

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ Н.И.
ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

НЕЙРОСАРКОИДОЗ

Терпигорев С.А., Богданов Р.Р., Димерцев А.В.



Москва, 2025

Авторы:

Станислав Анатольевич Терпигорев, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ринат Равилевич Богданов, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Алексей Владимирович Димерцев, кандидат медицинских наук, врач отделения нейрохирургии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

В пособии изложены современные представления о патогенезе нейросаркоидоза, подходы к диагностике и дифференциальной диагностике этого заболевания, рассмотрены возможности использования методов нейровизуализации, лабораторной диагностики и морфологической верификации диагноза. Особое внимание уделено клиническим проявлениям нейросаркоидоза и методам лечения, включающим глюкокортикостероидную и иммуносупрессивную терапию.

Учебное пособие предназначено для обучения ординаторов, аспирантов, нейрохирургов, неврологов, терапевтов.

Учебное пособие рекомендовано к печати учебно-методическим советом Института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

Протокол №2 от 11.09.2025

Оглавление

1. Современные представления о нейросаркоидозе
2. Клинические проявления нейросаркоидоза.
3. Методы обследования больных с подозрением на нейросаркоидоз
 - 3.1 Нейровизуализация
 - 3.2 Исследование цереброспинальной жидкости и крови.
 - 3.3 Электроэнцефалография.
 - 3.4 Электромиография
4. Дифференциальный диагноз.
 - 4.1 Поражение черепных нервов
 - 4.2 Поражение головного мозга, спинного мозга и мозговых оболочек
 - 4.3 Поражение периферических нервов.
 - 4.5 Поражение мышц
 - 4.5 Поражение сосудов головного мозга
 - 4.6 Дифференциальный диагноз нейросаркоидоза и нейроинфекции.
- 5 Морфологическая верификация нейросаркоидоза.
- 6 Медикаментозная терапия.
- 7 Нейрохирургическое лечение
- 8 Прогноз пациентов с нейросаркоидозом.

1. Современные представления о нейросаркоидозе.

Представление о саркоидозе как мультисистемном гранулематозе неизвестной этиологии сложилось в 60-х годах прошлого столетия и было обобщено в совместном заявлении по саркоидозу (Joint Statement on Sarcoidosis) ATS, ERS и WASOG в 1999 году. С течением времени накопившиеся данные о поражении центральной и периферической нервной системы при этом заболевании (т.н. «нейросаркоидозе») позволили объединению специалистов США в области неврологии и пульмонологии сформулировать принципы диагностики и дифференциальной диагностики поражения нервной системы при саркоидозе и предложить критерии нейросаркоидоза, которые были одобрены комитетом WASOG и опубликованы в 2018 г. Были выделены три

уровня диагностической уверенности в наличии нейросаркоидоза у пациентов с клинико-радиологическими признаками, подозрительными в отношении этого заболевания: «очевидный» (в том случае, если саркоидное гранулематозное поражение нервной системы подтверждается морфологически), «вероятный» (при выявлении саркоидных гранул в других органах) и «возможный» (при отсутствии у пациента морфологического подтверждения саркоидоза). Не считая эти критерии окончательными, их авторы указывают на необходимость поиска новых диагностических биомаркеров нейросаркоидоза. В настоящее время указанные критерии используются в клинических исследованиях по саркоидозу, но их валидность для клинической практики не определена. Проблема диагностики, дифференциальной диагностики и лечения саркоидоза сохраняет свою актуальность.

2. Клинические проявления нейросаркоидоза.

