



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.036>



Костюкевич Е.П.✉, Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А., Ключник С.Г., Гвищ Т.Г.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Энцефалопатия Хашимото: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Костюкевич Е.П. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Рушкевич Ю.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; Лихачев С.А. – редактирование статьи; Ключник С.Г., Гвищ Т.Г. – сбор и анализ клинических данных.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие.

Подана: 16.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: kostyukevich-83@yandex.ru

Резюме

Энцефалопатия Хашимото представляет собой редкий нейроэндокринный синдром и является вариантом энцефалопатии аутоиммунной этиологии, ассоциированной с выработкой анти tireоидных антител. Заболевание может встречаться в любом возрастном периоде, средний возраст дебюта составляет 44 года, 20% случаев приходится на лиц моложе 18 лет. Женщины болеют в 4 раза чаще. Заболевание встречается редко, недостаточно изучено, отличается трудностями диагностики, динамичностью клинических симптомов и их обратимостью в ответ на иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Сложность диагностики энцефалопатии Хашимото связана с особенностями течения и полиморфизмом клинических симптомов, которые могут имитировать картину различных неврологических и психиатрических расстройств. Тем не менее своевременно установленный диагноз позволяет эффективно провести иммуносупрессивную терапию и быстро купировать симптомы заболевания, в том числе угрожающие жизни пациента. Обратимость симптоматики заболевания в ответ на терапию ГКС свидетельствует о развитии особых, скорее функциональных, чем грубых, органических нарушений в нервной системе. Назначение в адекватных дозировках ГКС позволяет быстро купировать симптомы энцефалопатии Хашимото, достичь полного регресса психоневрологических расстройств, а также обуславливает хороший долгосрочный прогноз. Авторы представили обзор литературы и собственное клиническое наблюдение энцефалопатии Хашимото у пациентки 50 лет.

Ключевые слова: энцефалопатия Хашимото, энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, патогенез, диагностика, лечение, судорожные приступы, психоневрологические расстройства

Ekaterina P. Kostyukevich✉, Julia N. Rushkevich, Sergey A. Likhachev, Svetlana G. Klyunchik, Tatiana G. Gvishch
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Hashimoto's Encephalopathy: A Literature Review and Own Clinical Observation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ekaterina P. Kostyukevich – review of publications on the topic of the article, text writing; Julia N. Rushkevich – study concept and design, editing; Sergey A. Likhachev – editing; Svetlana G. Klyunchik, Tatiana G. Gvishch – clinical data collection and analysis.

Informed consent. The patient signed an informed consent.

Submitted: 16.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: kostyukevich-83@yandex.ru

Abstract

Hashimoto's encephalopathy is a rare neuroendocrine syndrome being a variant of autoimmune encephalopathy associated with the production of antithyroid antibodies. The disease can occur in any age period, the average age of onset is 44 years, in 20% of cases it occurs in persons under 18 years of age. Women get sick 4 times more often. The disease is rare, insufficiently studied, and characterized by diagnostic difficulties, clinical symptoms dynamics, and their reversibility in response to immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids (GCS). The difficulty in diagnosing Hashimoto's encephalopathy is associated with peculiarities of its course and polymorphism of clinical symptoms, which can imitate pictures of various neurological and psychiatric disorders. Nevertheless, a timely diagnosis allows effective immunosuppressive therapy and rapid relief of symptoms, including life-threatening ones. The reversibility of disease symptoms in response to GCS therapy indicates special, rather functional, than rough, organic disorders in the nervous system. Prescribing GCS in adequate dosages allows quickly relieving Hashimoto's encephalopathy symptoms, achieving a complete regression of neuropsychiatric disorders, and also determines a good long-term prognosis. The authors presented a literature review and their own clinical observation of Hashimoto's encephalopathy in a 50-year-old female patient.

Keywords: Hashimoto's encephalopathy, encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease, pathogenesis, diagnostics, treatment, seizures epileptic, neuropsychiatric disorders

■ ВВЕДЕНИЕ

Энцефалопатия Хашимото (ЭХ) представляет собой воспалительный нейроэндокринный синдром аутоиммунной природы. ЭХ, или стероидчувствительная энцефалопатия, – заболевание, которое проявляется симптомами энцефалопатии и повышением титра анти tireоидных антител при исключении опухоли головного мозга, инсульта или инфекции центральной нервной системы [1].



Данная нозология характеризуется сочетанием неврологических и нейропсихологических феноменов, ассоциированных с высоким титром антител к тиреоидной пероксидазе и/или тиреоглобулину. В подавляющем большинстве случаев энцефалопатия чувствительна к терапии стероидами. Многообразие симптоматики, отсутствие специфических инструментальных маркеров существенно затрудняют своевременную диагностику.

Эпидемиология энцефалопатии Хашимото (ЭХ) в настоящее время остается малоизученной. Результаты исследований, приведенные в литературных источниках, малочисленны. Это обусловлено редкой встречаемостью данного заболевания. Согласно имеющимся сведениям, распространенность ЭХ составляет не менее 2,1 случая на 100 000 населения [2]. Наиболее часто заболевание встречается в возрасте 45–60 лет. Женщины болеют ЭХ в 4–5 раз чаще мужчин [2, 3]. Средний возраст дебюта составляет 44 года, 20% всех случаев приходится на лиц моложе 18 лет [4, 5].

