

З.А. Суслина, М.Ю. Максимова,

Б.А. Кистенев, В.А. Моргунов

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОСАРКОИДОЗА

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Многоформность, отсутствие унифицированных диагностических критериев и в клинической картине, и в лабораторных показателях нередко усложняют диагностику саркоидоза, 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 клинической истории саркоидоза. В ряде случаев клинические проявления нейросаркоидоза настолько значительны, что совершенно инвалидизируют больных и являются причиной их смерти.

Собственный материал представляет собой результаты обследования и лечения 89 больных саркоидозом нервной системы, которые были госпитализированы в Научный центр неврологии РАМН.

Анализируя собственные клинические данные, мы стремились 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: опухоль головного мозга, нейроинфекция, паразитарное заболевание, сосудистое заболевание. В многообразной клинической картине отмечались эпилептические припадки, психические изменения, признаки нарушения функции черепных и периферических нервов. У большинства больных в анамнезе были 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 больные отрицали у себя какие-либо заболевания в прошлом. Однако в этих случаях у некоторых из них можно было отметить выраженное снижение памяти и интеллекта. Лишь в отдельных случаях имелись указания на саркоидоз интраторакальных лимфатических узлов и легких, во время обострения которого возникали приступообразные головные боли, нараставшие в 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. В анализах крови у значительной части больных нейросаркоидозом был небольшой сдвиг лейкоцитарной формулы влево, причем количество лейкоцитов было или нормальным, или несколько повышенным. Ускоренная СОЭ наблюдалась лишь в отдельных случаях в пределах 25—35 мм в час, независимо от температуры, но нередко в сочетании со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Общие принципы обследования больных

Постановка диагноза нейросаркоидоза как такового нередко вызывает значительные трудности.

Конечно, существуют – и необходимо их признать – общие закономерности клинического развития саркоидоза нервной системы на фоне саркоидоза интраторакальных лимфатических узлов и легких. Однако, способствуя правильной ориентации врача в этом аспекте, эти закономерности, естественно, не могут вместить все многообразие вариантов развития и течения нейросаркоидоза. Так, сведения о том, что у больного задолго до появления пер-

вых очаговых неврологических симптомов был диагностирован с помощью биопсии саркоидоз интраторакальных лимфатических узлов и легких могут быть использованы как довод в пользу предположения о саркоидозной природе поражения нервной системы. Наряду с этим следует предостеречь от гипердиагностики нейросаркоидоза. Вряд ли следует считать, что солитарная туберкулема или гумма головного мозга стали к настоящему времени почти казуистической редкостью. Поэтому ни самый краткий анамнез, исчисляемый неделями, ни самый длительный анамнез, исчисляемый годами, сами по себе не могут являться прямым аргументом в диагностике нейросаркоидоза.

Нам представляется, что следует различать не только и не столько тип течения саркоидоза нервной системы, сколько темп его развития. Темп течения саркоидоза нервной системы более адекватно отражает динамику поражения, состояние компенсации функций различных органов и систем, но в то же время помогает при дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, имитирующими нейросаркоидоз.

При саркоидозе головного и спинного мозга явно преобладает медленно прогрессирующий темп клинического течения заболевания (в 75,3% наблюдений), к которому мы относим постепенное разворачивание неврологической симптоматики на протяжении от 1 года до 5 лет и более. Весьма редко отмечается клинически быстро прогрессирующее заболевание – разворачивание неврологической симптоматики на протяжении от 3 до 11 месяцев. Очень редко при саркоидозе головного мозга встречается бурный темп развития заболевания – нарастание неврологической симптоматики на протяжении 1-2 месяцев. Наконец, в 7,9 % наблюдений выявляется ремиттирующее клиническое течение, к которому мы относим переход заболевания (самопроизвольный или под влиянием симптоматической терапии) в фазу клинической компенсации на значительный срок, исчисляемый несколькими месяцами или

даже годами.

Рассмотрев и оценив анамнез, соматический и неврологический статус больных, можно прийти к выводу о существовании определенных, хотя, безусловно, и неспецифических закономерностей в клиническом развитии нейросаркоидоза.

Анализ отдельных симптомов показывает, что саркоидоз головного мозга сопровождается головными болями, общими и фокальными эпилептическими припадками, психическими симптомами: двигательными, координаторными и экстрапирамидными нарушениями; нарушением функции черепных и периферических нервов, менингеальными симптомами. Гипоталамические и симптомы поражения ствола мозга также играют большую роль в клинической диагностике нейросаркоидоза.

МРТ мозга является лучшим методом нейровизуализации и первостепенным методом диагностики интракраниальных и интрамедуллярных процессов на ранних стадиях их развития. При МРТ у больных с подозрением на саркоидоз обязательным является многоплоскостное получение как T1-, так и T2-взвешенных изображений максимально больших отрезков зоны поражения (головного мозга, позвоночника и спинного мозга).

В то же время следует подчеркнуть, что диагноз нейросаркоидоза остается, прежде всего, клиническим, т.к. специфических МРТ-признаков его нет. Стандартные T1- и T2- взвешенные МР изображения дают, как правило, дополнительную информацию, не раскрывая характер заболевания.

При саркоидозе в процесс нередко вовлекаются черепные нервы, однако, их малый диаметр и сложная топография не позволяют визуализировать в настоящее время при МРТ их изменения.