Нейросаркоидоз возникает у 5-10% больных саркоидозом чаще в течение первых 2 лет заболевания и характеризуется выраженным разнообразием клинических проявлений, поскольку гранулематозное воспаление может поражать любой отдел нервной системы (структуры центральной и периферической нервной системы, мозговые оболочки) и повреждать их в различной степени. Специфическая симптоматика связана с поражением той области (или тех областей) нервной системы, где гранулематозное воспаление значительно нарушает текущие в ней нейрофизиологические процессы. Выделяют следующие фенотипы нейросаркоидоза (в скобках указана частота проявлений у больных нейросаркоидозом):

1. Нейропатия черепномозговых нервов (50-75%): зрительного нерва (7-35%), лицевого нерва (11-25%), вестибулокохлеарного нерва (3-17%)
2. Поражение структур головного мозга (до 50%), проявляющееся эписиндромом (15%), с с очаговым поражением головного мозга при нейровизуализации (5-10%), с признаками энцефалопатии (5-10%)
3. Поражение спинного мозга (миелопатия (5-26%))
4. Поражение мягкой и паутинной оболочек головного мозга (10-20%)
5. Поражение твердой мозговой оболочки головного мозга (редко)

6. Гидроцефалия (10%) – обычно вследствие хронического менингита
7. Поражение гипоталамуса и гипофиза (2-8%)
8. Поражение сосудов нервной системы (редко)
9. Периферическая нейропатия (2-86%): поражение крупных нервных волокон, поражение мелких нервных волокон
10. Миопатия (10%)

У большого числа пациентов с нейросаркоидозом поражение нервной системы выявляется позже, чем саркоидоз других локализаций, вместе с тем у половины больных с нейросаркоидозом заболевание манифестирует с неврологической симптоматики и предшествует другим клиническим проявлениям системного заболевания. В одном из метаанализов (Fritz D. с соавт., 2016г), включавшем 29 клинических исследований, среди 1088 пациентов только у 31% больных на момент постановки диагноза нейросаркоидоза выявлялись признаки саркоидоза других органов, однако в дальнейшем системные проявления заболевания были обнаружены у 84% больных.

У трети пациентов возникает более одного неврологического проявления поражения нервной системы. К наиболее частым относят нейропатию черепномозговых нервов, которая в большинстве случаев (более 80%) сочетается с признаками поражения мягкой и паутинной оболочек головного мозга и нейросаркоидозом другой локализации. Примерно у 25% всех пациентов заболевание проявляется поражением лицевого нерва. Сочетание паралича лицевого нерва с паротитом, передним увеитом и лихорадкой (синдром Хеерфорда) - довольно редкое, но характерное проявление острой формы саркоидоза. Невропатия зрительного и вестибулокохлеарного нервов возникает реже, чем поражение лицевого нерва, и проявляется стойкими зрительными, вестибулярными и слуховыми нарушениями.

Поражение гипоталамо-гипофизарной области сопровождается признаками нейроэндокринной дисфункции. Клиническая картина гипопитуитаризма определяется степенью снижения продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, тиреоидстимулирующего гормона, гормона роста и адренокортикотропного гормона. При этом у ряда пациентов возникает гиперпролактинемия. В типичных случаях гипоталамические нарушения сопровождаются жаждой, полиурией (это может указывать на возникновение несахарного диабета), нарушением терморегуляции,

аппетита, сна, снижением либидо. У таких пациентов могут появляться клинические симптомы дисфункции щитовидной железы, надпочечников и половых желез.

Формирование саркоидных гранул в головном мозге может манифестировать фокальными или генерализованными эпилептическими приступами, картиной энцефалопатии/вакулопатии с развитием когнитивных или поведенческих (психозы) расстройств. Возможно возникновение фокального неврологического дефицита, что обычно требует исключения церебрального инфаркта. При поражении саркоидными гранулами оболочек мозга появляются признаки острого или хронического асептического менингита. У ряда пациентов выявляется острая или хроническая гидроцефалия, которая не всегда связана с препятствием нормальному току ликвора. Расширение желудочков головного мозга не всегда сопровождается клинической симптоматикой и нередко оказывается находкой при обследовании.

Саркоидоз редко проявляется поражением спинного мозга. В этом случае возникает клиническая картина миелопатии, менингеального синдрома и полирадикулопатии. Гранулематозное воспаление может инфильтрировать ткань мозга, мягкую мозговую оболочку, внедряться в экстрадуральное пространство, а также приводить к сдавлению воспалительным инфильтратом спинного мозга извне. Паренхиматозная инфильтрация чаще отмечается на уровне шейного и грудного отдела спинного мозга, но патологические изменения могут возникать и на уровне конуса спинного мозга, а также «конского хвоста».

