

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.44 + 611.81

М. В. Дорофейкова, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И МОЗГ: К 100-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ БОЛЕЗНИ ХАСИМОТО

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет

В современной эндокринологической практике актуальны болезни щитовидной железы (ЩЖ). [1, 2]. Так, в последние 5 лет абсолютный прирост заболеваемости ими составил в развитых странах 51,8% среди женщин и 16,7% среди мужчин. Солидную нишу в патологии ЩЖ занимают аутоиммунные заболевания. Особенно стремительно нарастает частота открытого ровно 100 лет назад (1912) аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото как главной причины гипотироза (ГТ). ГТ, в свою очередь, может служить одним из факторов развития метаболического синдрома (МС) [3]. Общепринятая концепция развития аутоиммунной патологии ЩЖ — модифицированная теория R. Volpe [4], по которой основную патогенетическую роль играют нарушения регуляции аутоиммунитета. Большинство молекул, аномалии которых предрасполагают к аутоиммунным тиропатиям — участники образования *иммуносинапса*, т.е. интерфэйса, формируемого антиген-представляющими клетками и Т-лимфоцитами при генерации иммунного ответа. Это и презентуемые в таком иммуносинапсе аутоантигены: тироглобулин (ТГ), тиропероксидаза (ТПО), рецептор тиротропина (ТТГ) и белки главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), презентующие эти пептиды, и костимуляторные молекулы, укрепляющие иммуносинапс: CTLA-4, CD40. Столь же значимы особенности пострецепторных регуляторов, передающих активационный сигнал от иммуносинапса Т-лимфоцитам и определяющие степень активности последних (PTNP22, FOXP3) [5]. Аутоаллергия к ЩЖ развивается у лиц с особенностями иммуносинапса и постсинаптической регуляции Т-клеток, способными вызывать повышение аутоиммунитета до нефизиологического уровня. При этом играют роль экзогенные провокаторы, меняющие свойства аутоантигенов ЩЖ или поведение иммунокомпетентных клеток либо обладающие перекрестной иммунореактивностью. Кроме дефекта в клеточном звене иммунитета, важную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Вероятно, аутоиммунные поражения ЩЖ можно рассматривать как патологию иммуносинапса. Это понятие появилось недавно [6], а прежде полагали, что синапсами обладает лишь нервная система. Парадоксально, но в эпоху бурного прогресса неврологии,

когда, казалось бы, до «синаптической» гипотезы в тироидологии было рукой подать, нейроиммунного синтеза не произошло, поскольку как раз иммунологическая сторона болезней ЩЖ оставалась неизвестной. Однако до открытия в 1955 г. тироид-стимулирующих аутоантител [7] и до работ G. L. Beall и D. H. Solomon [8], установивших, что действующим началом сыворотки крови больных базедовой болезнью, переносящим ее симптомы донорам, служат именно иммуноглобулины, большее значение в развитии патологии ЩЖ придавалось нейрорефлекторным механизмам [9]. Особое внимание привлекала перmissive зависимость рецепции катехоламинов от уровня тироидных гормонов (ТГ), искали нейроэндокринный «экзофтальмический фактор гипопиза» и др. Многие идеи оказались данью времени и моде на нервизм. Так, экзофтальмический фактор представлен сочетанным действием цитокинов и аутоантител к ретроорбитальным фибробластам на их дифференцировку и метаболизм. Однако нельзя сбрасывать со счетов плодотворность «нейрогенного» подхода в трактовке симптомов тиропатий. В XXI в. наконец обнаружили прямые нервные связи между высшим центром суточных биоритмов — супрахиазматическим ядром подбугорья — и ЩЖ и возможность прямых парагипофизарных нейрогенных влияний на ЩЖ, что отвечает давним наблюдениям врачей-практиков об экстренных изменениях ее регуляции при стрессах и сезонных явлениях [10, 11]. В клинике аутоиммунных заболеваний ЩЖ довольно часто наблюдают симптомы поражения как центральной, так и периферической нервной системы и поведенческие нарушения. По мнению N. Mistry и соавт. [12], в психоневрологической практике все еще недооценивается роль нарушений ЩЖ как возможной причины наблюдаемых при этом жалоб и симптомов.

При АИТ частичная функция ЩЖ надолго может сохраняться, поэтому тяжелый ГТ — микседема (болезнь Галла, «струмипривная кахексия»), развивавшийся прежде после экстирпации ЩЖ, в наши дни весьма редок из-за вовремя назначаемой заместительной терапии синтетическими ТГ. Тем не менее, распространенность явного ГТ в популяции составляет 0,2–2%, а субклинического — примерно 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. При ГТ в исходе АИТ сегодня редко наблюдаются микседемные отеки. Однако чувствительный и ранний симптом гипотироза — привычное прикусывание щек и языка (симптом Строева) — отмечается при АИТ как правило [13].

Зачастую аутоиммунные заболевания поражают органы мозаично. АИТ — тоже полиорганная патология и может сочетаться с аутоаллергией против других органов и систем. Однако мозаика вовлеченных органов не случайна [14]. АИТ может наблюдаться в структуре системных аутоиммунных заболеваний с неорганоспецифическими аутоантителами. Очевидно, поражение при АИТ разных органов связано с наличием на их клетках общих аутоантигенов. При АИТ часто поражается желудок с развитием V_{12} -дефицитной анемии. При этом в половине случаев определяются перекрестно реагирующие антитела к обкладочным клеткам [15]. Лица с АИТ предрасположены к генерализованной миастении, системной красной волчанке, ревматоидному артриту, синдрому Шегрена, гипопаратирозу, тромбоцитопении [16, 17]. Полиорганный аутоиммунный синдром I типа (дефект гена AIRE) зачастую включает АИТ. При полиорганным аутоиммунном синдроме II типа (синдроме Шмидта) всегда сочетаются АИТ, аутоиммунный сахарный диабет 1-го типа, кандидоз и недостаточность коры надпочечников [18–20]. Нами впервые была обнаружена и описана высокая эффективность лечения ТГ аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры при АИТ, что позволяло даже отказаться от использования преднизолона [21].

