

Нейросаркоидоз

М.Ю. Максимова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Ключевые слова: нейросаркоидоз, нервная система, головной мозг.

В клинической неврологии существует целый ряд заболеваний, которые не нашли достаточного освещения как в отечественной, так и зарубежной неврологической литературе в силу того, что хорошо известны лишь ограниченному кругу специалистов и прежде всего фтизиатрам. При этом распознавание и прижизненная диагностика их связаны со значительными трудностями. Многообразие клинических проявлений, отсутствие специальных лабораторных и инструментальных методов диагностики, в том числе неинвазивных, ограничивают возможности правильной прижизненной оценки нозологической принадлежности таких заболеваний и являются объективными причинами трудности их диагностики. Одно из таких заболеваний – саркоидоз с поражением нервной системы, или нейросаркоидоз.

Впервые он был описан Дж. Хатчинсоном в 1869 г. Описания морфологических изменений органов опубликованы Тенесоном в 1892 г. и Беком в 1899 г.

Состоявшийся в Нью-Йорке в 1975 г. VII Международный конгресс по саркоидозу определил его как системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии (Sadio R., 1980). В настоящее время саркоидоз рассматривается как хроническая болезнь неясной этиологии, характеризующаяся поражением лимфатической системы, внутренних органов и кожи с образованием специфических гранулем. Заболевание известно также под названиями: болезнь Бека, болезнь Бенъе–Бека–Шауманна, доброкачественный гранулематоз, первичный хронический гранулематоз, доброкачественный лимфогранулематоз, хронический эпителиоидно-клеточный ретикулоэндотелиоз, хронический эпителиоидно-клеточный гранулематоз, доброкачественный лимфогранулематоз Шауманна.

Частота саркоидоза составляет от 1 до 40 на 100 тыс. населения (Geraint J.D., 1984; Hosoda Y., Sasagawa S., Yasuda N., 2002; Hosoda Y., Sasagawa S., Yamaguchi T., 2004). В скандинавских странах заболеваемость саркоидозом достигает 64 больных на 100 тыс. человек, в США – 11–40 человек на 100 тыс. (Djurić V. et al., 1980). Заболеваемость саркоидозом в России, по данным С.Е. Борисова (1995), – 0,2–3,2 на 100 тыс. населения, достигая в северо-западных регионах 10–20 на 100 тыс. Заболевание имеет ярко выраженное хроническое течение (нередко более 20–30 лет). Возможно поражение любого органа, но чаще всего поражаются легкие, лимфоузлы (ЛУ), селезенка, печень, реже – глаза, кожа и костный мозг (Werner W., 1970).

Нервная система, по данным многих авторов, «вовлекается» в общую картину заболевания значительно реже,

чем другие органы и системы, и ее поражение протекает тяжело практически во всех случаях (Schlegel U., 1987), однако поражение головного и спинного мозга, а также периферической нервной системы, при саркоидозе в настоящее время не является казуистикой (Уварова О.А., Земскова З.С., Гедьмин Л.Е., 1982). Двигательные нарушения и речевые расстройства, симптоматическая эпилепсия, мозжечковые и экстрапирамидные расстройства, нарушения функций черепных и спинномозговых нервов, острые маниакально и депрессивно окрашенные вспышки возбуждения – все эти проявления встречаются в клинике нейросаркоидоза.

Многоформность, отсутствие унифицированных диагностических критериев и в клинической картине, и в лабораторных показателях нередко усложняют диагностику нейросаркоидоза, не говоря уже о том, что роль саркоидоза в возникновении различных неврологических нарушений часто недооценивается. Саркоидоз интраторакальных лимфатических узлов и легких в большинстве случаев имеет настолько характерную клиническую картину, что диагноз его вряд ли может вызывать особые затруднения. В противоположность этому клинические проявления при нейросаркоидозе обычно носят разнообразный характер, отличаются динамичностью симптомов и зависят в значительной мере от величины и локализации скоплений саркоидозных гранулем.

Решающим в диагностике нейросаркоидоза считается указание в анамнезе больного на саркоидоз, диагностированный с помощью инцизионной или пункционной биопсии. Многолетние наблюдения убеждают нас в том, что различная степень нарушений функций нервной системы, как правило, сочетается с поражением органов дыхания. В большинстве случаев интенсивность неврологических нарушений соответствует тяжести саркоидоза интраторакальных лимфатических узлов и легких. Однако это соответствие не является общей закономерностью. Не так редко в клинической картине саркоидоза доминируют неврологические нарушения, тогда как изменения в интраторакальных лимфатических узлах и легких какой-то период протекают субклинически. Наблюдается и обратная закономерность, когда нарастающие признаки саркоидоза органов дыхания развиваются при уменьшении неврологических нарушений. Крайне редко саркоидоз дебютирует поражением нервной системы, чаще неврологические нарушения являются завершающим этапом в уже развернутой картине заболевания. Однако при диагностике заболевания головного или спинного мозга нельзя забывать и о саркоидозе, клинические проявления которого прошли незамеченными или недостаточно оцененными. Иногда неврологические симптомы могут проявиться как эпизод за несколько месяцев и даже лет до развертывания полной картины саркоидоза, они могут «звучать» и

обратить на себя внимание в начале заболевания, открывая первую страницу его клинической истории.

Саркоидоз головного мозга и его оболочек

Саркоидоз головного мозга и его оболочек диагностируется в большинстве тогда, когда заболевание приняло уже тяжелое течение и в ряде случаев оказалось некурабельным. Нередко он выявляется неожиданно для лечащего врача при биопсии мозга или аутопсии. Даже проанализировав клиническое течение и данные различных методов обследования больных в десятках случаев, трудно составить себе хотя бы некоторое представление о том многообразии симптоматологии, каким обладает саркоидоз головного мозга. При этом следует отметить, что помимо симптоматики, связанной с локализацией гранул в ткани мозга, возникают и симптомы, обусловленные расстройствами кровообращения, циркуляции цереброспинальной жидкости, которые могут стать доминирующими в клиническом течении саркоидоза, не только задавая тон этому течению, но и проявляясь *per se* (Nowak D.A., Widenka D.C., 2001).