В 1912 г. японский хирург и нейроэндокринолог Н. Hashimoto впервые описал синдром поражения щитовидной железы (ЩЖ) аутоиммунной природы, известный в настоящее время как тиреоидит Хашимото (ТХ). Аутоиммунная природа ТХ была установлена лишь в 1950-х гг., когда стали появляться сообщения о «микседематозном безумии» (микседема – генерализованный отек головного мозга (ГМ), характерный для глубокого гипотиреоза). Это были первые попытки описания психоневрологического синдрома, который уже в те годы был ассоциирован с дисфункцией ЩЖ. В 1966 г. в медицинском журнале «Ланцет» была опубликована статья английского невропатолога L.W. Brain и соавторов под названием «Болезнь Хашимото и энцефалопатия» [6]. На примере клинического случая пожилого мужчины с аутоиммунным тиреоидитом впервые проанализирован комплекс нейропсихических симптомов, сопутствующих тиреоидиту, где термин «энцефалопатия» использовался как общий, означающий наличие органического поражения ГМ. К началу 90-х гг. XX в. в научной литературе было описано несколько десятков случаев заболевания, а за данной патологией прочно закрепился термин ЭХ, по аналогии с определением термина в первой публикации в 1966 г. Однако в ряде источников можно встретить название ЭХ как «стероидчувствительная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом». До настоящего времени название указанного заболевания является предметом дискуссий, так как стероидные гормоны в лечении эффективны не у всех пациентов. Н. Hashimoto описал тиреоидит, а не энцефалопатию, также необходимо учитывать чрезвычайный полиморфизм симптоматики, присущей аутоиммунным заболеваниям, отсутствие органоспецифичности. Вероятно, наиболее точным является термин «энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ», отражающий отсутствие прямой патогенетической взаимосвязи между энцефалопатией и тиреоидитом и возможность развития заболевания при другом аутоиммунном заболевании ЩЖ (например, болезнь Грейвса) [7].

ЭХ представляет собой аутоиммунное заболевание нервной системы, характеризующееся в большинстве случаев остро/подостро развивающейся энцефалопатией, ассоциированной с повышенным продуцированием лимфоидной тканью антител (АТ) к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ) ЩЖ [3, 8].

Патогенетические механизмы ЭХ в настоящее время остаются недостаточно изученными, данные литературных источников разнятся. Предполагается, что в основе заболевания могут лежать церебральный васкулит, вызывающий периваскулярную

лимфоцитарную инфильтрацию и вазогенный отек, либо выработка ауто-АТ к специфическим АГ нервной системы. АТ откладываются в нервной ткани по типу иммунных комплексов, что нарушает целостность, функцию окружающих нейронов и приводит к развитию некроза с последующим формированием кистозно-атрофических изменений [7]. Установлено несколько АГ, которые потенциально могут быть мишенью для аутоиммунной атаки при ЭХ. В частности, к ним может относиться аминотерминальная эндолаза (NSE) [3, 9]. АГ содержится в мозговом веществе, тканях щитовидной железы и участвует в запуске аутоиммунной реакции. Активация АГ-NSE приводит к формированию иммунных комплексов, которые откладываются в нервных структурах, а также в стенках мелких мозговых сосудов, вследствие чего развиваются периваскулярные изменения.

ЭХ может возникать остро и подостро. В зависимости от течения ЭХ клинически условно делят на 2 типа: рецидивирующе-ремиттирующий и диффузный прогрессирующий. Первый вариант, или «ваккулитный» тип, проявляется возникновением острых симптомов, напоминающих инсульт, таких как гемипарез, афазия и атаксия при наличии легких когнитивных нарушений. Второй вариант – прогрессирующее течение с острым началом, дебютирует с развития деменции, судорог, галлюцинаций, психотических эпизодов или измененного сознания [10]. ЭХ рецидивирующе-ремиттирующего типа характеризуется: острым началом клиники в течение 1–5 суток, длительностью течения с короткими промежутками улучшения, которые сменяются обострениями с возникновением новых симптомов. Для диффузного прогрессирующего типа характерно: скрытое начало, постепенный прогресс психических отклонений. В большинстве случаев ЭХ имеет рецидивирующе-ремиттирующее течение.

Для ЭХ характерно многообразие клинических проявлений, имитирующих картину различных неврологических и психиатрических расстройств. Неврологическая симптоматика чаще дебютирует с тремора (84%), транзиторной афазии (73%), эпилептических пароксизмов (66%). В 12–20% случаев может развиться эпилептический статус. Психогенные расстройства (параноид, зрительные галлюцинации, поведенческие нарушения и другое) наблюдаются у 36% пациентов [2, 4, 5].

Тремор, миоклонии, экстрапиримидные нарушения, судорожные и/или эпилептические припадки могут присутствовать при обоих типах развития заболевания, но более характерны для диффузного прогрессирующего типа. Клинические проявления ЭХ во взрослом возрасте представлены генерализованными тонико-клоническими припадками (60–66% пациентов) [11]. Эпилептический статус редко встречается у взрослых пациентов с ЭХ, но описан у детей. Припадки при ЭХ зачастую носят фармакорезистентный характер [12].

Диагноз ЭХ основывается на особенностях клинической картины, течения заболевания, наличии в анамнезе индивидуальных и семейных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа и др. Общепринятые рутинные клинические и биохимические исследования при ЭХ обычно в пределах нормы.