Однако при всем разнообразии фона ГТ непременно сохраняются типичные жалобы (зябкость, сонливость днем и бессонница ночью, усталость, прибавка веса, запоры, гиперкератоз кожи и др.). Один из постоянных симптомов любого по происхождению ГТ — расстройства психики, которые чаще расцениваются как функциональные, временного характера нарушения, связанные с дефицитом ТГ. Еще М. Bleuler [22] писал, что из всех эндокринных заболеваний микседема обнаруживает наиболее типичные и тяжелые расстройства психики. Психопатологические проявления при ГТ отличаются полиморфизмом, им свойственны адинамия и психическая оглушенность, замедление процессов высшей нервной деятельности, мышления и речи, персеверация, снижение памяти, утрата навыков и способностей, нарастающие акинезия и депрессия [23–25]. При запущенном или плохо леченном ГТ адинамия напоминает ступор, больные не реагируют на окружающее, ко всему безразличны, развиваются психическая оглушенность, астения и картина органического слабоумия. При аутоиммунных тиропатиях описаны даже хорея и судороги, присутствуют когнитивные нарушения [23, 26–30]. Мозговая деятельность при ГТ характеризуется доминированием тормозных процессов: нехватка ТГ замедляет работу калий-натриевого насоса и процессы биоэлектrogenеза во всех возбудимых тканях, а не только в ЦНС. Не удивительно, что ГТ и депрессия «идут рука об руку». ГТ ускоряет развитие нейродегенеративных заболеваний (особенно при сочетании АИТ с синдромом Дауна и болезнью Альцгеймера). Наши совместные исследования с Университетом Кюсю (Япония) выявили участие ТГ в контроле фагоцитарного поведения микроглии, что играет при указанных болезнях ключевую роль [31]. Роль ТГ в онтогенезе и функциях высшего продукта эволюции — мозга — особенно важна. Они контролируют нейрональную дифференцировку его стволовых клеток, причем ГТ в эмбриональном и начале fetalного периодов вызывает задержку дифференцировки коры мозга в критической стадии его формирования и торможение развития психики ребенка вплоть до тяжелого слабоумия — кретинизма [32]. Кретинизм — синдром с разной степенью выраженности задержки нервного, психического и соматического развития, в той или иной степени торпидный к лечению. Характерно, что у анэнцефалов, лишенных коры головного мозга, ЩЖ развивается нормально. Так как закладка ЩЖ предшествует закладке легких и органогенезу мозга, то возникает вопрос «о самом главном органе».

ТГ считаются ключевыми сигналами, контролирующими в гиппокампе процессы, связанные с краткосрочной синаптической пластичностью, освобождением медиаторов, биосинтезом и процессингом белков, т.е. формированием памяти. При их дефиците эти процессы нарушаются как во взрослом, так и в формирующемся мозге [33–35]. Нервно-психические нарушения при врожденном ГТ могут сопровождаться микроцефалией и асимметрией мозга, уменьшением числа и конфигураций мозговых извилин, утолщением твердой и мягкой мозговых оболочек. Масса белого вещества мозга и, особенно, мозжечка бывает резко снижена, а серого — повышена [36].

Термин «кретинизм» образован от старофранцузского «chretien» (христианин) в 1614 г. швейцарским врачом Феликсом Платтером (1536–1614). Он соответствует русскому — «божий человек» (юродивый, чудаковатый, ненормальный). У медиков этот термин употребляется в милосердном смысле, если говорят о тех, кто не способен сам заботиться о своих нуждах в силу ГТ. Кретинизм проявляется как в легкой форме (дебильность), так и в более тяжелой (имбецильность) вплоть до идиотии. Кретинизм, как и йод-дефицитный зоб, эндемичен, т.е. распространен неравномерно (ср.:

«эндемический кретинизм» (ЭК)). Еще Парацельс (1493–1541), уроженец Альп, указал в XVI в. на сочетание зоба и ЭК в герцогстве Зальцбургском и даже полагал, что эндемический зоб (ЭЗ) сходен с наростами на коре деревьев и зависит от «распределения минералов» (!) [37]. Средние показатели IQ в регионах с явным дефицитом йода на 15–20 % ниже, чем без него [38]. «Зобная комиссия» выявила в 1848 г. на Сардинии 370 403 больных ЭЗ, из них около 120 000 были признаны кретинами! Это получило большой резонанс и стало доказательством связи ЭЗ и ЭК [39].

Если ЭЗ возникает с детства, то преобладают нарушения нервно-психического развития с выраженной умственной неполноценностью в пубертатном периоде. По данным ВОЗ (1998), в 1997 г. в мире насчитывалось 16,5 млн случаев кретинизма с рождения. Явная гипофункция ЩЖ дает четкую картину ГТ с характерным интеллектуальным недоразвитием. Даже начальная степень ГТ, не приводя собственно к кретинизму, отражается на умственной активности и интеллектуальной сфере индивида с легкими и легчайшими формами дебильности. Отечественный психиатр П. Б. Ганнушкин (1875–1933) подчеркивал, что даже легчайшая функциональная дебильность проявляется замедлением мышления, утратой чувства юмора, неспособностью к неординарной творческой деятельности, хотя может быть полная социальная адаптация за счет накопленных стереотипов поведения или в микросоциуме, где творческое начало и парадоксальное мышление не востребованы [40].

У кретинов ЩЖ увеличена, но соответствия ее размеров с функцией нет. Скелет у них непропорциональный. Они низкорослые, до карликовости, чаще 90–110 см, ибо биосинтез белков во всех тканях, включая хрящевую, мышечную и костную, чувствителен к ТГ. Движения их неуклюжи, «вразвалочку». Они часто косноязычны и тугоухи, говорят громко. Возможно, это связано с недоразвитием нервных центров слуха и недостаточностью функций внутреннего уха, где присутствует натрий-независимый хлорид-йодный транспортер пендрин и используется йод. Лицо их одутловатое, бледное, морщинистое, что придает им старческий вид. Череп может быть ненормально велик, с низким лбом. Шея короткая и толстая, губы толстые. Выражение лица тупое, часто — седловидный нос [28, 41–43]. Кожа сухая, серовато-желтая, утолщена, особенно в области голеней, часто обнаруживается пупочная грыжа. При ЭК больные лысеют редко, но рост волос слабый, а волосы грубые. Наружная треть бровей часто выпадает. Наблюдаются общая вялость, зябкость, запоры, редкий пульс. Мышцы развиты плохо, в тяжелых случаях больные не могут ходить [36]. Волосы в подмышках и на лобке растут плохо. Гениталии не развиты. У девушек нередко нарушения месячных. Половая активность может вообще отсутствовать. Изредка дети у них рождаются, но слабыми, с признаками врожденного ГТ. При ЭК пациенты обычно спокойные, безразличные, незлобивые, расположены к безобидным шуткам. Их можно научить читать, писать, выполнять кустарную работу, они могут хорошо рисовать, совершая все механически. Отмечается страсть к собиранию безделушек, а также к подражанию. Несмотря на очевидную связь ГТ с нарушениями запоминания, память на лица и на местность может долго оставаться хорошей и так маскировать умственную отсталость, что окружающие порой принимают их в детстве за вундеркиндов [28].