Патология периферической нервной системы в типичных случаях проявляется симметричной хронической сенсомоторной полинейропатией с аксональными нарушениями. Клинически описывается картина мононейропатии, множественных мононевритов, генерализованной сенсорной, сенсомоторной и моторной нейропатии (в редких случаях схожей с синдромом Гийена-Барре). Часто остающееся нераспознанным поражение малых нервных волокон лежит в основе нарушения восприятия боли и температуры в конечностях и ассоциируется с парестезией, гипестезией, а также автономной дисфункцией. В тяжелых случаях эти нарушения распространяются на туловище. Впрочем, как было показано в исследовании O.J.Tavee с соавторами (2017 г), у четверти больных саркоидозом с патологией малых нервных волокон причина их поражения не связана с саркоидозом.

Миопатия при нейросаркоидозе проявляется острой или хронической проксимальной мышечной слабостью и атрофией этих мышц. Редко описываются пальпируемые в мышцах узелки.

Нередко клинические симптомы не отражают локализацию гранулематозного воспаления. Больные нейросаркоидозом жалуются на утомляемость, снижение памяти, скорости мышления, концентрации внимания и работоспособности, что может рассматриваться в рамках синдрома хронической усталости.

3. Методы обследования больных с подозрением на нейросаркоидоз

В отдельности ни один из нижеперечисленных методов обследования, включая морфологическое исследование, не позволяет достичь полной диагностической уверенности в наличии нейросаркоидоза.

3.1 Нейровизуализация

Основным методом визуализации при подозрении на нейросаркоидоз оказывается МРТ с контрастированием гадолинием. Усиление сигнала в паренхиме мозга и его оболочках (свидетельство формирования в этой области скоплений эпителиоидноклеточных гранул) обычно требует дифференцирования с инфекционными, опухолевыми и демиелинизирующими заболеваниями, а также сосудистой патологией несаркоидного генеза. Результаты МРТ с контрастированием важны для последующей оценки течения заболевания и определения тактики ведения пациента.

Поражение ткани мозга при нейросаркоидозе проявляется гиперинтенсивным сигналом в режимах T2/FLAIR. Введение гадолиния повышает вероятность обнаружения патологического сигнала. У 15% пациентов поражение головного мозга проявляется образованием довольно крупных очагов, которые могут проявляться эписиндромом или фокальным неврологическим дефицитом. Выявление большого очага требует проведения дифференциального диагноза с астроцитомой или другой первичной или метастатической опухолью (рис.1).