Наиболее значимым в диагностике ЭХ является определение в крови резкого увеличения титра аутоантител (в 10–100 раз) к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и к тиреоглобулину (анти-ТГ). Согласно современным представлениям, увеличенный титр аутоантител к ТПО и ТГ является одним из убедительных маркеров ЭХ. Повышенные титры антител к щитовидной железе могут сохраняться и после лечения [13]. При ЭХ



уровень антитиреоидных антител выше, чем при неосложненном ТХ, но тяжесть болезни не коррелирует с уровнем антитиреоидных антител [21]. Исследование уровня тиреоидных гормонов не играет большой роли в диагностике ЭХ. У большинства пациентов с данным заболеванием наблюдается гипотиреоз в исходе ТХ, реже – гипертиреоз или эутиреоз [22, 23].

В диагностике ЭХ одним из информативных методов обследования является МРТ ГМ с применением техники FLAIR. Нейровизуализация (МРТ головного мозга) при ЭХ в большинстве случаев не выявляет изменений, однако у части пациентов, по данным литературы, могут обнаруживаться ишемические нарушения, демиелинизация, отек, атрофия [15–17]. Среди случаев ЭХ, сопровождающихся судорогами, сообщалось о симметричном поражении гиппокампа с очаговым отеком, а также с увеличением объема твердой мозговой оболочки [18].

ЭЭГ при ЭХ характеризуется генерализованным замедлением ритмов [19, 20]. На ЭЭГ отмечаются наличие медленных тета- и дельта-волн с трифазностью, которые замещают «быстрые» альфа-волны, разночастотная медленная активность; регистрируется дисбаланс корково-подкорковой иннервации, снижение активации коры, реже могут наблюдаться эпилептиформные комплексы.

При исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) повышение белка обнаруживается у 85% пациентов с ЭХ [10] при нормальном цитозе или незначительном плеоцитозе. У 1/3 пациентов с ЭХ обнаруживаются олигоклональные АТ, иногда в ЦСЖ определяются высокие титры АТ к ТПО и ТГ, альфа-энолазы. Антитела к нейрон-специфической альфа-энолазе (анти-ANE) были повышены у 68–83% диагностированных пациентов с ЭХ. Важно отметить, что анти-ANE-антитела не были обнаружены у пациентов с другими неврологическими заболеваниями. Это указывает на высокую специфичность для диагностики ЭХ [13, 24]. Ниже в табл. 1 приведены диагностические критерии ЭХ [8].

Дифференциальную диагностику ЭХ необходимо проводить: с другими аутоиммунными энцефалитами (АИЭ) и NMDA-рецепторным энцефалитом; изолированным

Таблица 1
Диагностические критерии энцефалопатии Хашимото
Table 1
Diagnostic criteria for Hashimoto's encephalopathy

Критерии	Исследуемый показатель
Признаки энцефалопатии	Клинические проявления: – снижение когнитивных функций; – психиатрические проявления (галлюцинации, бред, делирий); – очаговая неврологическая симптоматика (инсультоподобные эпизоды: моно- и гемипарезы, пирамидные расстройства, дистония); – фокальные или генерализованные пароксизмы (миоклонии, острые симптоматические судорожные, генерализованные тонико-клонические или парциальные эпилептические приступы)
Лабораторные исследования	Высокие титры антител к ТПО в сыворотке крови. Отсутствие структурного поражения головного мозга иной природы (по данным нейровизуализации), способного лучше объяснить клиническую картину
Ответ на патогенетическое (иммуноотропное) лечение ГКС	Полное или частичное восстановление

васкулитом ЦНС, поражением головного мозга при системных заболеваниях соединительной ткани, а также с инсультом в стратегических областях головного мозга; паранеопластическим синдромом; болезнью Крейтцфельдта – Якоба (БКЯ); эндогенными психическими заболеваниями.

Подострое развитие нервно-психических расстройств характерно для АИЭ. Эта группа заболеваний включает в себя анти-NMDA-рецепторный энцефалит и другие энцефалиты, ассоциированные с антителами к нейрональным белкам (AMPA-рецепторы, GABA_B-рецепторы, белок вольтажзависимых калиевых каналов и др.). АИЭ могут быть паранеопластическими и идиопатическими. В диагностике аутоиммунных энцефалопатий важная роль принадлежит определению антинейрональных антител в сыворотке крови [1]. Паранеопластический генез заболевания исключается на основании: нормального уровня онкомаркеров (CA125, CA15-3, CA19-9, РЭА, АФП), отсутствия в сыворотке крови антинейрональных АТ (к антигенам Hu (ANNA1), Yo-1 (PCA1), CV2, MA2, Ri (ANNA2), амфифизин), отсутствия данных в пользу опухолевого процесса при проведении визуализационных исследований. Быстрое развитие когнитивно-поведенческих расстройств, атактического синдрома наблюдается при прионных заболеваниях, в частности при болезни БКЯ. При ЭХ обращает на себя внимание частое флуктуирующее течение заболевания, ЭХ с эпизодами спонтанной стабилизации, что не характерно для БКЯ. Прогрессирование БКЯ происходит быстрее (летальный исход наступает в течение 1 года), также отмечается положительная проба на белок 14-3-3 (белок мозговой ткани) в СМЖ.

Круг дифференциальной диагностики ЭХ также включает инфекции ЦНС, воспалительные заболевания, такие как системная красная волчанка и первичный церебральный васкулит, паранеопластический лимбический энцефалит, опухоли и инсульт [25, 26]. Наличие очаговой неврологической симптоматики, судорожные приступы помогают исключить психические заболевания, в частности шизофрению. Для шизофрении типично в клинике наличие вялости, бреда и определяемое им поведение (психомоторное возбуждение и/или депрессия). Отсутствие изменений в общеклинических анализах крови и мочи позволяет исключить метаболическую природу энцефалопатии на фоне гипотиреоза.

