nu (ANNA 1), Yo-1



Электроэнцефалограммы пациентки С. (усиление 70 мкВ/мм): а – до лечения выявлялись замедление основного коркового ритма до 6–7 Гц, нарушение его топографии с перераспределением в лобно-центральные отделы, билатеральные всплески медленных и острых волн, глазодвигательные артефакты; б – после лечения преднизолоном регистрируется корковый ритм, параметры которого соответствуют возрастной норме: частота α -ритма 9 Гц, зональные различия сохранены, определяется преобладание в затылочных отделах.

(PCA1), CV2, Ma2, Ri (ANNA2), амфифизин) в сыворотке крови не выявлены.

Учитывая особенности клинической картины заболевания, флуктуирующее течение с эпизодами спонтанной стабилизации, острый инсультоподобный дебют, а также указания в анамнезе на повышение титра АТ к ТГ, у пациентки было предположено развитие подострой ЭХ. При лабораторном обследовании выявлены признаки субклинического гипотиреоза (ТТГ 5,1 мМЕ/л (норма 0,4–4,0 мМЕ/л), T_3 свободный и T_4 свободный – в пределах нормы). Одновременно определялось повышение уровня АТ к ТПО – более 1000 ЕД/мл (норма – менее 5,6 ЕД/мл) и АТ к ТГ – до 233,6 ЕД/мл (норма – менее 18 ЕД/мл), что подтверждало предположенный диагноз.

Была начата иммуносупрессивная терапия *ex juvantibus* преднизолоном в дозе 80 мг per os каждый день. Дополнительно также были назначены кветиапин 25 мг/сут, омега-3, препараты кальция и витамина D_3 . На 5-й день лечения отмечена положительная динамика в виде частичного регресса когнитивных и поведенческих нарушений, улучшения ходьбы и ночного сна. На 7-й день пациентка стала выполнять домашнюю работу, активно спрашивать у родственников о произошедшем с ней; отмечался полный регресс психотических нарушений. Через 2 нед пациентка стала самостоятельно выходить на улицу, полностью справлялась с домашней работой, отмечался регресс координаторных нарушений. События заболевания полностью амнезировала.

При осмотре через 1 мес после начала лечения: пациентка контактна, адекватна, верно ориентирована в

месте и времени. Инструкции выполняет правильно. Психопатологической продукции не выявлено. Легкие когнитивные нарушения. Суммарный балл по MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) – 25. Со стороны черепных нервов – без патологии. Легкий, преимущественно проксимальный нижний парапарез. Сухожильные рефлексы высокие, равные. Патологических рефлексов нет. Тонус мышц не изменен. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией, интенционным дрожанием. В пробе Ромберга пошатывается. Походка существенно не изменена. Тазовые функции не нарушены.

Электроэнцефалография (рисунок, б): отчетливая положительная динамика с уменьшением выраженности диффузных изменений, восстановлением нормальной частоты корковой ритмики, правильного затылочно-лобного градиента, отсутствием патологических форм активности.

Лабораторное обследование: сохраняются субклинический гипотиреоз (ТТГ 4,9 мМЕ/л), высокие уровни АТ к ТПО (876,2 ЕД/мл) и АТ к ТГ (234,5 ЕД/мл).

Была продолжена терапия преднизолоном с постепенным снижением дозы до 30 мг/сут, с последующим переходом на прием препарата через день. В связи с сохранением субклинического гипотиреоза дополнительно также был назначен L-тироксин 25 мкг/сут. При последующем наблюдении (в течение 5 мес) состояние пациентки остается стабильным. В неврологическом статусе сохраняются легкие когнитивные и координаторные нарушения. Пациентка полностью самостоятельна в быту, планирует вернуться к работе.

Обсуждение

Представленный клинический случай, с одной стороны, демонстрирует особенности клинических проявлений и трудности диагностики ЭХ, с другой – подчеркивает важность своевременной постановки диагноза и свидетельствует о благоприятном прогнозе при адекватной терапии. По данным F. Ferracci, A. Carnevale, проанализировавших 121 описанный в литературе случай заболевания, наиболее частыми симптомами ЭХ являются эпилептические припадки (52%), спутанность сознания (43%), миоклонии (37%), когнитивные нарушения (36%), изменение уровня сознания (36%), атаксия (33%) и психические нарушения (30%) [1]. В представленном нами случае в клинической картине заболевания доминировал синдром подостро развившейся деменции в сочетании с психотическими (зрительные и тактильные галлюцинации, бред), координаторными и пирамидными нарушениями. По данным F. Ferracci, A. Carnevale, галлюцинации при ЭХ выявляются в 26% случаев, пирамидные знаки – в 21%.