Наиболее подробное описание церебральной формы нейросаркоидоза сделано в основном на материале аутопсий (Коломейцева И.П., Несветов А.М., 1969; Клецкий С.К., Фурсевич Е.М., 1979; Калинин Г.А., Добин В.Л., Володин В.П., 1990; Vesely D.L., 1989; Winkler G.F., 1990), и лишь в немногочисленных случаях эта форма была диагностирована с помощью биопсии мозга (Моргунов В.А., Кистенев Б.А., Максимова М.Ю., 1995; Robert F., 1962; Douglas A.C., Maloney A.F.J., 1973; Powers W.J., Miller E.M., 1981; Trombly I.K., Mirra S.S., Miles M.L., 1981; Gerhard L., Hugo H.N., Kryne-Kubat B., 1989; Krumholz A., Hern B.J., Stern E.G., 1991) или микроскопическом исследовании операционного материала.

В случае, описанном F. Robert (1962), саркоидоз головного мозга протекал с симптомами опухоли мозга. У больной 36 лет была заподозрена опухоль головного мозга. При обследовании у нее обнаружилось также увеличение интраорбитальных лимфатических узлов. При аспирационной биопсии ткани мозга вблизи правого бокового желудочка мозга были выявлены два капилляра, окруженные лимфоцитами. При повторной биопсии были обнаружены несколько окруженных лимфоцитами саркоидозных гранул во фрагментах сосудистого сплетения бокового желудочка. Через 2 месяца наступил летальный исход при явлениях некурабельной прогрессирующей гипертермии. При аутопсии и микроскопическом исследовании определены множественные саркоидозные гранулы в межочном мозге вблизи третьего желудочка и его сосудистом сплетении, над левым боковым желудочком, в мозолистом теле и прозрачной перегородке, вокруг одной из вен вблизи бокового желудочка мозга и в стенке этой вены, а также в лептоменинге мозжечка.

В ряде случаев саркоидоз головного мозга был диагностирован только при микроскопическом исследовании операционного материала – удаленного опухолевидного образования. Так, в одной из публикаций (Corriggs R.C., Markesbery W.R., Condemi J.J., 1973) речь идет о 18-летнем больном с правосторонним гемипарезом и афазией, которому была проведена темпоральная краниотомия. Удалена «твердая белая ткань, похожая на опухоль». При микроскопическом исследовании удаленно-

го материала обнаружены многочисленные саркоидозные гранулы, локализующиеся в коре, белом веществе и лептоменинге. Некоторые гранулы были склерозированы. Вокруг них отмечалась пролиферация и гипертрофия астроцитов, лимфоцитарные периваскулярные инфильтраты, пролиферация эндотелиоцитов в сосудах, в стенках некоторых из них локализовались гранулы. Еще в одной публикации (Douglas A.C., Maloney A.F.J., 1973) сообщается о больном 38 лет с диагностированным с помощью исследования операционного материала саркоидозе головного мозга с локализацией гранул в височной и лобной долях. В другом сообщении (Brooks M.L., Wang A.-M., Black P.M., Naikal N., 1989) оперативным путем было удалено субдуральное скопление саркоидозных гранул.

Особенно сложны для диагностики в неврологической клинике случаи с прогрессирующим псевдотуморозным течением заболевания.

В литературе описана псевдотуморозная форма церебрального саркоидоза, наблюдавшаяся у больных с клинически диагностированным саркоидозом лимфатических узлов, причем саркоидоз головного мозга был диагностирован только при микроскопическом исследовании опухолевидного образования, удаленного на операции. В качестве примера приводим следующий случай, описанный J.S. Popper, W.G. Bingham и F.S. Armstrong (1960). У больного 23 лет с респираторными симптомами на рентгенограммах обнаружено увеличение лимфатических узлов в области ворот легких и вблизи трахеи, что дало основание для постановки диагноза «саркоидоз». Через некоторое время у больного появилась неврологическая симптоматика. При вентрикулографии в области четвертого желудочка выявлена «неопределенная масса». При субокципитальной краниотомии эта опухолевидная масса, локализующаяся в области нижней части червя мозжечка, была удалена. При микроскопическом исследовании обнаружены множественные саркоидозные гранулы с фокальными кальцификатами, локализующиеся в ткани мозжечка. Больной умер через 30 часов после операции. При аутопсии и микроскопическом исследовании органов были выявлены множественные саркоидозные гранулы с гигантскими многоядерными клетками и признаками фиброза в стволе головного мозга, а также в легких, медиастинальных лимфатических узлах, печени, селезенке и почках.

В одном из сообщений (Douglas A.C., Maloney A.F.J., 1973) описывается больная 44 лет с неврологической симптоматикой и несахарным диабетом, у которой была заподозрена глиома головного мозга и в связи с этим произведена операция декомпрессии, а через несколько месяцев проведена биопсия шейного лимфатического узла и диагностирован саркоидоз. Курс глюкокортикоидной терапии дал положительный результат.

Случай диагностики церебрального саркоидоза с помощью биопсии мозга после предшествующей биопсии лимфатических узлов описан и G.F. Winkler (1990). У больного 78 лет с неврологическими нарушениями и снижением массы тела при компьютерной томографии было выявлено умеренное расширение желудочков мозга. В биоптатах медиастинальных лимфатических узлов и головного мозга обнаружены саркоидозные гранулы, локализовавшиеся в коре, белом веществе и лептоменинге.