Препаратами первой линии при ЭХ являются глюкокортикостероиды (ГКС). В частности, назначается преднизолон в дозе 1–2 мг/кг. Имеются данные об эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг/сут в течение 3–5 дней [27] с последующим переходом на прием таблетированных форм преднизолона *per os* в дозе 1–2 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы препарата. Длительность лечения и темпы отмены препарата определяются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания [3, 9, 27]. Приблизительно в 50% случаев наблюдается полный клинический ответ на кортикостероидную терапию с регрессом неврологического дефицита [1, 24]. У 40% пациентов наступает полная ремиссия после первого курса терапии ГКС [28]. Раннее начало терапии ассоциировано с лучшим прогнозом заболевания [24, 28, 29].

Резистентность к ГКС, развитие рецидивов на фоне их приема обычно требуют назначения других иммуносупрессивных препаратов, в частности азатиоприна, циклофосфида, метотрексата [30–32]. В случае непереносимости ГКС и иммуносупрессантов возможно использование внутривенного иммуноглобулина человека нормального [33]. Плазмаферез снижает уровень антифосфолипидных антител,



но, вероятно, не оказывает клинического эффекта [34]. Описаны случаи использования при ЭХ противосудорожного препарата леветирацетам с положительным результатом [36]. Леветирацетам – относительно новый антиконвульсант, также обладающий и противовоспалительными свойствами [35].

Одновременно с терапией стероидами применяется иммуносупрессорная терапия (азатиоприн, метотрексат), а также терапия иммуноглобулином. При внутривенном введении иммуноглобулины снижают иммунный ответ. Дополнительно применяют сорбенты, плазмаферез, которые удаляют токсические метаболиты, препятствуют увеличению титра аутоантител, элиминируя белки из сыворотки крови. При нарушении функции щитовидной железы назначается заместительная гормональная терапия либо тиреостатики. В лечении ЭХ используется симптоматическая терапия: антидепрессанты, антипсихотические средства, препараты, улучшающие микроциркуляцию, нейропротекторы и антиконвульсанты. Для купирования судорожного синдрома при ЭХ препаратом выбора является леветирацетам. Было показано, что этот препарат имеет противовоспалительный эффект в исследованиях *in vivo* [1, 35, 36].

Таблица 2

Клинико-диагностические характеристики и тактика лечения ЭХ

Table 2

Clinical diagnostic characteristics and treatment tactic in Hashimoto's encephalopathy

Клинические проявления	Диагностика	Лечение
1. Снижение когнитивных функций: – деменция; – слабоумие. 2. Психиатрические проявления: – бред; – галлюцинации; – делирий. 3. Очаговая неврологическая симптоматика: – инсультоподобные эпизоды: моно- и гемипарезы, пирамидные расстройства; – дистония. 4. Судорожные пароксизмы с (без) нарушением сознания: – миоклонии; – острые симптоматические судорожные приступы (парциальные, генерализованные тонико-клонические)	1. Особенности клинической картины, течения заболевания. 2. Высокие титры антител к ТПО в сыворотке крови. 3. Клинические и биохимические исследования в пределах нормы. 4. Данные нейровизуализации (МРТ ГМ, FLAIR): – изменения (атрофические, кистозно-глиозные, очаговые/корковые, воспалительные); – зоны лейкоареоза. 5. Данные ЭЭГ: – медленные тета- и дельта-волны; – разночастотная медленная активность; – снижение активации коры; – эпилептиформные комплексы. 6. Исследование ЦСЖ: – умеренное повышение уровня белка; – нормальный цитоз или незначительный плеоцитоз; – олигоклональные АТ; – высокие титры АТ к ТПО и ТГ, альфа-энолазы	1. Патогенетическая терапия / ступенчатая терапия ГКС: – метилпреднизолон 500 мг, 1000 мг в/в №7, далее преднизолон курсом до 4 месяцев. 2. Иммуносупрессорная терапия: – азатиоприн; – метотрексат; – циклофосамид; – тиреостатики. 3. Иммуноглобулины. 4. Симптоматическая терапия: – антидепрессанты; – антипсихотические; – антиконвульсанты; – нейропротекторы; – сорбенты, плазмаферез. 5. Заместительная гормональная терапия

Прогноз ЭХ во многом зависит от времени постановки правильного диагноза и своевременности назначения специфического лечения, поскольку в большинстве случаев отмечается выраженный положительный эффект от назначения адекватных доз ГКС.

■ ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка Ш., 1969 г. р., обратилась к неврологу в августе 2019 г., когда начали беспокоить головные боли диффузного характера, снижение памяти на фоне подъема артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Из представленной медицинской документации известно, что в сентябре 2019 г. впервые развился судорожный приступ с потерей сознания, падением, пеной у рта. Через 2 месяца судорожный приступ повторился, далее приступы участились до 1 раза в неделю. Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение по месту жительства. В стационаре проведено обследование: МРТ головного мозга: данных за объемный процесс не выявлено. УЗИ ЩЖ: признаки аутоиммунного тиреоидита. Гормоны ЩЖ: ТТГ – 10,4 (0,23–3,4), АТ к ТПО – более 600 (>30,0). Консультирована эндокринологом, терапевтом. Установлен диагноз: энцефалопатия Хашимото. Судорожный синдром. Цереб्रोкардиальный синдром, АГ 3-й ст., риск 4. Бронхиальная астма, смешанная форма, неконтролируемая. Проведено лечение: раствор Солу-Медрол, таблетки медрол курсом, плазмаферез №3, таблетки левотироксин, таблетки карбамазепин. Выписана из отделения с улучшением. Со слов родственников, после выписки из стационара получала лечение: карбамазепин 400 мг/сут, левотироксин 100 мг/сут.