До 11–12 недели беременности плод зависит от ТГ матери. Врожденный дефицит ТГ тем сильнее влияет на организм, чем раньше проявляется. Слабоумие при таком кретинизме (спорадическом) — болезни Фагге (Чарльз Хилтон Фагге, 1838–1883) — глубое, вплоть до идиотии, с неспособностью к самообслуживанию и обучению. Забо-

левание это редкое. Психоэмоциональная сфера при этом формируется чаще с преобладанием негативных эмоций. Многие симптомы болезни Фатге торпидны к лечению. У аборигенов гор о. Папуа и Анд еще в первой половине XX в. была описана особая эндемическая форма врожденного кретинизма с проявлением церебральных параличей, косоглазия, глухоты. Сто лет назад эта болезнь была также частой причиной массового нарушения развития детей из-за дефицита йода (Швейцария и Тироль, Карпаты, Тянь-Шань, Карачай, Сванетия, Верхняя Волга, Кордильеры, Синьцзян, горная Индонезия). В отличие от болезни Фатге, при болезни Галла («кретиноидное состояние взрослых») речь идет об ухудшении функционирования мозга, сформировавшегося в целом правильно. Поэтому такой кретинизм не столь глубок, умственная активность понижена, но это хорошо корригируется лечением. Эмоциональный фон при этом более позитивный. Мимика бедная. Характерны общие отеки, лицо обычно одутловатое и сонливое. На запястьях и голенях — микседемные «браслеты», над ключицами, на тыле кистей и стоп — отежные подушечки. Отеки не оставляют ямок после надавливания пальцем (классический признак ГТ). Нарастают запоры, зябкость (пациенты обычно спят в теплых носках или под двумя-тремя одеялами), гиперхолестеринемия. Больные слабо потеют, даже в сауне. Кожа сухая, отмечаются гиперкератоз, геродерма, локти и колени пигментируются, иногда — с кровотокающими трещинами. Скопления протеогликанов присутствуют повсюду, даже в ЦНС, способствуя отекам и прибавке массы тела. Черты лица грубеют, отежный язык «мешает», речь мало модулирована, замедлена, невнятна («каша во рту»), голос при отежных голосовых связках низкий и хриплый (барифония). С трудом надеваются и снимаются кольца. Отек носослезного канала вызывает слезотечение (особенно на холоде), а евстахиевых труб — «закладывание» ушей и глухоту. Практически у всех больных наблюдаются менее или более частые прикусы слизистых оболочек щек, реже — губ и языка (симптом Строева) [44–45], что почти всегда ошибочно связывают со стоматологическими проблемами. Этот симптом, как упоминалось, может быть самым ранним признаком ГТ и критерием адекватности его лечения. Нарушение усвоения железа и витамина В₁₂ вызывает малокровие. Острая недостаточность ТГ может вызвать такую гипотермию, когда измерить температуру тела ртутным термометром невозможно.

Н. А. Шерешевский отмечал, что при ГТ и ЭК «особенно интересно резкое падение полового влечения, доходящее до полного отвращения к сексу» [42]. Это вызвано тем, что при ГТ всегда наблюдается гиперпродукция *пролактина*, который так же, как и ТТГ, реагирует на тиролиберин (одновременно — пролактолиберин). Пролактин вызывает состояние, подобное статусу кормящей матери, при котором секреция гонадотропинов подавлена, а зачатие невозможно. К тому же женщин пролактин отчасти маскулинизирует, а мужчин — феминизирует. Поэтому ГТ с гиперпролактинемией — ведущие причины женского и мужского бесплодия [46]. Нами впервые высказано и подтверждено положение, что вторичная гиперпролактинемия создает при ГТ порочный круг, «подстегивая» аутоаллергический процесс [46, 47]. Помимо йодного дефицита и аутоиммунных тиропатий, к ГТ может привести действие ряда экзогенных факторов (роданиды, перхлораты, цианиды, содержащие их овощи, пертехнетат-анион, тиростатики и др.) [29, 32].

Яркое описание «микседематозного безумия» оставил классик британской медицинской литературы Ричард Эшер (1912–1964), столетие которого также отмечается в этом году [24]. В зарубежной медицине интерес к психопатологическим проявлениям

гипотироза (в силу огромного распространения данного социально значимого синдрома) не ослабевал. Об этом свидетельствует обзор данной темы [38] с выводом: «несомненно, ТГ играют важную роль в регуляции настроения, познавательной деятельности и поведения». Отечественный психиатр А. И. Белкин [48] подробно описал стадии развития психических изменений, нарастающие по мере углубления выраженности ГТ: от астении до тяжелого апатоабулического синдрома, интеллектуального снижения и психотических расстройств. Повсеместно лица с ГТ нередко ошибочно попадают не к эндокринологу, а к психоневрологу или психиатру с диагнозами «невроз» или даже «психоз», но некоторые психотропные средства при ГТ не дают должного эффекта и даже не показаны в силу того, что могут (как, например, литий) сами индуцировать ГТ [29, 38].

Многие жалобы при ГТ со стороны кожи, волос, ногтей, зубов, органов зрения связаны с дефицитом кальция вследствие сопутствующего АИТ аутоиммунного паратиреоидита с исходом в гипопаратироз [28, 49–52]. Клиника гипокальциемии разнообразна, при ней нарушение функций можно обнаружить в каждой системе, так как кальций — посредник действия множества биорегуляторов и триггер ступенчатого протеолиза. Это дает право говорить, что «гипокальциемия — это красный семафор на рельсах внутренней гармонии» [53]. Острая и хроническая гипокальциемия имеют клинику явной или скрытой тетании (классического проявления гипопаратироза): с гипервозбудимостью нервной системы, скелетных, гладких мышц и миокарда, подчеркнутой сезонностью обострений (весной и осенью). Это порождает судороги, «затекание» ног и рук, «ползание мурашек». Волосы становятся сухими и ломкими, истончаются, грубеют и выпадают вплоть до тотальной алопеции, появляется перхоть, редеют и выпадают брови и даже ресницы. Ногти растут плохо, слоятся, ломки, деформируются, на них возникают белые точки и продольные полосы Бо. Типичны различные фобии, особенно клаустрофобия и навязчивые состояния [51–53]. Возникает и прогрессирует кариес. ГТ вызывает симптомы, связанные с задержкой обновления клеток, в том числе в эпидермисе, что не случайно. ТГ имеют самое прямое отношение как к определению сроков жизни отдельных клеток, так и к темпам старения организма в целом. Так, еще в 1977 г. А. Ш. Зайчик показал, что ГТ замедляет скорость запрограммированной атрофии коры надпочечников после гипофизэктомии [54]. Сегодня процессы, зависимость которых от ТГ он продемонстрировал, называют «апоптозом по умолчанию». Оказалось, что конечная дифференцировка самых разных клеток, включая эпидермис, нейроны и лимфоциты, завершается апоптозом. Зависимость его скорости в ЦНС от ТГ подтверждена индийскими учеными [55]. Можно говорить о нарушении запрограммированного формирования нейронных популяций при развитии мозга как об основной причине раннего гипотиреоидного слабоумия. Становится понятным патогенез некоторых проявлений ГТ (например, геродермы) как результата нарушения самообновления популяций клеток. Так как жизнь аутореактивных лимфоидных клеток в норме также завершается апоптотически, то можно полагать, что характерное для аутоиммунного поражения ЩЖ расширение спектра и увеличение тяжести аутоаллергии диктуется, помимо сопутствующей гиперпролактинемии, именно прогрессирующим ГТ и нарушением апоптотического устранения аутореактивных клонов [56]. Поэтому при ГТ мы добивались значимого снижения титров различных аутоантител не иммунодепрессантами, а ТГ, общим иммунодепрессивным эффектом не обладающими [21, 56].