У одного из больных, наблюдаемых нами, мужчины 28 лет, с диагностированным с помощью биопсии саркоидозом шейного лимфатического узла была заподозрена опухоль головного мозга на основе неврологической симптоматики и результатов компьютерной томографии. Больному произведена диагностическая стереотаксическая биопсия. В биоптате из левой верхней теменной доли (масса биоптата 170 мг) были обнаружены саркоидозные гранулемы, окруженные лимфоцитами. Гранулемы локализовались в коре, подкорковом белом веществе и лептоменинке. В коре они располагались в виде компактной группы, густо инфильтрированной в центральных отделах лимфоцитами, которых было значительно меньше в участках этой группы, обращенных к ткани мозга. Гранулемы состояли из эпителиоидных клеток без гигантских клеток Лангханса. Вблизи гранул были видны перикапиллярные и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты и гипертрофированные астроциты. На некотором расстоянии от вышеописанной компактной группы гранул просматривались микрососуды с формирующимися гранулемами. В подкорковом белом веществе верхней теменной доли была найдена лишь одна гранулема, которая была несколько разрыхлена за счет выраженного отека ткани мозга в этой области, вблизи гранулемы наблюдались периваскулярные скопления лимфоцитов и гипертрофированные астроциты. В лептоменинке были обнаружены 3 гранулемы. Вокруг одной из них наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация лептоменинки, которая распространялась по периваскулярным пространствам Вирхова–Робена в глубину коры мозга. В лептоменинке рядом с этой гранулемой располагалось целое поле «саркоидной ткани», по величине значительно превосходящее обычную саркоидозную гранулему. Третья гранулема была в значительной степени склерозирована, прилежащий к ней участок лептоменинки оказался также склерозированным и инфильтрированным лимфоцитами. Стенки сосудов, расположенных вблизи этих гранул, были инфильтрированы в различной степени лимфоцитами, просветы многих из них заполнены пролиферирующими эндотелиоцитами. В молекулярной пластинке (слое) коры под склерозированной гранулемой нейроны не обнаруживались, на их месте располагались многочисленные гипертрофированные астроциты. В описываемом случае генерализация саркоидоза с распространением его на ткань головного мозга и лептоменинку (или наоборот) произошла, скорее всего, гематогенным путем, однако возможен и лимфогенный путь, так как лимфатическая система, в частности лимфатические пути нервов, сообщается, как было установлено в экспериментах на животных (Сперанский А.Д., 1955), с подпаутинным пространством головного и спинного мозга.

В некоторых случаях с псевдотуморозным течением саркоидоза головного мозга диагноз становился только после микроскопического исследования удаленного операционного материала, в котором были обнаружены саркоидозные гранулемы, как в случае, описанном М. Whelan и J. Stern (1981): у больного 21 года с общемозговой симптоматикой, наблюдавшейся при компьютерной томографии, выявлены очаг в области 4-го желудочка мозга и гидроцефалия. При краниотомии обнаружено опухолевидное образование в указанной области, которое было удалено лишь частично. При микроскопическом исследовании удаленного материала выявлены саркоидозные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками. Неврологическая симптоматика постоянно нарастала и через год больной умер. При аутопсии обнаружен генерализованный саркоидоз с множественными

гранулемами в области ствола со сдавлением водопровода мозга, четвертого желудочка и нижней поверхности полушарий большого мозга, лептоменинка, а также гранулемы в легких, печени, лимфатических узлах и на брюшине. Подобные случаи описаны также и другими авторами (Douglas A.C., Maloney A.F.J., 1973; Ho S.U., Berenberg R.A., Kim Kwang S., Dal Canto Mauro C., 1979).

В большинстве же случаев саркоидоз головного мозга устанавливается только при аутопсии. Ярким подтверждением этого может послужить следующий случай, описанный И.П. Коломейцевым и А.М. Несветовым (1969). У больной 20 лет развился гипертензионный синдром, быстро приведший к летальному исходу. При аутопсии обнаружены резко выраженный отек головного мозга, а также макроскопически различимые мелкие полупрозрачные узелки, локализующиеся в стенках желудочков мозга. При микроскопическом исследовании мозга в стенках боковых, третьего и четвертого желудочков, а также в ткани мозжечка, стенках церебральных сосудов и лептоменинке выявлены саркоидозные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками и лимфоцитарным валом, окружающим их, некоторые из гранул были с гиалинозом.

В следующем описанном в литературе примере речь идет о больной 20 лет с тяжелой неврологической симптоматикой, которой был поставлен клинический диагноз кистозного арахноидита, менингоэнцефалита и острого диссеминированного гематогенного туберкулеза легких. Смерть больной наступила при явлениях падения сердечной деятельности. При аутопсии и микроскопическом исследовании головного мозга были обнаружены саркоидозные гранулемы с единичными гигантскими клетками, локализующиеся в лептоменинке, стенках 3-го желудочка, зрительном перекресте и в мосту мозга (Рабен А.С., Левенсон О.С., Лившина Ц.М., 1962).

Описан также случай относительно медленного прогрессирования симптомов поражения головного и спинного мозга с летальным исходом через пять с половиной лет после появления первых симптомов поражения головного мозга (Gerhard L., Hugo H.-H., Kryne-Kubat B., Schubert G.E., Jorg J., 1989). Это генерализованный саркоидоз с поражением легких, нижних трахеобронхиальных (бифуркационных) лимфатических узлов. Саркоидозные гранулемы, окруженные лимфоцитами, были обнаружены в головном мозге, шейном и грудном отделах спинного мозга преимущественно вблизи их сосудов; в ткани мозга определены также периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, очаговая гибель нейронов, признаки распада миелина вблизи сосудов, диффузная пролиферация микроглиоцитов, периваскулярно расположенные сидерофаги. При иммуногистохимическом исследовании в гранулемах выявлена слабоположительная реакция на маркер Т-лимфоцитов (UCHL 1).