Несмотря на проводимое лечение в январе 2020 г. судороги возобновились, приступы стали склонными к серийному течению, была заторможена, неадекватна, отмечались галлюцинации. Госпитализирована в АРО, далее переведена в неврологическое отделение по месту жительства. В течение последующих 2 недель присоединились тремор конечностей, тревога. Прогрессирование симптоматики, появление серий судорожных приступов, наличие галлюциноза в анамнезе послужили поводом для направления пациентки в РНПЦ неврологии и нейрохирургии (далее – Центр).

В январе 2020 г. консультирована в Республиканском центре пароксизмальных состояний, расположенном на базе Центра. В связи с прогрессированием симптоматики и неэффективностью проводимого лечения пациентка Ш. госпитализирована в реанимационное отделение, далее переведена в неврологическое отделение Центра. При поступлении жалоб самостоятельно не предъявляла, анамнез заболевания самостоятельно не уточняла, при осмотре обращали на себя внимание сонливость, дезориентация в месте, времени, команды не выполняла, сохранялась ориентация в собственной личности (собственное имя называла). Анамнез установлен из имеющейся медицинской документации. Объективный статус: рост 168 см, вес 98 кг, ИМТ 35. Общее состояние средней степени тяжести. Температура тела 35,7 град. Кожные покровы, видимые слизистые без изменений. Аускультативно дыхание проводится с обеих сторон. Хрипов нет. ЧД 17 вдохов в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 120/70 мм рт. ст. ЧСС 88 уд./мин. Живот мягкий, доступен пальпации. Диурез в норме. Следов прикусов языка не обнаружено. В неврологическом статусе: пациентка дезориентирована во времени и месте, сонлива, периодически возбуждена – пытается куда-то уйти, высказывает бредовые идеи преследования. Черепные нервы: зрачки равновелики, движения глазных яблок в полном объеме,



нистагма нет, лицо симметрично. Мышечный тонус достоверно проверить невозможно. При осмотре наблюдается мелкоразмашистый тремор в правой кисти. Нарушений чувствительности не выявлено. Сухожильно-периостальные рефлексy: с верхних и нижних конечностей D=S, оживлены. Патологических и менингеальных знаков нет. За время госпитализации проведено обследование: коагулограмма, общий анализ крови, общий анализ мочи – без отклонения от нормы. Следует отметить транзиторное повышение показателей печеночных трансаминаз в биохимическом анализе крови (БАК): ГГТ до 308 Е/л (норма до 38 Е/л), АЛТ до 114 Е/л (норма до 35).

Гормоны щитовидной железы (06.02.2020): ТТГ 5,3 мкМЕ/мл (0,23–3,4), Т4св 8,3 пмоль/л (10–23,3), АТПО >500 Е/мл (>30,0), паратгормон 29,9 пг/мл (10,4–66,5).

Анализ крови на Лайм-боррелиоз: IgM – отрицательно, IgG – отрицательно.

Анализ спинномозговой жидкости (31.01.2020): бесцветная, прозрачная, общ. белок 1,0 г/л, глюкоза 3,12, цитоз 40/33, лимфоциты 39, моноциты 1. Ликвор на вирусы: ДНК ВПГ1, 2, ЦМВ, ВЭБ, РНК энтеровируса – не обнаружены.

УЗИ ЩЖ: расположение ЩЖ, форма: обычное. Контуры: четкие, неровные. Размеры долей: правой (передне-задний – 17 мм, поперечный – 15,8 мм, продольный – 30,9 мм, объем – 4,3 см³, общий объем – 21,7 см³), левой (передне-задний – 30,8 мм, поперечный – 20,1 мм, продольный – 53,7 мм, объем – 17,4 см³), общий объем ЩЖ – 21,7 см³, передне-задний размер перешейка – 3,4 мм. Эхогенность неравномерно снижена. В левой доле гипоехогенное образование с четкими ровными контурами с кальцинатами по контуру размером 12×14 мм, аналогичное образование по переднему контуру – 11×12 мм, оба с периферическим типом кровотока, и несколько более мелких подобных образований размером до 8 мм. У нижнего полюса правой доли по заднему контуру визуализируется изоэхогенное образование с четкими ровными контурами размерами 9,5×6,5 мм. Васкуляризация: обычная. Ячеистость: крупная. Капсула железы: сохранена. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: узловой зоб с признаками тиреоидита. TIRADS 4A. Гиперплазия правой паращитовидной железы?

УЗИ органов брюшной полости, УЗИ сосудов нижних конечностей: патологии не выявлено.

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный. ЧСС 85 уд./мин. S-тип ЭКГ.

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием (06.02.2020): без диагностически значимых изменений.

ЭЭГ (30.01.2020): регистрируются грубые общемозговые изменения в виде диффузного замедления корковой ритмики; доминирование патологической дельта-активности и регистрация медленных комплексов «острая-медленная волна» в лобных отведениях с акцентом справа, Fp2-F4-F8.

На рис. 1 представлена запись электроэнцефалографии пациентки Ш. в первые дни госпитализации в Центр (30.01.2020).