Выделяют два типа течения заболевания: *васкулитный*, проявляющийся острыми инсультподобными эпизодами, и *прогрессирующий диффузный*, характеризующийся подострым развитием энцефалопатии, а также их сочетание [2, 7–9]. В представленном случае имело место острое начало, имитирующее нарушение кровообращения в вертебрально-базилярной системе, с последующим прогрессирующим нарастанием симптоматики. Для ЭХ весьма характерно флуктуирующее течение с эпизодами спонтанной стабилизации или даже улучшением при отсутствии специфического лечения, что и наблюдалось в описанном случае в дебюте заболевания.

При лабораторном обследовании, несмотря на высокие титры антитиреоидных АТ, в большинстве случаев выявляется эутиреоз, реже – субклинический гипер- или гипотиреоз (как в представленном наблюдении) [1]. Следует отметить, что значимое изменение уровня гормонов щитовидной железы (T_3 свободного или T_4 свободного) исключает диагноз ЭХ, поскольку как гипотиреоз, так и гипертиреоз могут служить самостоятельной причиной энцефалопатии. В таких случаях первоочередной задачей является достижение эутиреоидного состояния. Антитела к ТПО при ЭХ выявляются в 100% случаев, АТ к ТГ – в 70% [2]. При исследовании спинномозговой жидкости может выявляться повышение уровня белка, реже – лимфоцитарный плеоцитоз и олигоклональные АТ. Более чем у половины больных наблюдается повышение титра антитиреоидных АТ в ликворе, однако их диагностическое значение не определено [1]. В представленном клиническом случае люмбальная пункция не выполнялась.

При проведении нейровизуализации в большинстве случаев изменений не обнаруживается, что имело место и в описываемом наблюдении. Реже выявляется диффузная кортикальная атрофия или гиперинтенсивные очаги

в субкортикальных отделах полушарий или мозжечке в T2-режиме магнитно-резонансной томографии. При проведении ЭЭГ выявляются неспецифические изменения в виде замедления коркового ритма с преобладанием θ - и δ -активности, реже – эпилептиформная активность, атипичные трехфазные волны, фокальное замедление ритма [1–3, 6].

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с болезнью Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), паранеопластическими синдромами, эндогенными психическими заболеваниями, инфекционными и метаболическими поражениями головного мозга. В представленном наблюдении особенности клинической симптоматики (быстро прогрессирующая деменция, психические, мозжечковые и пирамидные симптомы, анамнестически – миоклония) позволяли предполагать диагноз БКЯ. В то же время обращало на себя внимание флуктуирующее течение заболевания с эпизодами спонтанной стабилизации, а также острое инсультподобное начало, что нехарактерно для БКЯ. Кроме того, при проведении ЭЭГ не было выявлено характерных для БКЯ двух- или трехфазных комплексов (PSWS – periodic sharp wave complex). Паранеопластический генез заболевания был исключен на основании нормального уровня онкомаркеров, отсутствия антинейрональных АТ в сыворотке крови и данных в пользу опухолевого процесса при проведении визуализационных исследований. Наличие очаговой неврологической симптоматики позволило исключить психическое заболевание, в частности шизофрению, а отсутствие изменений в общеклинических анализах крови и мочи – метаболическую природу заболевания.