Подчеркивая значение поражения головного мозга у больных саркоидозом, С.К. Клецкий и Е.М. Фурсевич (1979) анализируют собственный случай и предлагают выделить в течении заболевания две стадии: 1) относительно бессимптомное течение и 2) быстрое прогрессирование заболевания с летальным исходом при вовлечении в процесс головного мозга. У больной 65 лет с саркоидозом лимфатических узлов ворот легких и ткани легких появились симптомы поражения лицевого нерва, осиплость голоса, ограничение подвижности надгортанника и левой голосо-

вой связки, затем поперхивание при глотании. Вскоре наступил летальный исход при нарастающей дыхательной недостаточности. При аутопсии и микроскопическом исследовании органов обнаружены множественные саркоидозные гранулемы и поля саркоидной ткани в легких, множественные гранулемы в интраплевральных и средостенных лимфатических узлах, замещающих лимфоидную ткань, единичные гранулемы в портальных трактах печени и вблизи трабекул селезенки. Лептоменингс белесоват и утолщен вокруг сосудов. В стволе головного мозга – мелкие, нечетко отграниченные желтоватые очажки с перифокальной зоной полнокровия и единичными мелкоточечными кровоизлияниями. В лептоменинге головного мозга вблизи сосудов – также множественные гранулемы, окруженные лимфоидными и плазматическими клетками. Гранулемы и лимфоцитарные периваскулярные инфильтраты обнаружены также в коре полушарий большого мозга, базальных ядрах, белом веществе и стволе головного мозга. Саркоидные гранулемы в лептоменинге и ткани мозга по сравнению с гранулемами в указанных висцеральных органах были более «молодыми», что, по мнению авторов статьи, отражает активность саркоидоза головного мозга.

Подобные примеры генерализованного саркоидоза с поражением лимфатических узлов, легких, кожи и головного мозга с его лептоменингсом описали также Г.А. Калинин, В.Л. Добин и В.П. Володин (1990), причем они выявили гранулемы не только в лептоменинге и ткани мозга, но и непосредственно в стенках его сосудов.

Саркоидоз головного мозга с локализацией гранулем в гипоталамической области и клинической симптоматикой ее поражения описан J.M. Lipton, J. Kirkpatrick и R.N. Rosenberg (1977). У больного 57 лет внезапно развилась хакексия, установлены гипернатриемия, резкие колебания температуры тела (от гипотермии до лихорадки), деменция, увеличение шейных, подчелюстных, подмышечных и паховых лимфатических узлов. Несмотря на предпринятое лечение, больной скончался. При аутопсии обнаружены гиалиноз и фиброз медиастинальных лимфатических узлов, в них же саркоидозные гранулемы; гранулемы с признаками фиброза выявлены также в поверхностных лимфатических узлах и селезенке. Гранулемы с лимфоцитарным валом, окружающим их, локализовались вблизи стенки третьего желудочка под передней спайкой, медиальнее свода и над сосцевидным телом левого полушария большого мозга. Вблизи гранулем выявлены глиоз и гибель многих нейронов. Изменения температуры тела, наблюдавшиеся у больного, авторы связывают с указанной локализацией гранулем и разрушением ими этой части гипоталамической области.

В другом случае у больного 21 года наблюдалась полифагия, полидипсия, полиурия, избыточная масса тела, причиной которых был саркоидоз гипоталамуса, обнаруженный при биопсии этой области (Vesely D.L., 1989) и при аутопсии (Godlewski J., Charlin J.F., Brasseur G., Freger P., 1984). M.H. Jawadi, T.J. Hanson, J.E. Schemmel, P. Beck, F.H. Katz (1980) наблюдали 4-х больных женщин в возрасте от 15 до 47 лет. У 2 из них был диагностирован несахарный диабет, у 2 выявлено снижение уровня гормона роста, адренокортикотропного гормона и гипотиреоз. Диагноз церебрального саркоидоза был поставлен на основе результатов биопсий легкого, печени и шейного лимфатического узла, в которых обнаружены саркоидозные гранулемы. Подобный случай несахарного

диабета, развившегося у женщины 32 лет при саркоидозе гипофиза, головного и спинного мозга и их оболочек, описан также и другими авторами (Douglas A.C., Maloney A.F.J., 1973).

Следует отметить, что локализация саркоидозных гранулем в гипоталамусе и гипофизе дает право, по мнению Н. Orthner (1955), выделить гипофизарно-гипоталамическую форму саркоидоза. Локализация гранулем в гипоталамусе и гипофизе сочетается, как правило, с локализацией гранулем и в других областях головного мозга, однако поражение именно гипофизарно-гипоталамической области определяет во многом клиническую картину и наиболее заметные симптомы. Локализация гранулем в гипофизарно-гипоталамической области обусловлена, как полагает Н. Orthner, анатомическими особенностями путей циркуляции цереброспинальной жидкости в области воронки гипофиза, а именно ролью подпаутинных межжировой цистерны и цистерны зрительного перекреста, составляющих так называемую базальную цистерну, как «уловителей шламма» и «сторонним» по отношению к току цереброспинальной жидкости положением углубления воронки гипофиза («инфундибулярного кармана»), что создает наиболее благоприятные условия для накопления каких-либо патологических факторов, циркулирующих вместе с цереброспинальной жидкостью, именно в этой области, что, однако, не исключает и иных предположений о механизмах локализации гранулем в этой области.

Среди случаев с локализацией гранулем в других областях следует отметить определение гранулем в зрительном перекресте (Kubota T., Kimura M., Komai T. et al., 1979; Godlewski J., Charlin J.F., Brasseur G., Freger P., 1984) и в области турецкого седла у больной 66 лет с подозрением на опухоль гипофиза, причем у нее же саркоидозные гранулемы были обнаружены и в яичнике, удаленном за 3 месяца до того (Mibler U., Mack M., Muller-Esch G., Reusche E., Borais K., Lohrs U., Arnold H., 1990).

Некоторые авторы указывают на большое разнообразие в локализации гранулем в головном мозге, обнаруженное при аутопсии: на нижней поверхности головного мозга, в гипоталамусе, в сосудистых сплетениях, в мозжечке, в эпендиме желудочков, в различных частях ствола головного мозга (Коломейцева И.П., Несветов А.М., 1969; Клецкий С.К., Фурсевич Е.М., 1979; Matsushita M., Harada K., Matsui Y., Mikami R., 1980).