На ЭЭГ от 30.01.2020 диффузное замедление корковой ритмики с доминированием патологической дельта-активности.

Осмотрена терапевтом, диагноз: артериальная гипертензия 2-й ст., риск 3. Н1. Бронхиальная астма, смешанная форма. ДН0.

Осмотрена эндокринологом, диагноз: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз.

Осмотрена врачом-эпилептологом, диагноз: ЭХ с выраженными когнитивно-поведенческими нарушениями, судорожным синдромом в виде генерализованных моторных приступов.

Осмотрена врачом-психиатром: ЭХ с когнитивными нарушениями, судорожным синдромом, органическим делирием от 01.2020 F07.8.

Осмотрена окулистом, диагноз: развитой отек ДЗН обоих глаз, стадия регресса. Геморрагическая ретинопатия обоих глаз. Гиперметропия слабой степени обоих глаз.

С учетом жалоб, анамнеза заболевания и данных инструментальных исследований был выставлен диагноз: энцефалопатия Хашимото с когнитивными нарушениями, судорожным синдромом в виде генерализованных моторных приступов (25.09.2019, 01.20.2019, 10.10.2019, 07.11.2019, 20.12.2019, 16.01.2020, 25.01.2020), галлюцинозом от 25.01.2020. Органический делирий от 31.01.2020, купирован 03.02.2020.

В отделении пациентке проведена комплексная консервативная терапия: пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон 1000 мг №7), нейрометаболическая терапия, заместительная терапия: левотироксин по 125 мг/сут, противосудорожная терапия: левитирацетам по 1500 мг/сут, симптоматическое лечение (раствор диазепам, таблетки клоназепам, лозартан, амлодипин, индапамид).

На фоне проводимой терапии пациентка отмечала улучшение общего состояния. Ближе к выписке из отделения состояние пациентки улучшилось: снизилась интенсивность головной боли, приступы судорог не повторялись. Общее состояние удовлетворительное. В неврологическом статусе: без очаговой симптоматики. Пациентка в ясном сознании, ориентирована верно, адекватна, фон настроения ровный. Сухожильно-периостальные рефлексы: без четкой разницы сторон, средней живости. Патологических знаков нет. Нарушений чувствительности не выявлено. Тремора конечностей не наблюдалось. Координаторные пробы выполнялись удовлетворительно. После выписки из неврологического отделения пациентке были даны рекомендации: продолжить прием метилпреднизолона 72 мг/сут с последующей постепенной отменой; продолжить принимать: таб. леветирацетам 1500 мг/сут, таб. левотироксин 125 мкг/сут под наблюдением эндокринолога по месту жительства, контроль

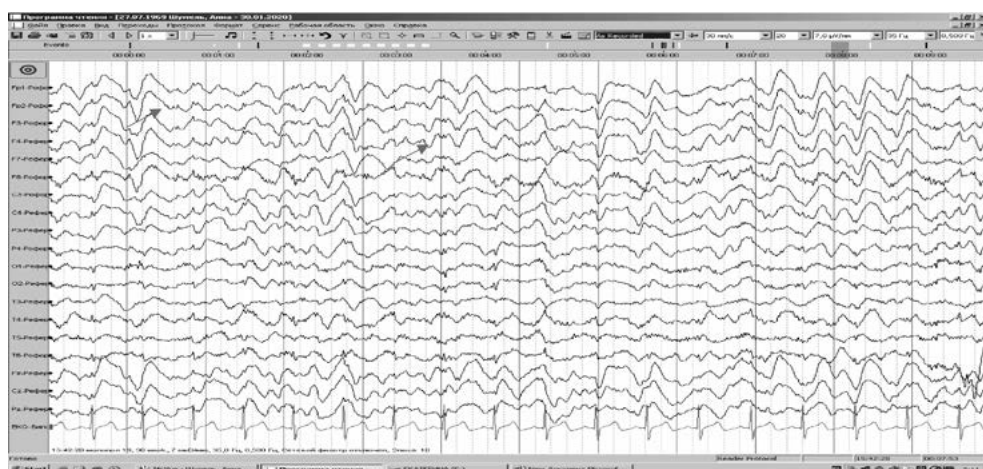


Рис. 1. Электроэнцефалография пациентки Ш. при поступлении в стационар
Fig. 1. Electroencephalography of patient Sh. on inpatient admission