Многoletний опыт исследования течения нейросаркоидоза позволил нам оценить возможности МРТ с целью уточнения диагноза. При обследовании больных с благоприятным, ремиттирующим и прогредиентным течением

саркоидоза головного мозга на МРТ выявляются очаги патологического изменения МР - сигнала: повышенного МР-сигнала в режиме T2 и пониженного МР-сигнала в режиме T1. Эти очаги имеют относительно четкие границы. Форма очагов может быть самой разнообразной (округлой, неправильной и пр.). Чаше 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. 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 МР-томограмм с контрастным усилением в режиме T1 выявил следующие типы контрастирования очагов саркоидоза: диффузное и очаговое накопление контрастного вещества.

Методика обследования больных с помощью компьютерно-томографической цистер-

нографии, применяемая в Научном центре неврологии РАМН, заключалась в эндOLUMбальном введении водорастворимого контрастного вещества метризамида (амипак), который 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, которая 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.

Дифференциальная диагностика нейросаркоидоза

Основой диагностики нейросаркоидоза, без сомнения, служит факт обнаружения у больного саркоидоза интраторакальных лимфатических узлов и легких.

Однако анамнестические данные, указывающие на саркоидоз, не могут служить основанием для диагноза нейросаркоидоза. У больных

саркоидозом могут возникать и заболевания, не связанные с ним. Таким образом, возникает задача, а именно, исключение других заболеваний. Немалое значение могут иметь те выводы, которые делаются *ex juvantibus*, т.е. на основании результатов лечения глюкокортикостероидами.

При локализации саркоидоза в области нижней поверхности мозга картина заболевания складывается из поражения мозговых оболочек и черепных нервов. Саркоидоз нижней поверхности мозга представляет собой прогрессирующий процесс. Ремиссии преходящи. Что касается симптоматики при саркоидозе нижней поверхности мозга, то она отличается во многих отношениях от той, которая наблюдается при подобной локализации карциноматоза и саркоматоза. При саркоидозе черепные нервы обычно вовлекаются беспорядочно, так что из двух рядом расположенных нервов один подвергается тяжелому поражению, а другой может остаться сохранным, тогда как в процесс вовлекается какой-нибудь отдаленный нерв.

Труднее бывает отвергнуть туберкулезный менингит. Течение заболевания довольно быстро делает диагноз безошибочным. Впрочем, некоторые наблюдения свидетельствуют о возможном существовании смешанных форм саркоидозного и туберкулезного менингита. В большинстве случаев туберкулезный менингит представляет собой острое прогрессивное заболевание. Хотя появлению его на несколько недель или месяцев предшествуют продромальные симптомы, туберкулезный менингит сам по себе обычно продолжается не более нескольких недель, в течение которых болезнь непрерывно прогрессирует вплоть до летального исхода. Далее чрезвычайно важным отличительным признаком служит температурная кривая. При саркоидозе оболочек головного мозга температура почти всегда бывает нормальной и лишь в исключительных случаях повышается до субфебрильных цифр. При туберкулезном менингите, наоборот, температура обычно бывает повышенной, колеблется в

пределах между 38° и 39° и иногда отмечается внезапное повышение или сильное падение. Менингеальный синдром при саркоидозе оболочек головного мозга только в редких случаях выступает в резкой форме, тогда как при туберкулезном менингите он наблюдается практически всегда и представляет один из важных признаков заболевания. Нарушения сознания встречаются при туберкулезном менингите почти всегда и постепенно достигают высокой степени, переходя в коматозное состояние. Саркоидоз оболочек головного мозга проявляет себя нарушениями функций черепных нервов, тогда как при туберкулезном менингите менингеальные симптомы выступают на первый план и в огромном большинстве случаев явления раздражения предшествуют поражению черепных нервов. Наконец, туберкулезный менингит возникает у больных, имеющих туберкулез легких, костей, суставов и других органов и систем.

В клинике нервных болезней нет ни одного симптома, который был бы патогномоничен для нейросаркоидоза и не мог бы являться признаком каких-либо других заболеваний: воспалительных, сосудистых, паразитарных, опухолей, метастазов. Поэтому при подозрении на нейросаркоидоз необходимо исключить ряд заболеваний, при которых могут наблюдаться сходные симптомы.

Клиническая картина нейросаркоидоза вначале проявляется каким-либо симптомом, свидетельствующим о поражении нервной системы. Эта стадия развития нейросаркоидоза может длиться от нескольких недель до месяцев. Так, например, на протяжении многих месяцев единственным симптомом саркоидоза головного мозга может оставаться головная боль и эпилептические припадки. Характерным для саркоидоза головного мозга является то обстоятельство, что появившаяся симптоматика, как правило, постепенно нарастает: головная боль с течением времени усиливается, судорожные припадки учащаются.

Среди начальных симптомов саркоидоза го-

ловного мозга особое место занимают джексоновские и генерализованные эпилептические припадки.

Джексоновские припадки, в первую очередь, должны рассматриваться как симптом «объемного» процесса в области предцентральных извилин или вблизи них. Не столь уже редко первым симптомом саркоидоза с «объемным» поражением головного мозга могут быть генерализованные эпилептические припадки. Иногда они могут в течение многих месяцев являться изолированным симптомом, особенно при локализации процесса в лобной доле. Больным до появления у них очаговых симптомов или признаков повышения внутричерепного давления ставится диагноз «гenuine эпилепсия».

Поэтому необходимо принять за правило в каждом случае саркоидоза интраторакальных лимфатических узлов и легких в сочетании с эпилептическими припадками всесторонне обследовать больных для исключения саркоидоза головного мозга. С другой стороны, эпилептические припадки не являются бесспорным симптомом саркоидоза головного мозга. Причиной судорожных припадков могут быть другие патологические процессы (опухоль, туберкулома, цистицеркоз, гумма).