Наш собственный многолетний опыт изучения саркоидоза головного мозга показывает, что его диагностика в большинстве случаев представляет значительные затруднения. Саркоидоз головного мозга – это прогрессирующее заболевание с локализацией гранулем в оболочках, ткани и сосудистой системе мозга. Нередко возникают трудности и в лечении этих больных. Как правило, они считаются некурабельными, между тем при условии своевременной диагностики и использовании современных методов лечения (пульс-терапия глюкокортикостероидами) им можно оказать существенную помощь на многие месяцы и годы.

Саркоидоз спинного мозга и его оболочек

В спинном мозге также наблюдаются единичные или множественные скопления саркоидозных гранулем.

Они могут обнаруживаться в оболочках и ткани спинного мозга, а также в корешках спинномозговых нервов (Макаров А.Ю., Костина З.И., Туричин В.И., 1985; Stern B.J., Krumholz A., Johns C., Scott P., Nissim J., 1985). В результате возможны развитие миелопатии, поражение путей передних, боковых и задних канатиков (Schlegel U., 1987), а также симптомы поперечного миелита (Mumenthaler M., 1986). В литературе имеется небольшое количество описаний случаев саркоидоза спинного мозга, верифицированного с помощью биопсии или аутопсии. Нередко таким больным ставится клинический диагноз опухоли спинного мозга даже в случаях диагностированного саркоидоза легких, как это произошло у больного 26 лет с симптомами интрамедуллярной опухоли в области 5–6 шейных сегментов (Vighetto A., Fischer G., Collet Ph., Bady B., Trillet M., 1985). Среди наших пациентов больному 6 лет также был поставлен диагноз опухоли спинного мозга по результатам клинического обследования и МРТ. При микроскопическом исследовании удаленного при операции образования была обнаружена саркоидозная гранулема (возможно, 2–3 слившиеся гранулемы) с лимфоцитарным валом вокруг нее и периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами на некотором расстоянии от нее. Среди эпителиоидных клеток гранулемы выявлены немногочисленные фибробласты – признак начинающегося склерозирования ее. Среди лимфоцитов, из которых состояли периваскулярные инфильтраты, наблюдались единичные плазмоциты, ткань мозга вокруг сосудов с инфильтратами была отека. Вблизи гранулемы обнаруживались гипертрофированные астроциты, ткань мозга, как и вокруг сосудов, имела выраженные признаки отека.

Небольшое количество описаний саркоидоза спинного мозга обусловлено, вероятно, не только его редкостью, но и тем, что спинной мозг в случаях нейросаркоидоза исследуется при аутопсии, в отличие от головного, нечасто, а биопсия спинного мозга, как правило, не проводится в связи с риском возникновения тяжелых спинальных нарушений.

Саркоидоз периферической нервной системы

По данным ряда авторов, поражение саркоидозом периферических нервов составляет 10–18% (Brochet V., Lousset P., Lagueny A., Coquet M., Vital C., Loiseau P., 1988) от 5–7% случаев нейросаркоидоза. Из 50 обследованных больных с клинической картиной нейросаркоидоза у 12 было выявлено поражение черепных нервов, у 4 – спинномозговых, у 17 имелось комбинированное поражение и черепных, и спинномозговых нервов в различных комбинациях (Oksanen V., 1986).

Периферическая нейропатия при саркоидозе вызывает большой неврологический дефицит (Schlegel U., 1987). Поражение преддверно-улиткового нерва приводит к глухоте. Наступление глухоты предположительно связано с механическим сдавлением гранулемами этого нерва или структур внутреннего уха. В случае саркоидоза ЦНС, сопровождавшегося слепотой и глухотой, описанном P.W. Babin, Ch. Liu и C. Aschenbrenner (1984) при аутопсии и микроскопическом исследовании органов были выявлены саркоидоз легких, ЛУ и ЦНС, а также распад миелиновых оболочек и аксонов преддверно-улитковых и лицевых нервов, периваскулярная лимфоцитарная

инфильтрация эндоневрия и тканей вокруг этих нервов. Нейросенсорная потеря слуха и головокружение обычно сочетаются с другими неврологическими нарушениями, но могут быть единственными жалобами (Jahrsdoerfler R.A., Thompson E.G., Jons M.E.M., Cantrell R.W., 1981).

Может развиваться двухстороннее поражение лицевого нерва в рамках синдрома Херфордта, наблюдаются также рецидивирующие множественные поражения черепных нервов, реже – спинномозговых (Mumenthaler M., 1986).

Следует заметить, что некоторые авторы, описывая поражение периферической нервной системы при саркоидозе, ограничиваются формулировкой «периферические нейропатии», не указывая характер поражений (Mumenthaler M., 1986).

При диагностике саркоидоза периферических нервов, как и при поражениях нервов другого характера, используется биопсия икроножного нерва. В биоптатах икроножного нерва обнаруживаются саркоидозные гранулемы, деструкция миелина, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация эндоневрия, макрофаги, периваскулярные полиморфноклеточные инфильтраты (Galassi G., Gibertoni M., Mancini A., Nemni R., Volpi G., Merelli E., Vacca G., 1984), а также гранулемы с гигантскими многоядерными клетками, содержащими астероидные включения, изменения нервных волокон, характерные для деструкции Валлера, при электронной микроскопии наблюдаются миелиновые тельца в леммоцитах (шванновских клетках), а при морфометрии установлено поражение 45% нервных волокон (Nemni R., Galassi G., Cohen M., Hays A.P., Gould R., Singh N., Bressman S., Gamboa E., 1981). В одном из описанных случаев саркоидозные гранулемы в биоптатах нерва при световой микроскопии не были выявлены и обнаружались только при электронной микроскопии в эпи-, пери- и эндоневрии (Brochet V., Lousset P., Lagueny A., Coquet M., Vital C., Loiseau P., 1988).

Диагностика нейросаркоидоза

Собственные результаты обследования и лечения более 80 больных саркоидозом нервной системы позволяют выделить факт не столь редкого (казуистического) поражения нервной системы – центральной и периферической – при различных формах саркоидоза.