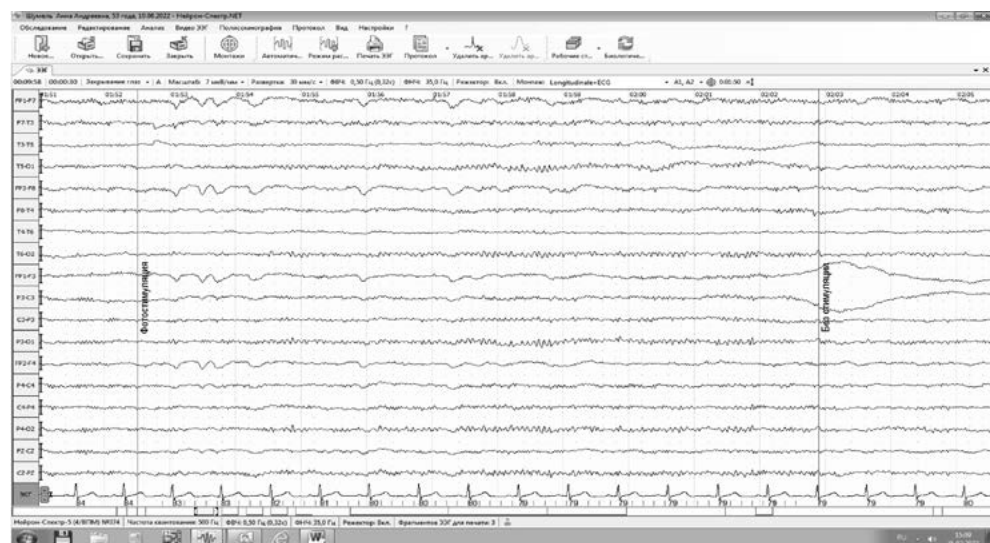


уровня гормонов щитовидной железы, АТ к ПО; антигипертензивная терапия постоянно под контролем АД и ЧСС; повторная консультация невролога в Центре через 1,5–2 месяца.

Пациентка Ш. в последующий период (2020) находилась под наблюдением в консультативно-поликлиническом отделении Центра. При каждом посещении Центра выполнялся неврологический осмотр, анализ контрольного исследования крови на уровень гормонов ЩЖ, ЭЭГ в динамике. Во время осмотра в неврологическом статусе без отрицательной динамики, на контрольных ЭЭГ патологической активности не зарегистрировано. Далее на рис. 2 представлена ЭЭГ пациентки Ш. после проведенного патогенетического лечения. Результаты динамического наблюдения даны в табл. 3.

Таблица 3
Динамика клинико-лабораторных и нейрофизиологических данных на фоне проводимого лечения
Table 3
Dynamics of clinical and laboratory, and neurophysiological data against the background of ongoing treatment

Обращение в Центр	Показатели гормонов ЩЖ в сыворотке крови	Данные ЭЭГ	Лечение
Январь – февраль 2020 г. – период госпитализации	ТТГ 5,3 мкМЕ/мл, Т4св 8,3 пмоль/л, АТПО > 500 Е/мл	Грубые общемозговые изменения в виде диффузного замедления корковой ритмики; доминирование патологической дельта-активности и регистрация медленных комплексов «острая-медленная волна» в лобных отведениях с акцентом справа, Fp2-F4-F8	– ГКС (метилпреднизолон 1000 мг №7); – противосудорожные: диазепам; клоназепам; левотироксин 125 мг/сут; леветирацетам 1500 мг/сут
Апрель 2020 г.	ТТГ 5,6 мкМЕ/мл, Т4св 12,08 пмоль/л, АТПО > 500 Е/мл	Выраженные диффузные изменения в виде дезорганизации и десинхронизации коркового ритма за счет усиления активирующего влияния неспецифических срединных структур. Патологической активности не регистрируется	– ГКС (медрол в табл. 16 мг); – левотироксин 125 мг/сут; – леветирацетам 1500 мг/сут
Июль 2020 г.	ТТГ 3,6 мкМЕ/мл, Т4св 12,3 пмоль/л, АТПО > 500 Е/мл (600)	Умеренно выраженные диффузные изменения в виде дезорганизации и десинхронизации коркового ритма за счет усиления активирующего влияния неспецифических срединных структур (десинхронный тип ЭЭГ). Патологической активности не регистрируется	– левотироксин 125 мг/сут; – леветирацетам 1000 мг/сут
Октябрь 2020 г.	ТТГ 3,46 мкМЕ/мл, Т4св 13,1 пмоль/л, АТПО > 500 Е/мл	Умеренно выраженные диффузные изменения в виде дезорганизации и десинхронизации коркового ритма за счет усиления активирующего влияния неспецифических срединных структур (десинхронный тип ЭЭГ). Патологической активности не регистрируется	– левотироксин 125 мг/сут; – леветирацетам 1000 мг/сут





Таким образом, несмотря на верно установленный диагноз ЭХ при первичном обращении по месту жительства и своевременно проведенное патогенетическое лечение (ГКС) с одновременным применением заместительной и противосудорожной терапии, это не позволило эффективно компенсировать состояние пациентки. При последующих обострениях проводилась коррекция комплексной терапии, имелся ответ на иммуносупрессивную терапию стероидами, что повлияло на обратимость психоневрологической симптоматики. Данный клинический пример ЭХ свидетельствует о развитии особых, скорее функциональных, чем грубых, органических повреждений нервной системы.