При хронической гипокальциемии-тетании повышена чувствительность к боли, что сопряжено с сезонностью жалоб на обострения хронических недугов, сопровождаемых болевым синдромом, например язвенной болезни [57]. Характерны эпилептоподобные изменения на ЭЭГ, которые считают патогномичным признаком гипокальциемии. Таким образом, гипокальциемия может симулировать разные болезни, в частности психические. Врачи, не разобравшись в сущности страдания таких больных, обычно направляют их к психоневрологу с констатацией невротических проявлений. Многие из больных до выявления у них АИТ и гипокальциемии безуспешно лечатся от невроза или тревожно-депрессивных расстройств транквилизаторами и даже нейролептиками и антидепрессантами, в то время как высокого лечебного эффекта с устранением фобий можно достичь у них с помощью левотироксина и препаратов кальция с витамином D₃. Стоит отметить, что и ТГ, и витамин D₃ расцениваются ныне не только как регуляторы обмена, но и как участники управления физиологическим аутоиммунитетом, предупреждающие некоторые проявления аутоаллергии. Поэтому терапия тироксином и витамином D₃ не просто заместительная, но и иммуномодулирующая [46, 56, 58].

В симптоматике противоположного ГТ синдрома — *гипертироза* — расстройства психики тоже занимают одно из первых мест [23, 29]. Все авторы, начиная с R. J. Graves [59], K. A. von Basedow [60] до Н. А. Шерешевского [61], одним из основных его симптомов считали нарушения психики. Еще С. П. Боткин [62] описал при базедовой болезни беспокойство, тревожность, суетливость, раздражительность, нерешительность, пугливость и плаксивость. При ее тяжелом течении описаны хореiformные подергивания, насильственная улыбка, что ошибочно расценивается как эйфория. При тиротоксикозе могут возникать тревожно-депрессивный, истерический и неврастенический с ипохондрическим компонентом синдромы; порой наблюдаются вялость, апатия, эйфории, различного рода фобии и идеи ревности [23]. Течение такого расстройства поведения может напоминать шизофрению, маниакально-депрессивный психоз и делирий [63]. Уже M. Bleuler [22], не исключая у этих пациентов возможности «латентной готовности к шизофрении», спрашивал, не скрываются ли иногда под диагнозом психических заболеваний больные с гипертирозом? Гипертироидные нервно-психические расстройства обусловлены как непосредственным воздействием избыточно продуцируемых ТГ на нервную систему, так и вторичным стрессом в результате изменения взаимоотношений страдающего тиротоксикозом пациента с окружающими, необходимостью резкой смены стереотипов поведения [63–65].

В настоящее время как ГТ, так и тиротоксикоз причисляют к болезням нарушенной адаптации. Если ГТ (особенно его ранние формы) классифицируют как болезни первично недостаточной адаптации, то тиротоксикоз относят к заболеваниям первично перенапряженной и вторично недостаточной адаптации [66]. Дело в том, что гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат избегает совместной активации выработки тиролиберина и кортиколиберина. При обычном эустрессорном течении стресса имеется тенденция к понижению активности гипофизарно-тироидной оси на фоне активации гипофизарно-надпочечниковой. Лишь некоторые виды стресса (холодовой, родовый) допускают одновременную активацию тиролиберин- и кортиколиберин-зависимых механизмов. Тиротоксикоз и ГТ с их крайними сдвигами в выработке тиролиберина создают основу для дизрегуляции во взаимоотношениях этих осей [13, 66, 67]. Не случайно у больных после струмэктомии расстройства психики возникают чаще, чем у лиц, оперированных по другому поводу [27, 50].

Еще в 1881 г. комиссия Лондонского терапевтического общества опубликовала результаты обследования 109 больных микседемой, у которых в 50% случаев были обнаружены тяжкие психические нарушения: делирий, бред, галлюцинации, депрессия и др. [68]. Поэтому, наверное, так блестяще и образно описал картину микседематозного психоза в романе «Цитадель» английский врач-писатель Арчибальд Джозеф Кронин (1896–1981) [69], который, несомненно, был знаком с указанной выше публикацией.

Кроме психоневрологических проявлений вторичного характера, связанных с действием на мозг ТГ, ионных нарушений и последствий ускоренного при ГТ атеросклероза, у больных аутоиммунными тиропатиями следует считаться с возможностью прямого иммунопатологического поражения ЦНС.

Энцефалопатия Хасимото (ЭХ) впервые была описана L. Brain с соавт. в 1966 г. [70]. С тех пор выявлено немногим более 100 случаев ЭХ. Она пока рассматривается как неврологическое расстройство не до конца изученной этиологии, ассоциированное с аутоиммунным поражением ЩЖ, и лечится глюкокортикоидами. Частота ЭХ — 2,1:100000. Она возникает преимущественно в возрасте 40–50 лет, средний возраст дебюта — 44 г. В 20% случаев ЭХ начинается в юности. Преимущественно болеют женщины (4:1).

О патогенезе ЭХ известно мало, предполагается наличие аутоиммунного церебрального васкулита с отложением иммунных комплексов либо без него или наличие аутоантител против нейронов. ГТ, эпизоды хаситоксикоза и недостаточность мозгового кровообращения также могут участвовать в патогенезе ЭХ. Повышенный уровень аутоантител разной специфичности выявляется в 71% случаев ЭХ: АТ к ТПО определяются в 95–100% случаев, АТ к ТГ — в 73%. Взаимосвязи уровня антител с клиникой не обнаружено [71, 72]. Отмечено, что уровень антител может отражать степень эффективности терапии [73]. Установлено, что изменения в ЦНС при дисфункции ЩЖ могут быть обусловлены неправильной регуляцией генов — мишеней действия T_3 в нейронах и микроглиальных клетках [74]. Было показано, что АИТ способствует развитию болезни Альцгеймера, в патогенезе которой важную роль играет микроглия [75, 76]. Известно, что T_3 необходим для роста микроглии и ее морфологической дифференцировки, он увеличивает число микроглиальных клеток *in vivo*, способствует образованию отростков [74, 77]. Глиальные клетки трансформируют ТГ в ЦНС, причем процессы миелинизации зависят от ТГ [78]. Однако многие аспекты влияния ТГ на микроглию пока неясны. Совместно с патофизиологами Университета Кьюсю [31] нами были поставлены первые эксперименты по данной проблеме. В связи с высокой частотой сочетаемости заболеваний ЩЖ с неврологическими нарушениями изучалось влияние T_3 на миграцию мезенхимальных клеток микроглии мышей *in vitro*. В результате было выявлено, что T_3 увеличивает миграционную активность микроглии *in vitro* с дозозависимым эффектом. Эти данные также свидетельствовали о наличии быстрого (в течение часа) ответа миграционной активности микроглии на ТГ, что может указывать на наличие на клетках микроглии не только ядерных, но и мембранных рецепторов к T_3 , существование которых уже доказано на нейронах и астроцитах [77, 79].