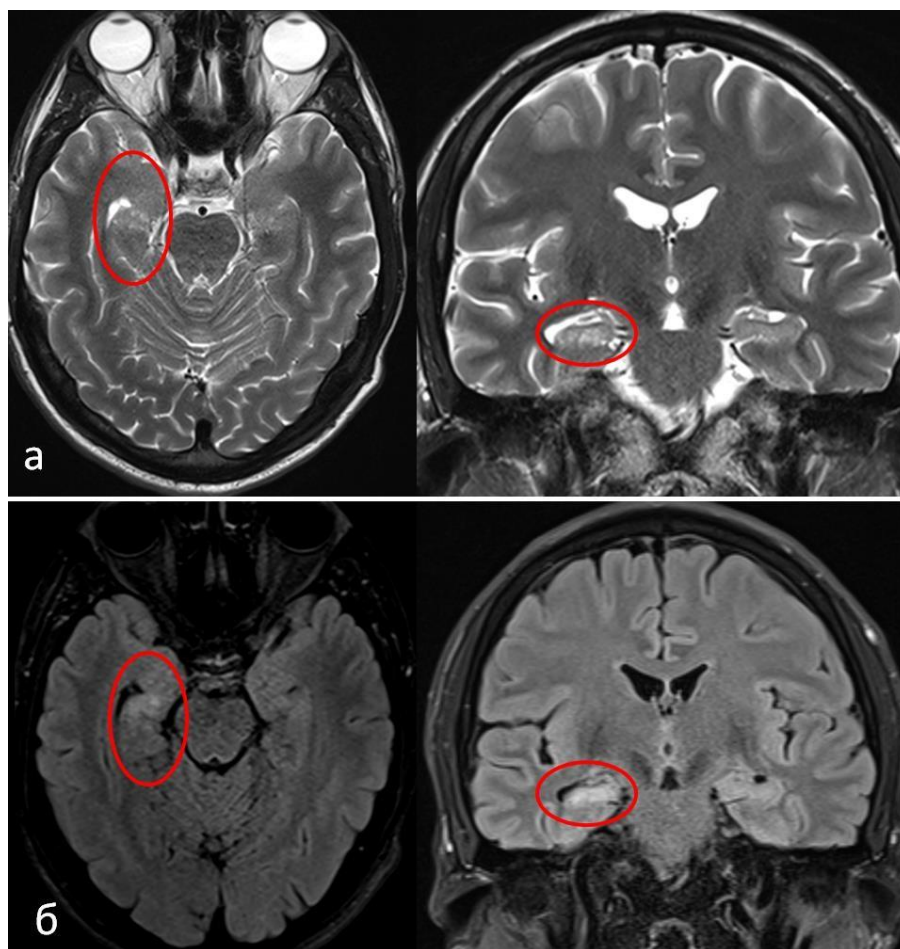


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента с нейросаркоидозом в аксиальных и фронтальных срезах

а – T2 последовательность;

б – T2 FLAIR последовательность.

Красным эллипсом обозначен патологический гиперинтенсивный МР-сигнал в области правых головки и тела гиппокампа, миндалевидного тела.

Поражение головного мозга может проявляться и множественными небольшими очагами, клинически проявляющихся нарушением когнитивных функций вплоть до деменции, что обычно требует дифференциации с хронической ишемией головного мозга вследствие поражения малых мозговых сосудов. Контрастирование гадолинием может помочь в дифференциальном диагнозе: отсутствие усиления сигнала свидетельствует в пользу ишемических изменений. Множественные мелкие очаги повышенного сигнала в головном мозге могут быть также проявлением рассеянного склероза, а у больных с иммунодефицитом (например, вследствие иммуносупрессивной терапии) возникать при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (заболевании, связанным с реактивацией полиомавируса 2 и

последующей демиелинизацией нейронов коры головного мозга и субкортикальных зон белого вещества). Инфекционная патология ЦНС (туберкулез, аспергиллез, криптококкоз, герпес 1 и 6 типов, цитомегаловирус, *Varicella zoster*) проявляется на МРТ картиной энцефалита и менингита и обычно не представляет сложности в дифференциации с нейросаркоидозом, поскольку имеет характерные клинико-лабораторные проявления. Однако картина асептического менингита на МРТ может быть неотличима от менингита при туберкулезе и от вирусного (включая ВИЧ) менингита. Утолщение твердой мозговой оболочки требует исключения IgG4-ассоциированного заболевания.

У больных с нарушением гипоталамо-гипофизарной функции на МРТ с контрастированием выявляется усиление сигнала в области гипофиза и увеличение последнего в размерах, что отражает наличие продуктивного гранулематозного воспаления. Очаговые изменения у таких пациентов обнаруживаются и в зоне гипоталамуса.

Поражение спинного мозга на МРТ при нейросаркоидозе может проявляться признаками миелита в виде протяженных (более 2-х позвоночных сегментов) зон усиления T2 сигнала (более отчетливо - после введения гадолиния), часто локализующихся вдоль дорсальной поверхности паренхимы мозга. Эти изменения стойкие и обычно сохраняются свыше 2 месяцев несмотря на лечение, что отличает изменения при саркоидозе от других вариантов миелита. Возможно также образование множественных паренхиматозных очагов. При этом более чем у трети пациентов выявляется усиление сигнала от мягкой мозговой оболочки на этом уровне. Могут визуализироваться и МРТ-признаки менингоградикулита. Поражение по типу люмбосакрального радикуломиелита известно как синдром Элсберга (Elsberg). Описана редко встречающаяся картина миелита передней части с дегенерацией межпозвоночного диска.