Появившиеся и медленно, на протяжении нескольких недель, нарастающие моно- или гемипарезы также следует рассматривать как весьма вероятный симптом объемного процесса в головном мозге.

Таким образом, при саркоидозе интраторакальных лимфатических узлов и легких такие начальные изолированные симптомы, как головная боль, джексоновские припадки, медленно нарастающие моно- и гемипарезы, поражение черепных нервов являются основанием для предположения «объемного» процесса в головном мозге. Таким больным необходимо томографическое исследование.

Весьма характерной чертой саркоидоза с «объемным» поражением головного мозга, отличающей его от других патологических про-

цессов в мозге, является постепенное нарастание начальной очаговой неврологической симптоматики и присоединение к ней других признаков, указывающих на вовлечение близлежащих отделов мозга, ядер и корешков черепных нервов. При любом более или менее прогрессирующем очаговом процессе в головном мозге с относительно доброкачественным течением следует предполагать саркоидоз.

Однако постепенное нарастание различных неврологических симптомов при саркоидозе не является правилом. Клинические проявления его, в частности, двигательные нарушения могут возникнуть подостро или остро. С другой стороны, прогрессирующее нарастание неврологической симптоматики свойственно опухолям мозга, туберкуломе, гумме, рассеянному склерозу и другим заболеваниям. Нарастание очаговой неврологической симптоматики при саркоидозе интраторакальных лимфатических узлов и легких, вызывая подозрение на нейросаркоидоз, обязывает исключить ряд других заболеваний мозга, которые имеют аналогичное течение.

В зависимости от локализации саркоидозных гранулем сочетание очаговых симптомов может быть самым многообразным.

Саркоидоз черепных нервов необходимо дифференцировать с прорастанием лептоменингса опухолями, локализующимися в области нижней поверхности головного мозга. В подобных случаях правильную диагностику может обеспечить только наблюдение за течением заболевания.

Очень большие диагностические трудности могут возникнуть при опухолях мозга и костей черепа и метастазах в них. Распространяясь по основанию черепа и нижней поверхности мозга, они могут прорасти несколько черепных нервов. В этих случаях рентгенография основания костей черепа, рентгеновская КТ или МРТ обеспечивают правильную диагностику.

Сифилис в анамнезе, исследование крови и цереброспинальной жидкости обычно обеспечивает правильное распознавание сифилитиче-

ского лептоменингита.

Наиболее частыми причинами арахноидита с локализацией в области нижней поверхности головного мозга являются воспалительные процессы в среднем ухе, сосцевидном отростке, придаточных пазухах носа и глазнице. Эти заболевания в анамнезе в первую очередь должно вызвать предположение об арахноидите, что однако не исключает ни опухоль, ни саркоидоз.

Исследование цереброспинальной жидкости обычно не дает убедительных дифференциально-диагностических данных. Некоторое повышение давления, небольшое увеличение белка и клеточных элементов может наблюдаться как при опухоли в области нижней поверхности мозга, так при лептоменингите и саркоидозе. Более существенное значение для дифференциального диагноза имеют данные о начале, развитии и течении заболевания. Клиническая картина опухоли разворачивается более прогрессивно, ремиссии наблюдаются редко. Прогрессирование поражения оболочек головного мозга как по интенсивности, так и по распространенности происходит более медленное.

Саркоидоз необходимо также дифференцировать, помимо опухоли мозга, поражения оболочек мозга различного характера, с цистицеркозом мозга. Располагаясь в слоях коры нижней, верхнелатеральной и медиальной поверхностей полушарий большого мозга, в его стволе и мозжечке или под оболочками мозга, цистицерковые пузыри обуславливают очаговую неврологическую симптоматику.

Иногда появляется необходимость дифференцировать нейросаркоидоз с нарушениями мозгового кровообращения. Это в первую очередь относится к тем случаям, в которых неврологическая симптоматика характерна для остро возникшего нарушения мозгового кровообращения в бассейне какой-либо мозговой артерии.

Острые энцефалиты, если известен анамнез, редко нуждаются в дифференциальной

диагностике с саркоидозом головного мозга. Острое начало, лихорадка, изменения цереброспинальной жидкости, характерные для воспаления, многоочаговость процесса, нередко оболочечные симптомы – все это обычно уже в первые дни наблюдения за больным позволяет распознать энцефалит.

Значительно большие диагностические затруднения, по крайней мере, в первое время, могут возникнуть при подостро развивающихся энцефалитах.

В некоторых случаях возникает необходимость дифференцировать предполагаемый саркоидоз головного мозга с рассеянным склерозом. В большинстве случаев указание в анамнезе на кратковременное ослабление зрения или двоение, преходящее нарушение мочеиспускания, а также двусторонность симптомов относятся скорее к рассеянному склерозу, чем к саркоидозу.

В некоторых случаях, несмотря на применение рентгеновской КТ или МРТ, характер процесса остается неясным, и истинная природа его открывается лишь при оперативном вмешательстве.

Таким образом, дифференциальная диагностика между нейросаркоидозом и выше перечисленными заболеваниями часто представляется не только трудной, но нередко и невозможной. До широкого внедрения методов нейровизуализации в практику неврологического обследования обычно выжидали дальнейшего развития клинических проявлений заболевания. Это обстоятельство отодвигало момент установления диагноза и тем самым в ряде случаев создавало менее «благоприятные» условия для оперативного вмешательства. Рентгеновская КТ и МРТ головного мозга устраняют необходимость в выжидании появления «убедительных» симптомов заболевания. Оба метода весьма существенным образом расширили диагностические возможности в неврологической клинике, особенно при раннем распознавании нейросаркоидоза. Эти методы не только подтверждают или уточняют клини-

ческий диагноз, но и в отдельных случаях при отсутствии четких неврологических симптомов могут служить основой для его постановки. Эти методы также позволяют не только своевременно исключить многие из перечисленных заболеваний, но и предоставляют данные для дифференциальной диагностики между саркоидозом и такими процессами, как опухоль и другие заболевания.