Больные поступали в Научный центр неврологии РАМН с выраженными симптомами повышенного внутричерепного давления, двигательными, мозжечковыми, экстрапирамидными, бульбарными, речевыми и когнитивными нарушениями и с предположительными диагнозами опухоли головного мозга, нейроинфекции, паразитарного заболевания, сосудистого заболевания. В многообразной клинической картине отмечались эпилептические припадки, психические изменения, признаки нарушения функции черепных и периферических нервов. У большинства больных в анамнезе имелись прямые указания на саркоидоз интраторакальных лимфатических узлов и легких, после обострения которого пациенты были практически здоровы в течение многих месяцев. В некоторых случаях сведений о перенесенных заболеваниях получить не удалось из-за тяжести состояния больных или они отрицали у себя какие-либо заболевания в прошлом. Однако при этом у некоторых из них

можно было отметить выраженное снижение памяти и интеллекта. Лишь в отдельных случаях имелись указания на саркоидоз интраоракальных лимфатических узлов и легких, во время обострения которого возникали приступообразные головные боли, нараставшие по интенсивности, с развитием гипертензионного синдрома, на фоне которого появлялись очаговые неврологические симптомы. Развитие болезни у большинства больных было постепенное, с прогрессирующим нарастанием и колебаниями церебральных, спинномозговых нарушений и симптомов патологии периферической нервной системы. Довольно часто наблюдалась температурная реакция как в начале, так и на протяжении всего периода заболевания.

Данные о сравнительной частоте начальных симптомов у 89 больных нейросаркоидозом, находящихся под нашим наблюдением, представлены ниже.

Сравнительная частота начальных симптомов нейросаркоидоза:

- Головная боль – 70,8%.
- Симптомы поражения черепных или спинномозговых нервов – 44,9%.
- Эпилептические припадки – 14,6%.
- Медленно прогрессирующие моно- геми- и паразепарезы – 39,3%.
- Расстройства походки атактического характера – 18%.
- Системное головокружение – 18%.
- Гипоталамические нарушения – 13,5%.
- Нарушения высших корковых функций – 9%.
- Изменения психики – 75%.

Многолетний опыт исследования течения нейросаркоидоза позволил нам оценить возможности МРТ с целью уточнения диагноза. При обследовании больных с благоприятным, ремитирующим и прогрессивным течением саркоидоза головного мозга при МРТ выявляются очаги патологического изменения МР-сигнала: повышенного в режиме T2 и пониженного в режиме T1. Эти очаги имеют относительно четкие границы. Форма очагов может быть самой разнообразной (округлой, неправильной и пр.). Чаще всего встречаются очаги округлой формы, которые определяются в полушариях большого мозга: перивентрикулярных зонах, белом веществе, базальных ядрах. Одиночные очаги могут также локализоваться в стволе головного мозга, а также в полушариях мозжечка.

Для оценки характера течения заболевания, выявления саркоидозных очагов или их отсутствия необходимо применение МРТ головного мозга в динамике, а для объективизации обострения (активности) процесса — использование контрастного усиления. Ряд исследователей считает, что накопление контрастного вещества гранулемами при МРТ — наиболее ранний признак активности саркоидозного процесса (Mana J., 2002). Таким

образом, МРТ при нейросаркоидозе в зависимости от поставленной цели должна включать в себя стандартную МРТ, МР-томографию с контрастным усилением и повторную МРТ для оценки изменений, происходящих в ходе лечения в динамике и в отдаленный период.

Проведенное нами МРТ-исследование с контрастным усилением у больных с нейросаркоидозом показало накопление контрастного вещества в гранулемах при клиническом обострении заболевания и нарастании неврологической симптоматики. При клинической ремиссии в течение как минимум 6 месяцев—1 года у этих пациентов сохранялись единичные очаги, накапливающие контрастное вещество. Анализ томограмм с контрастным усилением выявил следующие типы контрастирования очагов саркоидоза: диффузное накопление контрастного вещества, очаговое накопление контрастного вещества.

Наш опыт обследования больных с подозрением на нейросаркоидоз, а также результаты многочисленных томографических исследований, дают основание относить к факторам прогрессивного течения нейросаркоидоза следующие признаки: обнаружение субтенториальных очагов, накапливающих контрастное вещество; увеличение количества очагов и их объема при проведении МР-томографии в динамике.

Методика обследования больных с помощью компьютерно-томографической цистернографии, применяемая в Научном центре неврологии РАМН, заключалась в эндолумбальном введении водорастворимого контрастного вещества метризамида (амипак), которое не ионизирует в растворе, в количестве 5 мл и с концентрацией йода 180–300 мг/мл. Препарат вводился в течение 1–2 мин. Повторные компьютерно-томографические исследования через 3, 6, 24 ч предоставляли информацию о циркуляции цереброспинальной жидкости. Она оценивалась по изменению денситометрических показателей пространств, по которым циркулирует цереброспинальная жидкость. Всего выполнено 9 компьютерно-томографических цистернографий.

Исследование спинного мозга при саркоидозе целесообразно в каждом случае, когда у больного имеется соответствующая очаговая неврологическая симптоматика. Интрамедулярный саркоидоз практически всегда сопровождается увеличением объема спинного мозга и локальным отеком. Увеличение диаметра спинного мозга в области локализации саркоидозных гранул вызывает сужение «дурального мешка».

Необходимо подчеркнуть, что в большом числе случаев саркоидоза головного и спинного мозга можно высказаться с достаточной степенью уверенности о характере процесса, не прибегая к дополнительным инвазивным нейрохирургическим способам диагностики.

Случаи саркоидоза головного мозга с псевдотуморозным течением заслуживают наибольшего внимания, т.к. отвечая требованию ранней диагностики, они в прогностическом плане нередко благоприятны.

При предположительной диагностике нейросаркоидоза и исчерпании всех ресурсов неинвазивных методов исследования для подтверждения диагноза необходимо использовать все возможные инвазивные методы, и в этой связи

следует еще раз подчеркнуть значение биопсии головного мозга, являющейся решающим диагностическим методом при нейросаркоидозе с «объемным» поражением головного и спинного мозга. Опасность осложнений биопсии головного и спинного мозга общеизвестна, однако диагностическая ценность результатов биопсии вполне оправдывает риск возникновения осложнений, связанный с ней, т.к. позволяет выбрать эффективный способ лечения.