3.2 Исследование цереброспинальной жидкости и крови.

У пациентов с предполагаемым нейросаркоидозом при отсутствии противопоказаний к люмбальной пункции проводят исследование цереброспинальной жидкости. У 10% пациентов давление спинномозговой жидкости (СМЖ) в канале увеличено. Результаты рутинного лабораторного анализа СМЖ не имеют специфической картины при саркоидозе (обнаруживаются признаки воспалительной

реакции), однако важны для дифференциального диагноза. Наиболее частыми изменениями в спинномозговой жидкости при нейросаркоидозе оказываются лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка (обычно до 250 мг/дл), IgG, олигоклональных молекул и снижение уровня глюкозы. Уровень АПФ в СМЖ имеет низкую чувствительность и специфичность и как правило не оценивается при саркоидозе. Повышение уровня растворимого рецептора к интерлейкину-2 (IL-2) >150 пг/мл оказывается высокоспецифичным (93%) признаком, отличающим пациентов с нейросаркоидозом от больных с васкулитом ЦНС и рассеянным склерозом, однако чувствительность теста оказывается всего 61%.

Ряд дополнительных исследований позволяет исключить инфекцию и опухолевую патологию. При клинических показаниях проводят тест ПЦР на вирусы (Herpes simplex, Varicella zoster, Epstein-Barr, cytomegalovirus) и микобактерии, а также посев спинномозговой жидкости на бактерии (в том числе – кислотоустойчивые) и грибковую флору. Поскольку болезнь Лайма и сифилис могут иметь сходные с нейросаркоидозом неврологические проявления, целесообразно исследовать кровь на антитела к *Borrelia burgdorferi* и *Treponema pallidum*. Технология метагеномного секвенирования цереброспинальной жидкости перспективна для выявления возбудителей инфекционного процесса, однако широкого применения пока не имеет. Цитологическое исследование цереброспинальной жидкости при помощи микроскопии и проточной цитометрии для исключения инфекции и опухоли особенно важно в случаях выявления на МРТ признаков менингита и гидроцефалии.

Изменения в анализе крови отсутствуют или неспецифичны при нейросаркоидозе. Измерение уровня СРБ, АПФ, а также растворимых рецепторов к IL-2 в крови не имеют доказательств диагностической значимости и не определяют выбор стратегии лечения саркоидоза, тем не менее в отдельных случаях они могут оказаться полезными для принятия клинического решения.

3.3 Электроэнцефалография.

Электроэнцефалографические данные при нейросаркоидозе неспецифичны. При наличии эпилептических приступов на ЭЭГ могут выявляться региональные эпилептиформные разряды, очаговое или генерализованное замедление, а также иктальные паттерны. Диффузное замедление фоновой активности и нарушения физиологических ритмов на ЭЭГ могут наблюдаться при вовлечении в процесс белого

вещества головного мозга. ЭЭГ-изменения могут коррелировать с выраженностью неврологических нарушений при нейросаркоидозе, однако их прогностическая значимость остаётся неуточнённой.

3.4 Электромиография.

Ограниченное значение при саркоидозе имеет электромиография с оценкой проводимости нервных волокон. Позволяя выявить аксональные нарушения, она оказывается малоинформативной при поражении малых нервных волокон.

4. Дифференциальный диагноз

4.1 Поражение черепных нервов.