В диагностике нейросаркоидоза клинические признаки болезни являются основными. Как и при многих других заболеваниях, первым шагом к верному диагнозу является тщательный анализ анамнестических данных. Очень важно выявить время появления первых неврологических симптомов, что в случае саркоидоза не всегда удается сделать. Первые неврологические симптомы могут появиться за несколько лет до того, как больной впервые обратился к врачу. Он может забыть о них, если симптомы не причинили значительных неудобств, либо не связать ранее имевшие место проявления заболевания с настоящим состоянием. Вот почему при сборе анамнеза необходимо задавать пациенту наводящие вопросы и побеседовать с его родственниками, которые могут сообщить дополнительные сведения.

При клиническом обследовании больного с подозрением на нейросаркоидоз необходимо провести тщательный неврологический осмотр.

Различные болевые синдромы не являются ведущими признаками нейросаркоидоза несмотря на то что они отмечаются нередко.

Такие признаки, как нарушенный уровень сознания, психические расстройства, эпилептические припадки, очаговые полушарные и ствольные симптомы (снижение остроты зрения и ограничение полей зрения, глазодвигательные нарушения, парезы лицевой мускулатуры, двигательные и речевые расстройства, экстрапиримидные нарушения, деменция), «многоочаговость» симптоматики у больных саркоидозом интраторакальных лимфатических узлов и легких дают основание для диагноза нейросар-

коидоза. Однако сложность состоит в том, что ни один перечисленных признаков не является патогномичным для нейросаркоидоза.

Основными параклиническими методами, помогающими в диагностике саркоидоза головного и спинного мозга, являются рентгеновская КТ и МРТ. Однако специфичность этих методов очень низкая, так как почти любая другая форма патологии мозга дает схожую картину.

Изменения состава цереброспинальной жидкости также не являются специфичными для нейросаркоидоза. Содержание белка в цереброспинальной жидкости обычно не изменено: его концентрация, превышающая 1%, свидетельствует в пользу другого заболевания. Что касается количества клеток в цереброспинальной жидкости, то больные имеют незначительный плеоцитоз. Цитоз до 35-50 встречается крайне редко и заставляет сомневаться в диагнозе нейросаркоидоза.

Саркоидоз может вызывать поражение зрительного нерва со снижением зрения, что требует проведения дифференциальной диагностики с ретробульбарным невритом при рассеянном склерозе. Ретробульбарный неврит – подострая, развивающаяся, как правило, в течение нескольких дней, обычно односторонняя, неполная потеря зрения. Характерным признаком ретробульбарного неврита является развитие центральной или парацентральной скотомы, за которым через разные периоды времени следует полное или частичное восстановление остроты зрения.

В некоторых случаях нейросаркоидоз проявляется в виде синдрома прогрессирующей миопатии.

Нейросаркоидоз иногда приходится дифференцировать с узелковым периартериитом, являющимся хроническим системным заболеванием с ремиттирующим течением. Его симптоматика обусловлена мелкими инфарктами или кровоизлияниями в различные органы. Чаще при этом заболевании поражается периферическая нервная система, но в 40% случаев - центральная нервная система. Последнее мо-

жет проявляться нарушением остроты зрения, диплопией, атаксией. В отличие от саркоидоза нервной системы при узелковом периартериите достаточно четко выражены изменения в крови: ускорение СОЭ, анемия, лейкоцитоз. При МРТ чаще выявляются инфаркты в бассейнах крупных сосудов или множественные инфаркты и очаги элективного (неполного) некроза в коре полушарий головного мозга, что приводит к сужению коры.

Очаги поражения в головном мозге могут выявляться при опухолях мозга и метастазах в него. Однако при них более выражен перифокальный отек, зачастую в них выявляются кальцификаты, очаговые геморагии и некрозы.

Очаги на МРТ томограммах головного мозга выявляются при таких паразитарных заболеваниях, как токсоплазмоз и цистицеркоз. Для токсоплазмоза характерен распространенный менингоэнцефалит с множественными очагами некроза в коре и белом веществе головного мозга. Цистицеркозные пузыри с очаговыми кальцификатами локализуются преимущественно в коре полушарий большого мозга, реже – в желудочках мозга (особенно в четвертом) и базальных ядрах. Особая форма цистицерка – ветвистый цистицерк локализуется, как правило, в лептоменинге нижней поверхности мозга и в желудочках его. При этом нередко обнаруживаются и кальцификаты. Примерно в 10% случаев неврологическая симптоматика может являться манифестацией синдрома приобретенного иммунодефицита, причем признаки поражения нервной системы развиваются через несколько дней или месяцев после инфицирования. Непосредственное поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека приводит к развитию подострого энцефалита, проявляющегося прогрессирующей деменцией и очаговым неврологическим дефицитом. Для точной диагностики необходимо определение в сыворотке крови антител к вирусу иммунодефицита человека.

Нередко нейросаркоидоз приходится диф-

ференцировать с фуникулярным миелозом, обусловленным дефицитом витамина B12. Для него характерна симметричная демиелинизация волокон длинных проводящих путей в задних, боковых и передних канатиках спинного мозга, а также субкортикальные и паравентрикулярные очаги демиелинизации волокон белого вещества полушарий большого мозга и зрительного тракта, а также передних корешков спинномозговых нервов. Саркоидоз спинного мозга также часто проявляется миелопатическим синдромом. Поставить правильный диагноз помогают указания на заболевание желудочно-кишечного тракта и операции на нем. Точный диагноз основывается на выявлении ахлоргидрии, мегалобластической и макроцитарной анемии, определении в моче и сыворотке крови метилмалоновой кислоты.