Лечение

В лечении нейросаркоидоза оправдали себя глюкокортикостероиды. Тем не менее до последнего времени вопрос о дозах, наиболее рациональном способе введения этих препаратов остается спорным и полностью не разрешенным. Нет единой и общепринятой методики гормонотерапии. Многие авторы ограничивают ее продолжительность короткими курсами — 1–3 месяцами, другие удлиняют сроки от 6–12 месяцев до нескольких лет. Обычно лечение прекращают при достижении клинического эффекта, но ряд авторов и после этого рекомендуют глюкокортикостероиды для предупреждения обострения и рецидива заболевания.

Обычно глюкокортикостероиды назначали по следующей схеме: вначале обычно в течение 7 дней больные получали пульс-терапию — 1000 мг солюмедрола в/в капельно, затем больные принимали 90 мг преднизолона в сутки через день в течение месяца. По мере получения клинического эффекта, который, как правило, наступал к концу первого месяца лечения, суточную дозу снижали на 5 мг. В дальнейшем дозу препарата продолжали медленно снижать (по 5 мг преднизолона в месяц). Длительность применения преднизолона у большинства больных составляла около 1,5 лет.

При определении степени эффективности лечения или конечных результатов наблюдения за больными нейросаркоидозом мы пользовались следующими критериями.

Полное устранение симптомов интоксикации, нормализация СОЭ, исчезновение неврологических нарушений при инволюции томографических изменений в совокупности рассматривали как показатель значительного улучшения или выздоровления. Исчезновение клинических симптомов при наличии положительных томографических изменений позволяло констатировать частичное улучшение. При отсутствии существенных положительных сдвигов в

томографической картине, даже при улучшении самочувствия больных, их состояние определяли без перемен. На обострение процесса указывало возобновление прежних и появление новых неврологических нарушений, увеличение размеров старых очаговых изменений или возникновение новых.

Пользуясь этими критериями, мы могли установить, что непосредственно после окончания лечения в среднем в 92% наблюдений имеет место улучшение; в 8% наблюдений в состоянии больных не наступает заметного положительного сдвига.

Лучшие результаты были достигнуты при саркоидозе периферической нервной системы.

Следует подчеркнуть, что под влиянием гормональной терапии устранялись или значительно ослабевали головная боль, головокружение; гипоталамические, глазодвигательные и бульбарные расстройства; речевые, двигательные, мозжечковые и экстрапирамидные нарушения; восстанавливалась трудоспособность.

У 28 больных произошло обострение нейросаркоидоза в виде ухудшения общего состояния, нарастания неврологических нарушений, увеличения размеров старых очаговых изменений или появления новых очагов. Из 28 больных у 9 обострения возникали на первом году после прекращения лечения, а у остальных в более отдаленные сроки. Частота обострений у 5 больных была связана как с длительностью гормонотерапии, так и самостоятельным ее прекращением. При повторном применении глюкокортикостероидов обострения нейросаркоидоза, как правило, исчезали.

Согласно нашему опыту, мы считаем необходимым проведение пульс-терапии глюкокортикостероидами с последующим медленным снижением дозы этих препаратов в следующих ситуациях:

- 1) при впервые выявленном нейросаркоидозе;
- 2) при формах нейросаркоидоза, начинающихся остро;
- 3) при прогрессивно текущих церебральных и спинальных формах саркоидоза;
- 4) при обострении саркоидоза головного или спинного мозга.

Список литературы

1. Борисов С.Е. Эпидемиология саркоидоза органов дыхания. V Нац. конгр. по болезням органов дыхания. М., 1995: 255.
2. Калинин Г.А., Добин В.Л., Володин В.П. Саркоидоз с поражением вещества и оболочек головного мозга. Сов. мед. 1990; 4: 115–118.
3. Клецкий С.К., Фурсевич Е.М. Генерализованный саркоидоз с поражением головного мозга. Арх. пат. 1979; 1: 52–55.
4. Коломейцева И.П., Неветов А.М. Поражение нервной системы при саркоидозе. Клини. мед. 1969; 6: 68–73.
5. Макаров А.Ю., Костина З.И., Турчин В.И. Поражение нервной системы при саркоидозе. Клини. мед. 1985; 63(9): 25–32.
6. Моргунов В.А., Кистёнов Б.А., Максимова М.Ю. Церебральный саркоидоз, диагностированный с помощью биопсии. Арх. пат. 1995; 1: 67–69.
7. Рабен А.С., Левенсон О.С., Лившина Ц.М. Поражение нервной системы при саркоидозе (болезни Бенье–Бека–Шаумана). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 62(5): 680–685.
8. Сперанский А.Д. Циркуляция цереброспинальной жидкости в мозгу, его подболоочечных пространствах и нервах. В кн.: М.Г.

Дурмишьян, Д.Ф. Плевчатый (ред.) Избранные труды. М.: Медицина, 1955: 161–190.

9. Уварова О.А., Земскова З.С., Гедымин Л.Е. Патоморфология саркоидоза. В кн.: А.Г. Хоменко, О.Швайгер (ред.) Саркоидоз. М.: Медицина, 1982: 42–64.

10. Babin P.W., Liu Ch., Aschenbrener C. Histopathology of neurosensory deafness in sarcoidosis. *Ann. Otol. Rhinol. And Laryngol.* 1984; 93(4): 389–393.

11. Boeck C. Multiple benign sarkoid of the skin. *J. Cutan. A. Gen.-Urin. Dis.* 1899; 17: 634–651.

12. Brochet B., Lousset P., Laguény A. et al. Neuropathie peripherique revelatrice d'une sarcoidose. *Rev. Neurol.* 1988; 144(10): 590–595.

13. Brooks M.L., Wang A.-M., Black P.M., Haikal N. Subdural mass lesion secondary to sarcoid granuloma and CT findings and differential diagnosis. *Comput. Med. Imaging Graph.* 1989; 13(2): 199–205.