При невропатии черепно-мозговых нервов проводится дифференциальный диагноз с рассеянным склерозом, ревматологическими заболеваниями (синдромом Сьегрена, СКВ), болезнью Лайма, некоторыми вирусными инфекциями (герпесом, ВИЧ, Varicella zoster) и неопластическими заболеваниями (глиомой и менингиомой, инфильтративной лимфомой), а также гистиоцитозом. Для заболеваний, сопровождающихся невритом зрительного нерва, характерна боль в орбитальной области, что не свойственно саркоидозу. В остальном симптомы могут быть похожи (снижение остроты зрения, нарушение цветового зрения, изменение реакции зрачка). Симптоматика саркоидного поражения зрительного нерва в большинстве случаев развивается от нескольких дней до нескольких недель. Признаки отека диска зрительного нерва возникают в этом случае довольно рано, а в дальнейшем появляется его бледность, что отражает прогрессирование заболевания. Нередко при саркоидозе зрительного нерва в процесс одновременно вовлекаются другие черепномозговые нервы. Поражение лицевого нерва при идиопатическом параличе Белла в отличие от саркоидоза не сопровождается другими признаками системного гранулематоза и протекает моносиндромно.

4.2 Поражение головного мозга, спинного мозга и мозговых оболочек.

Поражение паренхимы головного мозга требует дифференциации с рассеянным склерозом, аутоимунной GFAP астроцитопатии, энцефаломиелитом, ассоциированным с антителами к гликопротеину миелиновых олигодендроцитов (болезнь антител MOG),

неоплазиями (в первую очередь – лимфомами), гистиоцитозом, а также васкулитами, болезнью Бехчета и хроническим лимфоцитарным воспалением ствола мозга (CLIPPERS).

Проявления гипоталамо-гипофизарных изменений при нейросаркоидозе имеют схожие клинические проявления с таковыми при IgG4-ассоциированной болезни, лимфоцитарном и ксантоматозном гипофизите, а также гранулематозном гипофизите несаркоидного генеза. Среди более известных заболеваний с такими проявлениями - гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), туберкулез, сифилис, ряд опухолевых болезней (аденома, краниофарингиома, герминома), доброкачественные кисты (киста Ратке) и инфильтративный гистиоцитоз. Эти же заболевания могут проявляться миелитом. Кроме того, миелит осложняет течение спондилита и ряда других невоспалительных нейродегенеративных процессов.

Дифференциальный ряд при проявлении лептоменингита (им страдает 10-20% больных нейросаркоидозом) включает туберкулезную и грибковую инфекцию, бруцеллез, болезнь Лайма, инфильтративный гистиоцитоз и аутоимунную GFAP астроцитопатию.

4.3 Поражение периферических нервов.

Периферическая нейропатия, условно включающая и поражение малых нервных волокон (выявление в них гранулематозного воспаления даже при клинических признаках патологии - редкость) возникает при нейросаркоидозе с разной частотой (до 86%). Дифференциальный диагноз проводят с острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией, АНЦА-ассоциированными васкулитами, инфекцией, а также проявлениями дефицита витамина B12, синдрома Сьегрена и осложнений сахарного диабета.

4.4 Поражение мышц.

При признаках миопатии (возникает у 10% пациентов) следует исключить группу ревматологических заболеваний (воспалительные миопатии, синдром Сьегрена, ревматоидный артрит, СКВ), инфекционную миопатию и миопатию эндокринного либо токсического генеза.

4.5 Поражение сосудов головного мозга.

Нейросаркоидоз редко проявляется острым нарушением мозгового кровообращения. При развитии острой очаговой неврологической симптоматики и подозрении на ОНМК в первую очередь исключают геморрагический и ишемический инсульты (особенно у пациентов с атеросклерозом), эмболию, васкулиты. Редко подобная симптоматика возникает у пациентов с ангиоинвазивной (интраваскулярной) лимфомой.