В некоторых случаях саркоидоз бывает трудно отличить от митохондриальных цитопатий, таких, как MELAS (Mitochondrial Encephalopathy Lactate Acidosis Stroke – митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз). Как известно, синдром MELAS является генетически детерминированным заболеванием и относится к группе так называемых митохондриальных болезней. В его основе лежит точковая мутация митохондриальной ДНК, представляющей собой собственный геном митохондрии, который передаётся потомству исключительно с цитоплазмой матери. В настоящее время установлена локализация нескольких точковых мутаций, с которыми ассоциирован синдром MELAS, наиболее частой из которых (в 80-90% случаев) является мутация в нуклеотиде 3243, расположенном в митохондриальном гене РНК, транспортирующей лейцин. В результате этих мутаций нарушается продукция рибосомальной РНК, что приводит к дефициту энергетической продукции митохондриальной дыхательной цепи.

Как и при других заболеваниях, обусловленных недостаточностью энергетического обмена, при синдроме MELAS наиболее часто страдают мышечная и нервная системы, что

обусловлено высокими энергетическими потребностями их тканей, причём степень выраженности неврологических проявлений и миопатического синдрома варьируют в значительной степени. Характерно прогрессирующее течение и вовлечение других органов и тканей, среди которых по частоте поражения следует выделить сердце, орган зрения, печень, почки и легкие.

Кардинальными симптомами при MELAS-синдроме являются: непереносимость физических нагрузок, наружная офтальмоплегия с прогрессирующим птозом, инсультоподобные эпизоды, генерализованные клонико-тонические судороги, проксимальная слабость в конечностях, разорванные красные волокна в биоптатах мышечной ткани, лактат-ацидоз и дебют заболевания в возрасте до 40 лет.

При проведении КТ или МРТ у таких пациентов обычно выявляются очаги пониженной плотности или изменённого МР сигнала, соответствующие инфарктам мозга корково-подкорковой локализации, но, как правило, не соответствующие бассейну кровоснабжения какой-либо артерии. Наиболее часто очаги мозга располагаются в затылочной, теменной и височной областях, реже - в лобной доле, мозжечке или базальных ганглиях и нередко бывают множественными. Другими характерными нейровизуализационными признаками являются кальцификация базальных ганглиев, а на более поздних стадиях болезни - атрофия коры и расширение желудочковой системы.

В ряде случаев клиническая картина нейро-саркоидоза неотличима от системной красной волчанки. Системная красная волчанка может также протекать с ремиссиями и экзacerbациями. Ранними проявлениями этого заболевания часто служат когнитивные расстройства в виде нарушения памяти и внимания, что может иметь место и при саркоидозе нервной системы. Иногда дебютом системной красной волчанки становится миелопатический синдром, чаще всего обусловленный ишемией спинного мозга на фоне васкулита, но его причиной мо-

жет быть и демиелинизация проводящих путей спинного мозга. МРТ головного мозга в T2 режиме выявляет очаги как в белом, так и в сером веществе. У 1/3 больных системной красной волчанкой имеются изменения цереброспинальной жидкости: как при саркоидозе могут обнаруживаться лимфоцитарный плеоцитоз (до 100 клеток) и повышенная концентрация белка. Наличие livedo reticularis, ускорение СОЭ, лимфо- и тромбоцитопения, антинуклеарные антитела в сыворотке крови, антитела к фосфолипидам, повышение уровня IgM, ложноположительные серологические реакции на сифилис позволяют поставить диагноз системной красной волчанки.

Другое аутоиммунное заболевание – синдром Шегрена – характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией поднижнечелюстных и слезных желез. Иначе его называют «сухой синдром». Вовлечение ЦНС при синдроме Шегрена может проявляться в виде многоочаговой симптоматики с когнитивными, мозжечковыми, спинальными и псевдобульбарными нарушениями. Изменения наблюдаются и в периферической нервной системе. Кроме того, в цереброспинальной жидкости определяются повышенная концентрация белка и лимфоцитарный плеоцитоз. Диагностика «сухого синдрома» основана на проведении теста на секрецию слезной жидкости и выявлении нитевидного кератита в свете щелевой лампы.

X-сцепленная аденолейкодистрофия, особенно аденомиелоневропатия, также может вызывать затруднения при проведении дифференциального диагноза саркоидоза нервной системы. X-сцепленная аденолейкодистрофия – это наследственная патология, связанная с накоплением длинноцепочечных жирных кислот. В случае ее развития возможно появление мозжечковых симптомов, деменции, атрофии зрительных нервов, гемипареза, эпилептических припадков. Правильной диагностике помогает обнаружение признаков поражения надпочечников, выяснение семейного анамнеза и проведение стимуляционного теста с

введением адренокортикотропного гормона, приводящим к снижению уровня кортизола в сыворотке крови. При МРТ обнаруживается диффузное поражение белого вещества.

Таким образом, многообразие клинической картины нейросаркоидоза, отсутствие патогномичных ему параклинических данных значительно затрудняет его диагностику и дифференциальный диагноз. Клинически сходными с нейросаркоидозом являются опухоли нервной системы, инфекционные, демиелинизирующие, сосудистые заболевания нервной системы, а также психические заболевания.