Приведенное наблюдение демонстрирует, что своевременно установленный диагноз позволяет эффективно провести патогенетическую терапию и достичь полного регресса психоневрологических расстройств. Ранняя диагностика и распознавание этой редкой патологии очень важны, так как своевременное назначение в адекватных дозировках ГКС позволяет быстро купировать симптомы ЭХ, в том числе угрожаемые жизни, а также обуславливает хороший долгосрочный прогноз.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou J.Y., Xu B., Lopes J., Blamoun J., Li L. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;135(3):285–290. doi:10.1111/ane.12618
2. Ferracci F., Bertiato G., Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J. Neurol. Sci.* 2004;217:165–8.
3. Sadan O., Seyman E., Ash EL et al. Adult-onset temporal lobe epilepsy, cognitive decline, multi-antiepileptic drug hypersensitivity, and Hashimoto's encephalopathy: two case studies. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:132–5. doi: 10.1016/j.ebcr.2013.07.004. eCollection 2013
4. Castillo P.R., Boeve B.F., Caselli J.R. et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with thyroid autoimmunity: clinical and laboratory findings. *Neurol.* 2002;58:248.
5. Chong J.Y., Rowland L.P., Utiger R.D. Hashimoto's encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60:164–171.
6. Marshall G.A., Doyle J.J. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006;18:14–20.
7. Bakulin I., Adarcheva L., Askarova L. Difficulties in diagnosis Hashimoto encephalopathy. *Journal of nervous diseases*. 2015;1:32. (in Russian)
8. Kutlubayev M.A., Gekhtman O.V., Zakirova E.N. Hashimoto's encephalopathy (a brief review of literature and a clinical case). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):79–83. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-79-83. (in Russian)
9. Kirshner H.S. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2014;14:476.
10. Carbone A., Amenduni T., Bruno R. Hashimoto's encephalopathy (HE): an under diagnosed autoimmune-mediated encephalopathy. *Endocrine*. 2015;54(2):572–573.
11. Nagano M., Kobayashi K., Yamada-Otani M., Kuzuya A., Matsumoto R., Oita J., Takahashi R. Hashimoto's Encephalopathy Presenting with Smoldering Limbic Encephalitis. *Internal Medicine*. 2019;58(8):1167–1172. doi:10.2169/internalmedicine.1289-18
12. Ercoli T., Defazio G., Muroli A. Status epilepticus in Hashimoto's encephalopathy. *Seizure*. 2019;70:1–5. doi: 10.1016/j.seizure.2019.06.020
13. Chaudhuri A., Behan P.O. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem*. 2003;10:1945–1953.
14. Olmez I., Moses H., Siram S., Kirshner H., Lagrange A.H., Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2013;331:67–71.
15. Tamagno G., Celik Y., Simo R. et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurol.* 2010 Apr 28;10:27. doi: 10.1186/1471-2377-10-27
16. Chen N., Qin W., Wei C., et al. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. *J Neurol Sci.* 2011 Jan 15;300(1–2):169–72. doi: 10.1016/j.jns.2010. 09.019. Epub 2010 Oct 12
17. Tang Y., Xing Y., Lin M.T. et al. Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. *BMC Neurol.* 2012 Jul 24;12:60. doi: 10.1186/ 1471-2377-12-60
18. Hussein A., Algahtani M.D., Anmar N., Fatani M.D., Bader H., Shirah M.S., Raghad H., Algahtani M.S. Hashimoto's Encephalopathy Presenting with Progressive Cerebellar Ataxia. *FRPC. MMed.* 2019;24(4):315–319. doi: 10.17712 / nsj.2019.4.20190016
19. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003 Jan;114(1):32–7.
20. Fatourech V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;19(1):53–66.
21. Lee S.W., Donlon S., Caplan J.P. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics*. 2011 Mar – Apr;52(2):99–108. doi: 10.1016/j.psych.2010.12.010
22. Schiess N., Pardo C.A. Hashimoto's encephalopathy. *Ann NY Acad Sci.* 2008 Oct; 1142:254–65. doi: 10.1196/annals.1444.018
23. Alink J., De Vries T.W. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2008 Apr;97(4):451–3. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00686.x. Epub 2008 Feb 27

24. Fujii A., Yoneda M., Ito T. et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J. Neuroimmunol.* 2005;162:130–136.
25. Alenikova O.A., Kulikova S.L., Likhachev S.A. Hashimoto's Encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2013;(6):22–6. (In Russian)
26. Gomez-Bernal G.J., Reboreda A., Romero F. et al. A case of Hashimoto's encephalopathy manifesting as psychosis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(4):318–9.
27. Onesti E., Koudriavtseva T., Galie E. et al. A possible case of Hashimoto's encephalopathy after surgery and radiometabolic therapy for thyroid carcinoma. *Neural Sci.* 2013 Aug; 34(8):1489–91. doi: 10.1007/s10072-012-1234-3. Epub 2012 Nov 17
28. Pinedo-Torres I., Paz-Ibarra J.L. Conocimientos actuales en encefalopatía de Hashimoto: revisin de la literature. *Medwave.* 2018;18(6):e7298.
29. Sadan O., Seyman E., Ash E.L., Kipervasser S., Neufeld M.Y. Adultonset temporal lobe epilepsy, cognitive decline, multi-antiepileptic drug hypersensitivity, and Hashimoto's encephalopathy: two case studies. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:132–135.
30. Mamoudjy N., Korff C., Maurey H., et al. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 May;17(3):280–7. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.11.003. Epub 2012 Dec 4
31. Marshall G.A., Doyle J.J. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006 Winter;18(1):14–20.
32. Mijajlovic M., Mirkovic M., Dackovic J. et al. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci.* 2010 Jan 15; 288(1–2):194–6. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.030. Epub 2009 Oct
33. Jacob S., Rajabally Y.A. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Mar;76(3):455–6.
34. Cook M.K., Malkin M., Karafin M.S. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: a case report and review of the literature. *J Clin Apher.* 2015 Jun;30(3):188–92. doi: 10.1002/jca.21353. Epub 2014 Aug 12
35. Zhou J.Y., Xu B., Lopes J. et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand.* 2017 Mar;135(3):285–290. doi: 10.1111/ane.12618. Epub 2016 Jun 20
36. Wong L.C., Freeburg J.D., Montouris G.D., Hohler A.D. Two patients with Hashimoto's encephalopathy and uncontrolled diabetes successfully treated with levetiracetam. *J Neurol Sci.* 2016 Jul 15; 366:251–252. doi: 10.1016/j.jns.2016.04.052. Epub 2016 Apr 30