14. Corriggs R.C., Markesbery W.R., Condemi J.J. Cerebral mass due to sarcoidosis. Regression during corticosteroid therapie. *Neurology* 1973; 23(9): 981–989.

15. Djuric B., Mandi L., Vezendi S. et al. Sarcoidosis in six European cities. 8th Int. Conf. Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases. Cardiff, 1980: 527–531.

16. Douglas A.C., Maloney A.F.J. Sarcoidosis of the central nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1973; 36(6): 1024–1033.

17. Galassi G., Gibertoni M., Mancini A. et al. Sarcoidosis of the peripheral nerve: clinical, electrophysiological and histological study of two cases. *Eur. Neurol.* 1984; 23(6): 459–465.

18. Geraint J.D. Sarcoidosis. *Med. Int.(Gr. Brit.)* 1984; 2(10): 417–424.

19. Gerhard L., Hugo H.-H., Kryne-Kubat B. et al. Clinical course and morphology in the encephalic variant of Boeck's disease (sarcoidosis). *Clin. Neuropathol.* 1989; 8(4): 215.

20. Godlewski J., Charlin J.F., Brasseur G., Freger P. Sarcoidose hypothalamique avec atteinte chiasmatische. *Rev. Oto-neuro-ophthalmol.* 1984; 56(4-5): 347–355.

21. Ho S.U., Berenberg R.A., Rim K.S., Dal Canto M.C. Sarcoid encephalopathy with diffuse inflammation and focal hydrocephalus shown by sequential CT. *Neurology* 1979; 29(8): 1161–1165.

22. Hosoda Y., Sasagawa S., Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8: 424–428.

23. Hosoda Y., Sasagawa S., Yamaguchi T. Sarcoidosis and tuberculosis: epidemiological similarities and dissimilarities. A review of a series of studies in a Japanese work population (1941–1996) and the general population (1959–1984). *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21: 85–93.

24. Jahrsdoerfler R.A., Thompson E.G., Jons M.E.M., Cantrell R.W. Sarcoidosis and fluctuating hearing loss. *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.* 1981; 90(2 Part 1): 161–163.

25. Jawadi M.H., Hanson T.J., Schemmel J.E. et al. Hypothalamic sarcoidosis and hypopituitarism. *Hormone Res.* 1980; 12(1): 1–9.

26. Krumholz A., Stern B.J., Stern E.G. Clinical implications of seizures in neurosarcoidosis. *Arch. Neurol.* 1991; 48(8): 842–844.

27. Kubota T., Kimura M., Komai T. et al. A case of monitored by computerised tomography. *Brain Nerve (Tokyo)* 1979; 31(12): 1295–1302.

28. Lipton J.M., Kirkpatrick J., Rosenberg R.N. Hypothermia and Persisting Capacity to Develop Fever. Occurrence in a Patient with Sarcoidosis of the Central Nervous System. *Arch. Neurol.* 1977; 34(8): 498–504.

29. Mana J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8: 457–463.

30. Matsushita M., Harada K., Matsui Y., Mikami R. Sarcoidosis of the central nervous system. 8th Int. Conf. Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases. Cardiff, 1980: 9–8.

31. Mibler U., Mack M., Muller-Esch G. et al. Pituitary sarcoidosis. *Klin. Wochenschrift.* 1990; 15(68): 342–345.

32. Mumenthaler M. *Neurologie.* Stuttgart, New York, 1986.

33. Nemni R., Galassi G., Cohen M. et al. Symmetric sarcoid polyneuropathe. Analysis of a sural nerve biopsy. *Neurology* 1981; 31(10): 1217–1223.

34. Nowak D.A., Widenka D.C. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J. Neuroimaging* 2001; 11(1): 66–70.

35. Orthner H. Pathologische Anatomie und Physiologie der hypophysar-hypothalamischen Krankheiten. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Herausgegeben von O. Lubarsch, F. Henke, R. Rossle. Band 13, Teil 5. Berlin, Gottingen, Heidelberg: Springer Verlag, 1955: 543–939.

36. Popper J.S., Bingham W.G., Armstrong F.S. Sarcoid Granuloma of the cerebellum. *Neurology* 1960; 10(10): 942–946.

37. Powers W.J., Miller E.M. Sarcoidosis mimicking glioma: case report and review of intracranial sarcoid mass lesions. *Neurology* 1981; 31(7): 907–910.

38. Robert F. Sarcoidosis of the Central Nervous System. *Arch. Neurol.* 1962; 7(11): 442–449.

39. Sadio R. Sarcoidosis. *Challenge* 1980; 20(1-4): 3–9.

40. Schlegel U. Neurosarcoidosis: diagnosis and therapy. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1987; 55(1): 1–15.

41. Stern B.J., Krumholz A., Johns C. et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch. Neurol.* 1985; 42: 909–917.

42. Tenneson M. Lupus pernio. *Ann. Derm. et Syph.* 1892; 3: 1142–1144.

43. Trombley I.K., Mirra S.S., Miles M.L. An Electron Microscopic Study of Central Nervous System Sarcoidosis. *Ultrastruct. Pathol.* 1981; 2(3): 257–267.

44. Vesely D.L. Hypothalamic sarcoidosis: A new cause of morbid obesity. *South. Med. J.* 1989; 82(6): 758–761.

45. Vighetto A., Fischer G., Collet Ph. et al. Intramedullary sarcoidosis of the cervical spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1985; 48: 477–479.

46. Werner W. Morbus Boeck. In: *Lehrbuch der speziellen Pathologie.* Hrgeg. von L.-H. Kettler. Jena: VEB G. Fischer Verlag, 1970: 137.

47. Winkler G.F. Presentation of case. *New Engl. J. Med.* 1990; 322(6): 388–397.

48. Whelan M., Stern J. Sarcoidosis presenting as a posterior fossa mass. *Surg. Neurol.* 1981; 15(6): 455–457.

Neurosarcoidosis

M.Yu. Maksimova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: neurosarcoidosis, nervous system, brain.