Активность саркоидоза головного мозга

Определение степени активности саркоидоза головного мозга основано, как правило, на результатах различных методов обследования, предлагаемых для такого определения. Критерии оценки активности саркоидоза, естественно, интересуют многих, теоретический же вопрос о том, что же такое искомая активность саркоидоза головного мозга, затрагивает очень немногие исследования.

В настоящее время следует различать два понятия активности саркоидоза головного мозга: клиническая в широком смысле слова и потенциальная активность. Клинически активным теоретически является любая форма саркоидоза, при которой существует тенденция прогрессирования, конкретизируется же это понятие по-разному, в зависимости от задач, стоящих перед врачом, и диагностических возможностей. Понятие потенциальной активности саркоидоза головного мозга сводится к предполагаемой возможности рецидива заболевания у пациента с уже имеющимися у него очагами саркоидоза.

Некоторые из томографических признаков активности саркоидоза головного мозга столь понятны, что не требуют особых объяснений. Это, прежде всего, появление очагов саркоидоза в головном мозге или новых очагов в каких-либо областях мозга. Для чего необходимо сравнение полученных томограмм с данными предыдущего исследования. Определенное

значение при этом имеют сроки исследований. Чем чаще проводятся исследования, тем более достоверны результаты сравнения. Чем больше времени между двумя исследованиями, тем осторожнее подход к оценкам. Одно дело, если исследования разделены неделями или месяцами, и другое, если между ними прошли годы. Ведь за большой период времени обострение саркоидоза головного мозга могло не только реализоваться в виде очаговых изменений, но последние могли и регрессировать, и обнаружиться в виде остаточных явлений в ткани головного мозга. Во-вторых, имеют значение сопоставимость методов исследования и высокое их качество. Если, например, при МРТ головного мозга обнаружены очаговые изменения, а первое исследование, при котором они не были видны, было проведено с использованием рентгеновской КТ, то такое сравнение малоубедительно, т.к. при рентгеновской КТ мелкие очаги могут остаться незамеченными. Наконец, важно еще одно обстоятельство: сравниваться должны сами томограммы, а не их описания.

Сказанное относится и к тем случаям, при которых очаговые или диффузные изменения появляются на фоне ранее возникших изменений.

Следует также учитывать, что не всякий очаг в головном мозге, появляющийся у больного саркоидозом легких, обязательно является проявлением саркоидоза головного мозга.

Сложнее оценка другого признака активности саркоидоза головного мозга – нечеткость (расплывчатость) очертаний обнаруженных очагов. Чем активнее саркоидоз головного мозга, тем более нечеткими становятся очертания очагов на томограммах. Этот признак относительно легко выявляется при сравнении двух последовательных томограмм, сделанных при одинаковых условиях. В таких случаях изменение контуров саркоидозного очага, ставших расплывчатыми убедительно свидетельствуют об его активизации.

Гораздо труднее судить о значении нечеткости очертаний очагов при одномоментном

томографическом исследовании. Как бы то ни было, судить по единственной томограмме о давности, «мягкости» или «плотности» очага можно только с большой осторожностью.

На первый взгляд очень прост и ясен следующий признак активности саркоидоза головного мозга – большой объем очага. Известно, что сформировавшиеся саркоидозные гранулемы с течением времени склерозируются, как и расположенные рядом с ними участки лептоменинкса и сосуды. Граница между очагами активного саркоидоза и склерозированными гранулемами бывает столь нечеткой, что практически провести ее очень трудно. Помогает длительное наблюдение, а еще чаще привлечение данных повторных томографических исследований. Как уже было сказано, увеличение числа саркоидозных очагов в ткани головного мозга, обнаруженное при томографии является бесспорным и часто наблюдаемым признаком активности заболевания. Практически меньшее значение имеет другой симптом – увеличение объема уже существующих очагов. Подобно опухолям саркоидозный очаг в головном мозге нередко постепенно и непрерывно увеличивается. Довольно часто это увеличение происходит рывками и периодами стабилизации или даже регрессии с уменьшением объема. В периоды обострений вокруг уже имеющегося очага появляются «свежие» гранулемы, в последующем подвергающихся склерозу. Как бы то ни было, прерывистый рост саркоидозных очагов является доказательством их активности.

Наряду с «самостоятельным» ростом очагов саркоидоза в головном мозге наблюдается и другое явление – увеличение объема очагов на фоне проводимого лечения. По-видимому, это увеличение очагов следует отнести к признакам активизации саркоидоза.

Сложнее оценка противоположного явления – уменьшения объема очагов. Это уменьшение следует отнести к признакам эффективности терапии, однако оно может быть и проявлением перехода очаговых изменений в неактивную

форму и спонтанной ремиссии. Если при назначении пульс-терапии глюкокортикостероидами очаг уменьшается в объеме в течение недель или месяцев наблюдения, то, вероятнее всего, имеет место саркоидоз. Однако саркоидоз головного мозга может не регрессировать под влиянием глюкокортикостероидов по разным причинам, например из-за его резистентности (устойчивости) к применяемым препаратам.

Наряду с перечисленными томографическими признаками активности саркоидоза головного мозга существуют и другие, несколько иного порядка. Так, из определения понятия активности саркоидоза следует, что саркоидоз с «объемным» поражением головного мозга, как правило, должен рассматриваться как активный. Все то же самое можно отнести к саркоидозу с многоочаговым поражением головного мозга.