Схожими с нейросаркоидозом клиническими симптомами в виде головных болей, эпилептических приступов, когнитивных расстройств, атаксии и нейропатии черепных нервов проявляется такая редкая патология, как первичный васкулит ЦНС (2.4 на 1 млн. человек в год). Это заболевание характеризуется воспалением и деструкцией стенок сосудов среднего и мелкого калибра, что приводит к сужению сосудистого просвета и дефициту кровотока в ЦНС. Симптомы могут соответствовать транзиторной ишемической атаке или инсульту, что не свойственно саркоидозу. Среди этих пациентов оказываются больные молодого возраста. При первичном васкулите может поражаться любой отдел ЦНС, но с большей частотой - кортикальные зоны головного мозга и мозговые оболочки. Инфаркт-подобные изменения могут располагаться в областях, где инсульты атеросклеротического и эмболического генеза возникают редко (например – в области corpus callosum).

Обычная МРТ-ангиография и КТ-ангиография головного мозга позволяет хорошо визуализировать лишь крупные сосуды и имеет ограниченное значение для диагностики васкулита сосудов среднего и малого диаметра. Для оценки состояния мелких сосудов применяют конвенциональную ангиографию либо МРТ с высокой разрешающей способностью (7 Тл) с подавлением шумового сигнала, вызванного течением крови в сосудах и церебральной жидкости. Золотым стандартом диагностики служит морфологическое исследование.

4.6 Дифференциальный диагноз нейросаркоидоза и нейроинфекции.

Инфекционные заболевания ЦНС (бактериальные, вирусные, грибковые и риккетсиозные) могут имитировать нейросаркоидоз по данным МРТ и клинической картине. В отличие от саркоидоза, они обычно сопровождаются лихорадкой, лабораторными признаками активного воспаления и прогрессирующим течением. Кроме того, при них отсутствуют характерные КТ-признаки внутригрудного саркоидоза. Вместе с тем, поражение органов дыхания при саркоидозе (внутригрудная

лимфаденопатия, множественные очаговые тени, консолидации в легких) может иметь черты сходства с микобактериальной или грибковой инфекцией.

Наиболее частой бактериальной причиной подострого или хронического воспаления, симулирующего нейросаркоидоз, оказываются *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella*, *Treponema pallidum*. Среди вирусов преобладают семейство *Herpesviruses* (*Varicella zoster*, *Cytomegalovirus*) и ВИЧ, а среди возбудителей грибковой инфекции - *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*. Грибковые инфекции (например, криптококковый менингит) чаще встречаются у пациентов с иммунодефицитом.

Для исключения инфекции в ткани мозга и спинномозговой жидкости используют культуральные, молекулярные, а также серологические методы, что наряду с морфологической верификацией помогает избежать ошибочного назначения иммуносупрессивной терапии, которая может усугубить течение инфекционного заболевания.

Таблица 1. Дифференциально-диагностический ряд нейросаркоидоза

Категория поражения	Дифференциальные диагнозы
Поражение черепно-мозговых нервов	рассеянный склероз, синдром Шегрена, СКВ, болезнь Лайма, ВИЧ-ассоциированные нейропатии, опухолевые поражения ЦНС (глиома, лимфома), инфекции
Поражение головного мозга и мозговых оболочек	нейромиелит зрительного нерва (оптиконейромиелит), болезнь MOG-антител, васкулиты (гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета), лимфома ЦНС, инфекции
Поражение спинного мозга	инфекционные миелиты (туберкулез, сифилис), демиелинизирующие процессы (рассеянный склероз, оптиконейромиелит), паранеопластические синдромы, инфекции
Поражение периферических нервов	васкулиты (АНЦА-ассоциированные), дефицит витамина В12, диабетическая нейропатия, инфекции
Миопатии	воспалительные миозиты (дерматомиозит, полимиозит),

	эндокринные миопатии, токсические миопатии
Васкулопатия	первичный васкулит ЦНС, гиперкоагуляционные состояния, системные заболевания соединительной ткани

5. Морфологическая верификация нейросаркоидоза.