Патогенез ЭХ в настоящее время остается малоизученным. Предполагается, что в основе заболевания могут лежать церебральный васкулит, вызывающий периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию и вазогенный отек, либо выработка аутоантител к специфическим антигенам нервной системы [1, 3]. Установлено несколько антигенов, которые потенциально могут быть мишенью для аутоиммунной атаки при ЭХ. В частности, к ним может относиться аминотерминальная α -эндолаза, экспрессирующаяся в ткани щитовидной железы и головном мозге, диметиларгиназа-1 и альдегидредуктаза-1, а также неизвестный в настоящее время белок с молекулярной массой 36 кДа, АТ к которому выявлены у 2 больных ЭХ [10–13]. Важно отметить, что антитиреоидные АТ, являющиеся лабораторным маркером заболевания, вероятно, не обладают патогенетической значимостью, а лишь указывают на одновременное наличие аутоиммунного заболевания [7, 14, 15]. В представленном случае драматическое клиническое улучшение сопровождалось лишь незначительным снижением титра антитиреоидных АТ. Другие авторы также отмечают отсутствие корреляции между уровнем антитиреоидных АТ и тяжестью клинических проявлений заболевания, а также эффективностью лечения [1, 2, 15].

Для лечения ЭХ наиболее часто используются глюкокортикостероиды в виде пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг ежедневно в течение 3–7 дней с последующим переходом на прием преднизолона per os в дозе 1–2 мг/кг/сут, реже сразу назначается преднизолон per os. Терапия должна быть длительной (не менее 2–4 мес), с последующим постепенным снижением дозы преднизолона [1–3, 15]. Эффективность патогенетической (иммунотропной) терапии рассматривается в качестве важного диагностического критерия, позволяющего окончательно подтвердить диагноз. В представленном случае из-за наличия выраженных психотических нарушений было принято решение о начале терапии с перорального приема преднизолона; выраженное клиническое улучшение отмечено уже на 5-е сутки от начала приема препарата. При неэффективности стероидов возможно применение цитостатиков (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат и др.), ритуксимаба, плазмафереза или внутривенного иммуноглобулина [1, 8]. Вследствие редкости заболевания исследований по изучению сравнительной эффективности различных схем терапии при ЭХ не проводилось.

Таким образом, ЭХ является важной и редко диагностируемой причиной подостро или остро развивающейся

энцефалопатии, диагностика которой основана на анализе особенностей течения и проявлений заболевания, выявлении повышенных титров антитиреоидных АТ, исключении других причин и эффективности иммуносупрессивной терапии. Своевременная диагностика этого заболевания может не только спасти больного, но и позволить ему вернуться к полноценной и активной жизни.

Список литературы

1. Ferracci F., Carnevale A. // J. Neurol. 2006. V. 253. P. 975.
2. Mocellin R. et al. // CNS Drugs. 2007. V. 21. P. 799.
3. Kirshner H.S. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2014. V. 14. P. 476.
4. Brain L. et al. // Lancet. 1966. V. 2. P. 512.
5. Аникина М.А. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 10. С. 33.
6. Ferracci F. et al. // J. Neurol. Sci. 2004. V. 217. P. 165.
7. Chong J.Y. et al. // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 164.
8. Olmez I. et al. // J. Neurol. Sci. 2013. V. 331. P. 67.
9. Kothbauer-Margreiter I. // J. Neurol. 1996. V. 243. P. 585.
10. Yoneda M. // J. Neuroimmunol. 2007. V. 185. P. 195.
11. Gini B. et al. // J. Neuroimmunol. 2008. V. 196. P. 153.
12. Oide T. et al. // J. Neurol. Sci. 2004. V. 217. P. 7.
13. Fujii A. et al. // J. Neuroimmunol. 2005. V. 162. P. 130.
14. Fatourechi V. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 19. P. 53.
15. de Holanda N.C. et al. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2011. V. 23. P. 384.

Новая монография издательства "Атмосфера"

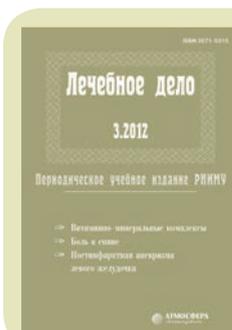


Интенсивная терапия в пульмонологии / Под ред. **Авдеева С.Н.** (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии **Чучалин А.Г.**)

Двухтомная монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении хронической обструктивной болезни легких, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Во втором томе рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбозах легочных артерий, кровохаркание и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1, 304 с., ил. Т. 2. 312 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.

Эти и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51



Продолжается подписка на научно-практический журнал **"Лечебное дело"** — ПЕРИОДИЧЕСКОЕ УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 240 руб., на один номер – 120 руб.

Подписной индекс 20832.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства "Атмосфера" можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51