ЭХ проявляется быстро нарастающими когнитивными нарушениями, в течение 1–7 дней [80]. При ЭХ могут возникать миоклонические состояния, нарушения сознания, инсультоподобные эпизоды, что позволяет рассматривать ее как жизнеугрожающее заболевание. В клинике могут присутствовать тремор, транзиторная афазия, атаксия, другие моторные и сенсорные нарушения, психозы, в том числе с галлюцина-

торными и волевыми (абулия) расстройствами, нарушения сна, причем симптоматика может носить флюктуирующий характер. Одновременно могут существовать два клинических подтипа ЭХ: представленный многочисленными инсультоподобными эпизодами и диффузный прогрессирующий, сопровождающийся деменцией и другими психопатологическими проявлениями.

В настоящее время к диагностическим критериям ЭХ относят ее клинические признаки и повышение уровня аутоантител к ткани ЩЖ и мозгу в отсутствие инфекции, опухолевого процесса, ишемической болезни мозга или других токсических и метаболических причин его поражения. В алгоритме обследования ведущая роль принадлежит методам нейровизуализации и серологическим анализам, в том числе спинномозговой жидкости [81].

В 2009 г. в качестве диагностически значимого маркера ЭХ были предложены сывороточные аутоантитела против N-конца α -енолазы (NAE). Они были выявлены у 44% обследованных пациентов (37 из 84 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет), причем в этих случаях преобладающей была острая форма энцефалопатии. Следует подчеркнуть, что лишь у 20% этих пациентов в анамнезе был АИТ [82]. В связи с тем, что наличие взаимосвязи ЭХ с АИТ не всегда устанавливается, дискутируется правомочность самого этого термина. Ведь сам первооткрыватель болезни Хакару Хасимото (рисунок) не описывал энцефалопатию у своих больных: в 1912 г. он нашел лимфоматозный зоб у 4-х пациенток с клиникой ГТ у двух из них [83]. Менее распространенные синонимы («non-vasculitis autoimmune meningoencephalitis») четко проводят грань с васкулитами ЦНС, однако не показывают отмеченную при ЭХ взаимосвязь с паранеопластическими синдромами и не всегда полностью соответствуют клинической картине, так как васкулит при ЭХ не исключен. При ЭХ и дегенерации мозжечка описано повышение уровня белка в ликворе, что необычно и требует дальнейшего изучения [71, 72].

При ЭХ на ЭЭГ обнаруживают общее замедление ритма или лобную перемежающуюся ритмическую дельта-активность (frontal intermittent rhythmic delta activity, FIRDA). Встречаются выраженные трехфазные волны, фокальное замедление, эпиплептиформные изменения, фотопароксизмальный ответ, фотомиогенный ответ. После лечения стероидами у большинства эти симптомы исчезали [84]. Аналогичные изменения на ЭЭГ мы наблюдали у лиц с АИТ, у которых на фоне ГТ развивалась выраженная вторичная гипокальциемия с различными фобиями, в частности с клаустрофобией [49, 51–53]. Данные, получаемые при МРТ, отличаются неспецифичностью. Картина ЭХ при визуализации с помощью МРТ трудно дифференцируется с ишемическим инсультом, опухолями, гранулематозными или нейродегенеративными заболеваниями [85].

При компьютерной томографии (КТ) и МРТ в половине случаев наблюдаются неспецифические фокальные изменения белого вещества и атрофия головного мозга, диффузные корковые патологические изменения. В таких случаях лечение восстанавливает нормальную картину у 45% лиц. Однофотонная эмиссионная КТ у большинства выявляет очаговое снижение перфузии головного



Хакару Хасимото (1881–1934), патолог и семейный врач, ровно 100 лет назад открывший аутоиммунный тиреоидит, фото 1912 г.

мозга [86]. По-видимому, необходимо предполагать наличие ЭХ у лиц с АИТ и явными разнообразными психическими расстройствами, причем ЭХ остается диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика должна осуществляться с нейродегенеративными болезнями, причем критерием дифференциации (пусть и относительным) служит выборочное пробное лечение глюкокортикоидами. Трудной задачей представляется дифференциальный диагноз ЭХ с прогрессирующей деменцией, так как ЭХ может и не сопровождаться явно выраженными нарушениями функции ЩЖ, а обязательными являются лишь высокие титры антитироидных (и, возможно, антинейрональных) аутоантител. Кроме прогрессирующей деменции, иногда необходима дифференциальная диагностика с атипичным психозом. Описан случай, при котором 33-летняя венесуэльская пациентка перенесла несколько коротких и острых психотических эпизодов с бредом и яркими галлюцинациями [87]. Единственным клиническим симптомом в другом случае была прогрессирующая мозжечковая атаксия, при этом наблюдались негрубые патологические изменения на ЭЭГ. Диагноз был поставлен на основе положительного эффекта иммунодепрессивной терапии [88]. Лишь 85 из 105 случаев ЭХ удовлетворяли общепринятым диагностическим критериям. Широкий спектр психических и неврологических нарушений описан на примере двоих пациентов. Для первого были характерны растерянность, неконтролируемые движения конечностей, летаргия, ригидность мышц и ретропульсия. Для второго — дезориентация, бред, судорожные сокращения мышц шеи и верхней половины грудной клетки, гемиплегия после судорожного припадка. После лечения фенитоином (дифенином) и вальпроатами ЭХ сохранялась, и лишь последовавший эпилептический статус на фоне попытки отмены антиконвульсантов привел к более детальному обследованию, выявившему аутоантитела против ЩЖ [86].

Уже было отмечено, что и врожденный, и приобретенный ГТ часто присутствуют при синдроме Дауна. Описаны 2 больных с синдромом Дауна и ЭХ, диагностированной на основе клинического неврологического обследования, ЭЭГ и анализа крови. Лечение большими дозами кортикостероидов постепенно восстановило исходный функциональный статус [80].

До настоящего времени было проведено очень небольшое количество патологоанатомических исследований случаев ЭХ. В одном из них был обнаружен флебит в стволе головного мозга [89], в другом — легкая диффузная периваскулярная инфильтрация и диффузный глиоз, затрагивавший больше серое вещество мозга, чем белое [90]. Биопсии показали аналогичные сосуществующие изменения [84].