Существенным обстоятельством является довольно быстрое изменение клинической картины саркоидоза головного мозга под влиянием пульс-терапии глюкокортикостероидами. В связи с таким характером процесса, естественно, возникает вопрос об установлении грани между временным затиханием и стойким излечением саркоидоза головного мозга, протекающего длительно и волнообразно. Весьма важными критериями активности саркоидоза головного мозга или, наоборот, потери этого феномена служат распространенность, объем очаговых изменений, определяемых методами нейровизуализации при длительном наблюдении за их динамикой. Однако при учете этих данных нельзя упускать из виду, что изменениям могут быть подвержены не только активные очаги, но и те, в которых гранулемы склерозированы

Нейровизуализационная оценка активности таких очагов затруднительна. Ошибочная интерпретация их активности приводит к преждевременному прекращению лечения больных саркоидозом головного мозга. Очевидно, избежать такой переоценки метода можно лишь при одновременном учете результатов всесто-

ронного обследования больного саркоидозом.

При клиническом исследовании, казалось бы, полностью излеченных больных в части случаев удается обнаружить некоторые проявления нарушения функций нервной системы. При полной клинической ремиссии и сохранности очаговых изменений в головном или спинном мозге имеются явные признаки активности заболевания, обнаруживаемые на основании контрольной томографии. Подобная диссоциация результатов клинического и данных томографического исследования известна и мы можем подтвердить ее на собственном материале.

Больные поступали в Научный центр неврологии РАМН с целью диагностики саркоидоза головного мозга, определения его активности и проведения курса пульс-терапии глюкокортикостероидами. Эти больные подвергались клинико-томографическому исследованию в динамике. Мы располагаем сведениями о дальнейшем состоянии многих больных в течение 10-15 лет. На основании полученных данных мы установили: клиническую активность церебрального саркоидоза у 82 больных, отсутствие признаков явной активности процесса у 7 больных.

Томографические критерии активности саркоидоза основываются на изучении изменений в головном мозге, заключение делают при наличии у больного нескольких серий томограмм в процессе его обследования и лечения и при дальнейшем клиническом наблюдении. В зависимости от характера томографических изменений мы выделили следующие их типы: одиночные очаги, множественные очаги, отсутствие изменений. Томографическое определение активности церебрального саркоидоза основывается на учете двух основных признаков: 1) количественной и качественной характеристики томографических изменений; 2) предшествующей или последующей их динамики. Так, появление множественных очагов давало основание относить саркоидоз головного мозга к активной его форме. О таком же характере

указанных изменений свидетельствовало продолжающееся увеличение объема очаговых изменений. выявленное при динамическом томографическом наблюдении.

При сопоставлении результатов оценки активности саркоидоза головного мозга по клиническим данным и с помощью томографии можно было установить значительное их расхождение, а именно, при томографически активных формах церебрального саркоидоза часто отсутствуют клинические признаки активизации заболевания, а при мелких очаговых изменениях нередко наблюдаются тяжелые неврологические нарушения. Отсутствие динамики в очагах или их увеличение при длительном и интенсивном лечении возможно связано со склеротическими изменениями гранулем.

Правильное суждение об активности саркоидоза головного мозга может быть получено лишь в результате комплексного обследования больного с применением различных методов. Среди них наибольшее значение приобретают нейровизуализационные исследования. В зависимости от характера и распространенности обнаруженных изменений в головном мозгу способ введения глюкокортикостероидов, а также интенсивность и продолжительность лечения могут варьировать.

Ошибки в клинической диагностике

Метафора G. D. James – саркоидоз – это айсберг - не только не утратила своего значения, но, быть может, особенно уместна в настоящее время к диагностике нейросаркоидоза, когда обнаруживается явная тенденция к предпочтению «точных» томографических и лабораторных методов исследования перед анамнезом и клиническим опытом. Пример неудавшейся попытки свести всю проблему диагностики саркоидоза к реакции Квейма-Зилцбаха может служить доказательством тому, что отдельный лабораторный метод не может заменить анализа всей совокупности клинических признаков данного заболевания.

Нередко источником ошибок являются неточные анамнестические данные. Следует от-

метить, что при нейросаркоидозе на, казалось бы, очень простой вопрос о том, началась ли болезнь внезапно или постепенно, не всегда легко получить точный ответ. Довольно часто больные непонятным образом забывают весьма существенные анамнестические данные: в особенности это касается сведений о саркоидозе интраторакальных лимфатических узлов и легких. Иногда больные не знают о бывшем у них саркоидозе интраторакальных лимфатических узлов и легких, иногда отрицание саркоидоза происходит вполне искренне, так как больные полагают, что саркоидоз у них полностью излечен и сообщение об этом мнимо-излеченном заболевании может затруднить диагностику нейросаркоидоза.

Источником ошибок или затруднений диагноза нейросаркоидоза могут служить неточности жалоб больных, неправильная характеристика наблюдающихся у них симптомов. Так нередко больные саркоидозом употребляют термин «болит», применяя его как синоним нарушения какой-либо функции вообще. В особенности это касается больных, которые всякое нарушение какой-либо функции, например, слабость, расстройство координации определяют выражениями «болят ноги», «болит рука» и т.п. Больные с гемианопсией обычно характеризуют свое расстройство как утрату зрения. В некоторых случаях больные не замечают имеющейся у них гемианопсии, и, последняя обнаруживается лишь объективным исследованием полей зрения. Замедленность движений характеризуется обычно больными как «слабость». Больные очень часто отвечают утвердительно на вопрос о двоении в глазах в тех случаях, когда диплопии у них нет; при более подробном опросе в таких случаях выясняется, что дело идет о слиянии букв при чтении, о нарушении остроты зрения. Этими выражениями, имеющими целью указать на наличие нарушения функции, больные вводят в заблуждение врача, давая ему повод предполагать у них симптомы, которые на самом деле отсутствуют.