Наиболее распространенный терапевтический подход при ЭХ заключается в применении метилпреднизолона (50–150 мг/сут.). Улучшение состояния чаще возникает на 1–6 нед. лечения, неврологические симптомы исчезают, в отдельных случаях тремор и потеря памяти могут оставаться. При резкой отмене терапии может быть рецидив. Обсуждается оптимальный путь назначения глюкокортикоидов: внутривенный, пероральный, либо сочетанный [91]. Глюкокортикоиды подавляют аутоиммунные реакции, однако такая длительная терапия может сопровождаться побочными эффектами и ростом зоба после их отмены. Другие варианты иммуномодулирующей терапии — внутривенное введение поликлональных иммуноглобулинов, переливание плазмы крови, плазмаферез — также могут дать эффект [73, 84, 86]. Разработка современных концепций аутоиммуногенеза тиропатий указывает на необходимость поиска активных лекарственных препаратов с иммунотропным и психокорректирующим действием. Мы

показали, что терапия ТГ при АИТ оказывает не только заместительный, но и иммуномодулирующий эффект, так как подавление гиперпролактинемии у таких пациентов препятствует пролактин-зависимой стимуляции аутоиммунитета. В то же время этот подход лишен недостатков глюкокортикоидной терапии, так как ТГ не являются системными иммунодепрессантами [46]. Изучение механизмов развития аутоиммунитетов позволило по-новому оценить терапевтическое действие многих известных препаратов и расширить показания к применению, например, метотрексата, обладающего в малых дозах иммунодепрессивным действием за счет влияния на синтез иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов, а также вызывающего ингибирование продукции протеолитических ферментов, играющих важную роль в деструкции тканей-мишеней. Возможно использование селена, приводящее к снижению титра АТ к ТПО, уменьшению объема ЩЖ. Анализ литературы свидетельствует, что для купирования психопатологических синдромов при ГТ недостаточно внимания уделяется психокорригирующей терапии [92]. Основные предложения касаются применения антидепрессантов и нейролептиков. Наибольшую эффективность продемонстрировала комбинированная терапия антидепрессантами (флувоксамин, амитриптилин, азафен и др.) и производными *Ginkgo biloba* [93]. Однако следует помнить о том, что нейролептики и антидепрессанты не способствуют купированию самого ГТ, скорее наоборот. Ввиду обширных данных о раннем нарушении обоняния при развитии аутоиммунных заболеваний и связи аносмии с депрессией при аутоиммунных энцефалопатиях, в частности люпоидной [94], перспективно изучение при ЭХ ароматерапии. Нами в пилотном исследовании обнаружено нарушение обоняния при йодной нагрузке, провоцирующей АИТ у грызунов [95].

Таким образом, пока отсутствуют достаточные сведения о патофизиологии и распространенности ЭХ, ее аутоиммунных механизмах. Нет единых рекомендаций по лечению ЭХ, многие данные инструментальных методов исследования неспецифичны.

Несмотря на определенный удельный вес в клинической картине психических расстройств, ЭХ пока традиционно рассматривается в рамках нейроэндокринной патологии, без достаточного внимания к специфической психотропной терапии. Поскольку при АИТ Хасимото своевременное лечение левотироксином может нормализовать психику больных [96] и затормозить развитие аутоаллергии [56], врачи любой специальности, и в частности психоневрологи, заинтересованы в оценке состояния ЩЖ у своих пациентов. Ведь ее гормоны располагают рецепторами во всех клетках тела, в том числе в центральной нервной системе.

Учитывая это, ввиду полиморфизма клинических проявлений и полисистемности патогенеза, ЭХ можно считать актуальной междисциплинарной проблемой, требующей комплексного подхода.

Литература

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. М.: Универсум пабл., 1998. 583 с.
2. Велданова М. В., Скальный А. В. Йод знакомый и незнакомый. М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век», 2001. 111 с.
3. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Кононова Ю. А., Садов С. А. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома // Мед. академ. ж. СЗО РАМН. 2012. Спец. вып. С. 44–47.
4. Вольпе Р. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Болезни щитовидной железы / под ред. Л. И. Бравермана; пер. с англ. М.: Медицина, 2000. С. 140–172.

5. Tomer Y. Genetics of thyroid autoimmunity // *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects* / ed. by G. S. Eisenbarth. Humana Press-Springer: N. Y., Dordrecht a. e., 2011. P. 427–442.
6. Dustin M. L. T-cell activation through immunological synapses and kinapses // *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 221. P. 77–89.
7. Adams D. D., Purves H. D. Abnormal responses to the assay of thyrotrophin // *Proc. Univ. Otago Med. Sch.* 1956. Vol. 34. P. 11.
8. Beall G. L., Solomon D. H. On the immunological nature of long acting thyroid stimulator // *J. Clin. Endocr.* 1966. Vol. 26. P. 1382.
9. Баранов В. Г., Потин В. В. Болезни щитовидной железы / Рук-во по клинической эндокринологии под ред. акад. АМН СССР В. Г. Баранова. Л.: Медицина, Л. О., 1977. С. 348–441.
10. Kalsbeek A, Fliers E., Franke A. N. et al. Functional connections between the suprachiasmatic nucleus and the thyroid gland as revealed by lesioning and viral tracing techniques in the rat // *Endocrinology.* 2000. Vol. 141. P. 3832–3841.
11. Klieverik L. P., Kalsbeek A., Fliers E. Autonomic innervation of the thyroid gland and its functional implications. // *Online-J. Europ. Thyroid Assoc.* 2005. issue dec. Available from: www.hotthyroidology.com/editorial/152.htm.
12. Mistry N., Wass J., Turner M. R. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic // *Pract. Neurol.* 2009. Vol. 9, N 3. P. 145–156.
13. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. О метаболической обусловленности поведения человека: неврозо- и психопатоподобные реакции при обменных нарушениях // Фесенко Ю. А., Чурилов Л. П., Шигапов Д. Ю. Неврозы и стресс. СПб.: Наука и техника, 2012 (в печати).
14. Roitt I. M., Campbell P. N., Doniach D. The nature of the thyroid autoantibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goitre) // *Biochem. J.* 1958. Vol. 69. P. 248–256.
15. Doniach D., Roitt I. M., Taulor K. B. Autoimmunity phenomena in pernicious anemia // *Br. Med. J.* 1963. Vol. I. P. 313.
16. Серебряков В. Г. Аутоиммунная патология щитовидной железы при ревматоидном артрите и системной красной волчанке // *Ревматология.* 1991. № 1. С. 30–33.
17. Goh K. L., Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* 1986. Vol. 45 (7). P. 579–583.
18. Kawasaki E., Nirio A., Mayumi Y. et al. Autoantibody to glutamic acid decarboxylase in patients with autoimmune thyroid disease: relation to competitive insulin autoantibodies // *J. Autoimmun.* 1995. Vol. 8. P. 633–643.
19. Scuderi F. The association of silent thyroiditis with active systemic lupus erythematosus // *Clin. Exp. Rheum.* 1992. Vol. 10 (1). P. 67–70.
20. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Колобов А. В. (ред.) и соавт. Толковый словарь избранных медицинских терминов. Эпонимы и образные выражения. СПб.: ЭлБи-СПб., 2010. С. 141, 158–159.
21. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Новая область использования тироидных гормонов: лечение полиорганных аутоиммунных заболеваний // *Артериальн. гипертензия.* 2008. Т. 14, № 1. С. 124–125.
22. Bleuler M. *Endokrinologische Psychiatric.* Stuttgart: Georg Thieme, 1954. 498 S.
23. Добржанская А. К. Психические и нейрофизиологические нарушения при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 1973. 192 с.
24. Asher R. Muxoedematous Madness // *Brit. Med. J.* 1949. Vol. 2. P. 555–562.
25. Schiess N., Pardo C. A. Hashimoto's encephalopathy // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1142. P. 254–265.
26. Строев Ю. И., Фесенко Ю. А., Чурилов Л. П. Стрессологический подход к дефиниции неврозов, наркоманий и токсикоманий / Мнухинские чтения: Взаимодействие специалистов в области психического здоровья детей и подростков по преодолению агрессивных факторов социальной среды: конф., посв. памяти проф. С. С. Мнухина. СПб.: ООО Литография, 2011. С. 231–236.
27. Целибева Б. А. Психические нарушения при эндокринных заболеваниях / под ред. Г. В. Морозова. М.: Медицина, 1966. 206 с.

28. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Эндокринология подростков. СПб: ЭлБи-СПб, 2004. С. 119–207.
29. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения: 3-е изд., доп. и испр. СПб: ЭлБи-СПб, 2007. 756 с.
30. Kamińska A, Kamiński M, Nowaczewska M. et al. Chorea, convulsive seizures and cognitive impairment in a patient with autoimmune thyroid disease // *Neurol. Sci.* 2012, Mar 9. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.1007/s10072-012-0990-4, URL: <http://www.springerlink.com/content/m6824762183538j5/>
31. Калашишникова А. В., Муджижкова О. М., Нода М. и др. Роль аутоакоидов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11.* 2009. Вып. 4. С. 3–25.
32. Chen C., Zhou Z., Zhong M. et al. Thyroid Hormone Promotes Neuronal Differentiation of Embryonic Neural Stem Cells by Inhibiting STAT3 Signaling Through TRa1 // *Stem Cells Dev.* 2012. May 9. [Epub ahead of print. PMID: 22468949].
33. Fernández-Lamo I, Montero-Pedrazuela A., Delgado-García J.M. et al. Effects of thyroid hormone replacement on associative learning and hippocampal synaptic plasticity in adult hypothyroid rats // *Eur. J. Neurosci.* 2009. Vol. 30, N 4. P. 679–692.
34. Gilbert M. E. Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA1 of adult hippocampus following developmental hypothyroidism // *Brain Res. Dev. Brain. Res.* 2004. Vol. 148, N 1. P. 11–18.
35. Monopoli M. P., Raghnaill M. N., Loscher J. S. et al. Temporal proteomic profile of memory consolidation in the rat hippocampal dentate gyrus // *Proteomics.* 2011. Vol. 11(21). P. 4189–4201.
36. Российский Д. М. Зобная болезнь (кретинизм) / В. Д. Шервинский, Г. П. Сахаров. Основы эндокринологии. Л.: Практ. медицина, 1929. С. 540–547.
37. Paracelsus (Bombastus ab Hohenheim A. P. T.). De generative stultorum. Liber theophrasti // *Omnia opera tractatus.* Strassburg 1603. Opera. II. P. 174–182.
38. Heinrich Th. W., Graham G. Hypothyroidism Presenting as Psychosis: Myxedema madness Revisited // *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 2003. Vol. 5. P. 260.
39. Joseph G., Hannon H. Teratogen Update: Iodine Deficiency // *Commun. Teratogen Teratology.* 1997. Vol. 55. P. 389–405.
40. Ганнушкин П. Б. Клиника психопатий их статика, динамика, систематика: избр. труды. М.: Медицина, 1964. С. 116–252.
41. Эндокринно-обменная диагностика / под ред. Ив. Пенчев. София: Медицина и физкультура, 1962. С. 496–500.
42. Шерешевский Н. А. Миксэдема / В. Д. Шервинский, Г. П. Сахаров. Основы эндокринологии Л.: Практ. медицина, 1929. С. 239–252.
43. Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний (пер. с венгерск.). Будапешт: Akadémiai Kiadó, 1967. С. 475.
44. Строев Ю. И. Новый симптом гипотироза // Актуальные вопросы внутренних болезней: мат-лы итоговой конф. каф. внутр. болезней № 2, посв. 95-летию д-ра мед. наук А. А. Кедрова (под ред. проф. В. Г. Радченко). СПб: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2002. С. 115–116.
45. Строев Ю. И. Новый симптом старой болезни / Тез. Всеросс. научн.-практ. конф. «Клиническая эндокринология достижения и перспективы», посв. 80-летию со дня рожд. проф. Д. Я. Шурыгина. 17–18 апреля 2003 г., СПб. СПб.: ВМедА, 2003. С. 242–243.
46. Максимова А. В., Пинигина Ю. И., Строев Ю. И. и др. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система // *Актуальн. пробл. транспортн. мед. (Одесса).* 2011. № 2(24). С. 122–130.
47. Churilov L. P., Stroev Yu. I., Wenlong Zhao. Sanogenic vs Pathogenic Effect of Iodine on the Organism and Ageing // *Internat. conf. prevention of age-related diseases, Fudan Univ., Shanghai, China, October 28–31, 2009, Abstract book.* Shanghai: EPU Publ., 2009. P. 50–52.
48. Белкин А. И. Психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1968. 488 с.
49. Строев Ю. И., Хоанг П., Нгуен Ч. и соавт. Аутоиммунный тиреоидит и уровень кальция крови / *Гор. многопрофильн. больница: актуальн. пробл. профилактики, диагностики и лече-*

ния: Мат-лы научн.-практ. конф. (под ред. проф. Ю. Р. Ковалева). СПб.: Изд-во СПбГПМА, 1998. С. 41–42.

50. *Строев Ю. И.* Гипокальциемия — красный семафор на рельсах внутренней гармонии // 85 лет на страже здоровья: мат-лы юбил. научно-практич. конф., посвящ. 85-летию Дорожн. клинич. больницы, 24 дек. 1999. СПб., 1999. С. 129–132.

51. *Строев Ю. И., Чурилов Л. П.* Гипокальциемия и фобии в клинической картине аутоиммунного тиреоидита // Сиб. мед. ж. 2011. Т. 26. Прил. 1. С. 239–240.

52. *Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Смирнов В. В.* и соавт. Аутоиммунный тиреоидит — актуальная проблема современной эндокринологии // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2006. Вып. 2. С. 3–25.

53. *Строев Ю. И., Трухманов А. М., Чернолесский А. В.* и соавт. Неврологические и психоэмоциональные расстройства при аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Вестн. аритмол. 2003. № 31 (прил. А). С. 74.

54. *Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Utekhin V. J.* Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease // *Pathophysiology*. 2008. Vol. 15, N 3. P. 191–207.

55. *Singh R., Upadhyay G., Kumar S.* et al. Hypothyroidism alters the expression of Bcl-2 family genes to induce enhanced apoptosis in developing cerebellum // *J. Endocrinol.* 2003. Vol. 146. P. 39–46.