Не меньшая осторожность требуется и при заключении о функциональной природе заболевания на основании утверждений больных или их окружающих о возникновении заболевания под влиянием эмоциональных переживаний. В этом отношении необходимо иметь в виду следующее: во-первых, больные нейросаркоидозом нередко связывают свое заболевание с эмоциональными нарушениями, иногда не только не связанными по существу с возникновением заболевания, но и настолько отдаленными от него по времени, что между ними безусловно не может быть никакой причинной зависимости. Во-вторых, нередко повышенная впечатлительность больного, к разного рода внешним воздействиям, есть уже результат существующего заболевания, и реакция субъекта на внешнее воздействие есть не причина, а следствие этого заболевания.

Нет необходимости напоминать о том, что во многих случаях однократный неврологический осмотр больного саркоидозом может привести к ошибочному диагнозу, и исправление этой ошибки может быть достигнуто лишь при повторных исследованиях.

Едва ли есть нужно останавливаться на диагностических ошибках, имеющих в своей основе несоответствие между субъективными жалобами больного и локализацией очагов саркоидоза в головном или спинном мозге.

Новейшие высокотехнологичные методы нейровизуализации не гарантируют от ошибок при диагностике нейросаркоидоза. Переоценка их значения и неправильная оценка данных и, в особенности в сочетании с некоторым пренебрежением к анамнезу и неврологическому осмотру, может служить источником диагностических ошибок. Наглядной иллюстрацией противоречивости результатов методов нейровизуализации могут служить больные, с которыми приходится иногда встречаться. Особенность этих больных заключается в том, что на вопрос, на что они жалуются, они вместо ответа достают пачку напечатанных на бланках заключений, причем среди этих заключений

находятся нередко и противоречивые данные.

Переходя к ошибкам в терапии саркоидоза нервной системы, мы должны иметь, прежде всего в виду, что большинство ошибок имеет в своей основе ошибки диагноза, так как терапия есть вывод из диагноза. Но ошибки терапии нейросаркоидоза могут иметь место и при правильно поставленном диагнозе.

Нейросаркоидоз в большинстве случаев является хроническим прогрессирующим заболеванием с нередкими ремиссиями. Если такие ремиссии совпадают с назначением какого-либо метода лечения, возникает соблазн суждения о взаимосвязи между назначенным лечением и улучшением состояния больного. А видимость такого улучшения представляет собой во многих случаях результат самовнушения и больного и врача. Такого рода ошибки тем более досадны, что их можно было бы избежать.

Иногда причиной ошибок при саркоидозе является стремление обязательно поставить неврологический диагноз при первом осмотре. Следует иметь в виду, что во многих случаях не только после однократного осмотра, но даже после повторных, диагноз нейросаркоидоза нельзя установить точно, несмотря на полноту и обстоятельность обследования. Это касается начальных стадий заболевания. Часто, например, саркоидоз головного и спинного мозга клинически не проявляется. Эпилептические припадки чаще всего дают повод диагностировать опухоль головного мозга. Но не следует забывать, что джексоновские припадки могут наблюдаться и при саркоидозе головного мозга.

В ряде случаев развитие неврологической симптоматики при саркоидозе происходит чрезвычайно быстро, что выдвигает на первый план проблему их нозологической принадлежности. Вследствие этой же причины больные нередко поступают в стационар в тяжелом состоянии, в фазе прогрессирования неврологических нарушений. Складывается ситуация, с одной стороны, резко ограничивающая возможности обследования, а с другой – требую-

щая немедленных лечебных мероприятий.

Ошибочный диагноз саркоидоза с «объемным» поражением головного мозга встречается, по данным литературы, в большом числе наблюдений.

Основной причиной ошибок, допущенных при диагнозе саркоидоза головного мозга, по нашим данным, являлась трактовка головных болей, гидроцефалии, эпилептических припадков, «объемного» образования в головном мозге (по данным рентгеновской КТ и МРТ головного мозга), гиперальбуминемии в цереброспинальной жидкости как признаков опухоли головного мозга.

Как показал анализ нашего материала, в подавляющем числе случаев клиническое распознавание нейросаркоидоза является реально осуществимой задачей. Однако даже в условиях специализированных учреждений все еще имеются диагностические ошибки.

По нашим данным, основными причинами неверного диагноза являются:

- отсутствие системного подхода в оценке разнообразных и нередко противоречивых анамнестических сведений, клинических проявлений и данных исследований;
- нередкое феноменологическое сходство клинических проявлений и течения саркоидоза центральной нервной системы с опухолью, воспалительными заболеваниями, другими гранулематозными процессами;
- недостаточный учет клинической картины заболевания при анализе неврологической симптоматики, когда ярко выраженные неврологические нарушения (двигательные, речевые, мозжечковые, подкорковые, стволовые) или психические расстройства затушевывают проявления саркоидоза интраторакальных лимфатических узлов и легких;
- выполнение и оценка инструментальных исследований без направляющего клинического суждения (алгоритма);
- переоценка данных какого-либо одного метода исследования, особенно рентгеновской КТ или МРТ, в отрыве от полного клиническо-

го обследования или без него:

- игнорирование возможности биопсии головного мозга в качестве ведущего метода в диагностике саркоидоза с «объемным» поражением мозга.

И все же, нисколько не преуменьшая объективные трудности своевременной клинической и морфологической диагностики саркоидоза интраторакальных лимфатических узлов и легких, следует подчеркнуть, что причины ошибок диагностики нейросаркоидоза относятся к принципиально устранимым. Это обстоятельство создает предпосылки для сведения ошибок в дифференциальной диагностике саркоидоза центральной нервной системы в современных неврологических и фтизиатрических стационарах к казуистике.