56. *Churilov L. P., Stroeve Yu. I., Mudzhikova O. M.* Ageing, thyroid and autoallergy: new insight into pathogenesis and treatment // *Wiener klin. Wschr.* 2009. Vol. 121, N 7–8 [Suppl. 1]. P. 70–71.

57. *Строев Ю. И., Варзин С. А., Чурилов Л. П.* Клинико-патофизиологические размышления о болевом синдроме при язвенной болезни // Медицина XXI в. Научн.-практ. ж. 2009. № 1(14). С. 46–53.

58. *Orbach H., Zandman-Goddard G., Amital H.* et al. Prolactin, Ferritin, Vitamin D, and TPA Levels in Autoimmune Diseases // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007. Vol. 1109. P. 385–400.

59. *Graves R. J.* Clinical lectures // *London Med. Surg. J.* 1835. Vol. 7. P. 516.

60. *Basedow K. A. von.* Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhohle // *Wschr. ges. Heilk.* 1840. Vol. 220. S. 197.

61. *Шерешевский Н. А.* Тиреотоксикозы. М.: Медгиз, 1962. 114 с.

62. *Боткин С. П.* Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции в 2 томах. М.: Медгиз, 1950. 182 с.

63. *Фридберг Д. И.* Неврологический анализ тиреотоксикоза. М.: Медгиз, 1961. 288 с.

64. *Исламбеков Р. К., Балтабаев М. М.* Узловой токсический зоб. Ташкент: Медицина УзССР, 1965. 177 с.

65. *Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G. P.* Stress, Visceral Obesity, and Metabolic Complications // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1083. P. 77–110.

66. *Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G. P.* Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology // *Adrenal Physiology and Diseases* / ed. by G. P. Chrousos. Ch. 8. 2004. Available from: <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal8/adrenalframe8.htm>

67. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Патофизиология. Т. 1: Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). СПб.: ЭлБи-СПб, 2008. 656 с.

68. Report of the Committee of the Clinical Society of London to investigate the subject of myxoedema // *Trans. Clin. Soc. (Lond.)*. 1888. Vol. 21. Suppl. P. 1–215.

69. *Кронин А.* Цитадель / пер. с англ. М. Абкиной. Волго-Вятск. книжн. изд-во, 1991. 336 с.

70. *Brain L., Jellinek E. H., Ball K.* Hashimoto's disease and encephalopathy // *Lancet* 1966. Vol. 2. P. 512–514.

71. *Chong J. Y., Rowland L. P., Utiger R. D.* Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. P. 164–171.

72. *Feracci E., Bertiato G., Moretto G.* Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations // *J. Neurol. Sci.* 1994. Vol. 217. P. 165–168.

73. *Mocellin R., Walterfang M., Velakoulis D.* Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management // *CNS Drugs*. 2007. Vol. 21. P. 799–811.

74. *Mallat M., Lima F. R., Gervais A.* et al. New insights into the role of thyroid hormone in the CNS: the microglial track // *Mol. Psychiatry*. 2002. Vol. 7(1). P. 7–8.

75. Noda M., Nakanishi H., Nabekura J., Akaike N. AMPA-Kainate Subtypes of Glutamate Receptor in Rat Cerebral Microglia // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20(1). P. 251–258.
76. Percy M. E., Dalton A. J., Markovic V. D. et al. Autoimmune thyroiditis associated with mild “sub-clinical” hypothyroidism in adults with Down syndrome: a comparison of patients with and without manifestations of Alzheimer disease // *Am. J. Med. Genet.* 1990. Vol. 36 (2). P. 148–54.
77. Bassett J. H., Harvey C. B., Williams G. R. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003. Dec. 31. Vol. 213(1). P. 1–11.
78. Garcia-Segura L. M., Chowen J. A., Naftolin F. Endocrine glia: roles of glial cells in the brain actions of steroid and thyroid hormones and in the regulation of hormone secretion // *Front. Neuroendocrinol.* 1996. Vol. 17, N 2. P. 180–211.
79. Losi G., Garzon G., Puia G. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones // *Neuroscience.* 2008. Vol. 151. P. 155–163.
80. Brodtmann A. Hashimoto Encephalopathy and Down Syndrome // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66(5). P. 663–666.
81. Caselli R. J. et al. Autoimmune Encephalopathy // *Mayo Clinic. Proceedings.* 2010. Vol. 85(10). P. 878–880.
82. Matsunaga A., Yoneda M. Anti-NAE autoantibodies and clinical spectrum in Hashimoto’s encephalopathy // *Rinsho Byori.* 2009. Mar. Vol. 57(3). P. 271–278. [япон.]
83. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // *Archiv f. klin. Chir. (Berlin).* 1912. Bd 97. S. 219–250.
84. Sawka A. M., Fatourechhi V., Boeve B. F., Mokri B. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996 // *Thyroid.* 2002. Vol. 12. P. 393–398.
85. Yonung Min Song, Dae Won Seo, Youngnam Chang G. MR Findings in Hashimoto Encephalopathy // *Am. J. Neuroradiol.* 2004, May. Vol. 25. P. 807–808.
86. Marshall G. A., Doyle J. J. Long-term treatment of Hashimoto’s encephalopathy // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 18. P. 14–20.
87. Arrojo M., Perez-Rodrigues M., Mota M. et al. Psychiatric Presentation of Hashimoto’s Encephalopathy // *Psychosomatic Medicine.* 2007. Vol. 69. P. 200–201.
88. Nakagawa H., Yoneda M., Fujii A. et al. Hashimoto encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2007. Vol. 78. P. 196–197.
89. Nolte K. W., Unbehauen A., Sieker H. et al. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? // *Neurol.* 2000. Vol. 54. P. 769–770.
90. Duffey P., Yee S., Reid I. N. et al. Hashimoto’s encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus // *Neurol.* 2003. Vol. 61. P. 124–1126.
91. Flanagan E. P., Caselli R. J. Autoimmune Encephalopathy // *Semin. Neurol.* 2011. Vol. 31(2). P. 144–157.
92. Иванова Г. П., Горобец Н. Л. Психологические аспекты системного подхода диагностики психических и иммунологических нарушений при диффузно-узловой форме тиреоидита Хашимото // *Ж. невр. и псих. им. С. С. Корсакова.* 2011. № 11. С. 1–16.
93. Lass P., Slawek J., Derejko M., Rubello D. Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging // *Minerva Endocrinol.* 2008. Vol. 33, N 2. P. 75–84.
94. Schoenfeld Y. To smell autoimmunity: Anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system // *J. Autoimmun.* 2007. Vol. 28. P. 165–169.
95. Янченко А. М., Даниленко О. В. О влиянии йодной нагрузки на обоняние крыс // *Фундам. наука и клин. мед. (СПбГУ),* 2012. Т. 15. С. 332–333.
96. Строев Ю. И., Фесенко Ю. А., Чурилов Л. П. К вопросу о тревожно-депрессивных расстройствах у больных метаболическим синдромом // *Мед. акад. ж. СЗО РАМН.* 2012. Спец. вып. С. 82.

Статья поступила в редакцию 7 июня 2012 г.