Морфологическая диагностика саркоидоза основывается на выявлении в пораженных тканях эпителиоидноклеточных неказеозных гранул с многоядерными гигантскими клетками. Наличие саркоидных гранул в одном органе не подтверждает системный характер заболевания, поэтому диагноз обосновывается соответствием морфологических признаков и клиническим проявлениям болезни. Биопсия нервной ткани в противовес эмпирическому лечению нейросаркоидоза обсуждается при отсутствии признаков саркоидоза других органов и систем, а в случае уже начатой терапии – при ухудшении клинико-радиологической картины. Получение морфологического подтверждения саркоидоза особенно важно при показаниях к длительной иммуносупрессивной терапии. В дифференциальном ряду следует рассматривать гранулематозы инфекционной этиологии и саркоидную реакцию, которая возникает рядом с малигнизированной опухолью в том числе и в ЦНС. Морфологическое исследование рекомендуется дополнять тестами молекулярной диагностики для исключения туберкулеза, что особенно актуально в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом.

В связи с тем, что у 90% пациентов с нейросаркоидозом выявляются признаки саркоидоза других локализаций, биопсию головного или спинного мозга проводят в исключительных случаях и после получения результатов МРТ с контрастированием. При подозрении на нейросаркоидоз следует исключить саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов (обычно рекомендуется КТ грудной клетки), а также других органов, которые часто поражаются при этом заболевании (кожа, глаза, печень, ЛОР-органы). Отсутствие признаков внутригрудного саркоидоза на КТ может потребовать проведения ПЭТ-КТ с 18-F фтордезоксиглюкозой для выявления метаболически активных лимфоузлов.

Мишенью для биопсии наиболее часто становится ткань легкого, внутригрудной или периферический лимфоузел или кожа. Значительно реже проводят биопсию печени или ЛОР-органов, очень редко – биопсия органов зрения. Биопсия

нервной ткани проводится в исключительных случаях, ориентируясь на данные МРТ, клинические проявления и результаты электромиографии (рис 2).

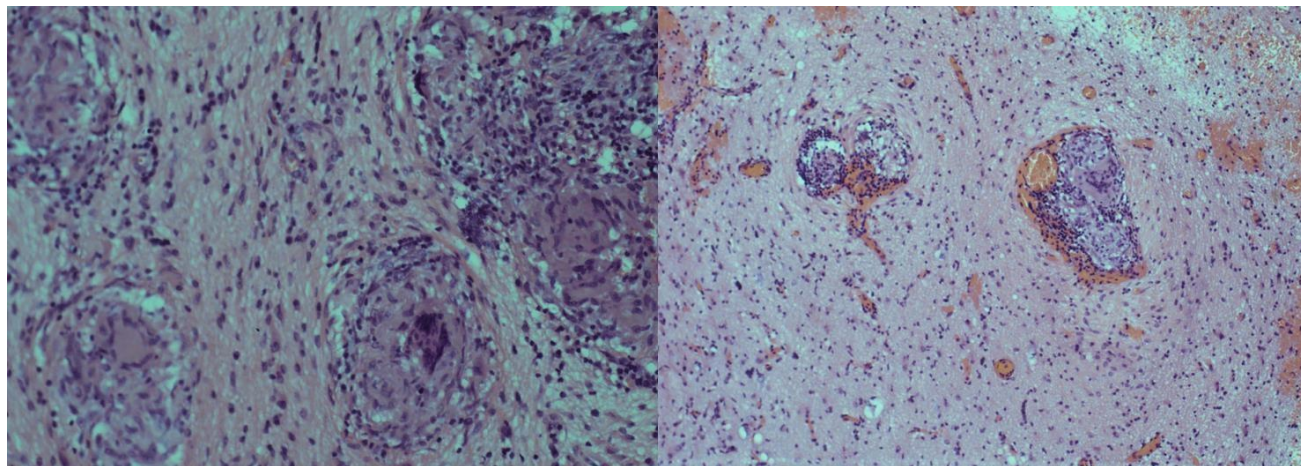


Рисунок 2. Саркоидные гранулемы в биоптате головного мозга.

Для выявления невропатии малых нервных волокон также редко проводят эпидермальную биопсию с количественной оценкой терминальных нервов и иннервации потовых желез, поскольку результаты исследования неспецифичны для саркоидоза и других заболеваний.

Биопсия как правило не требуется в случае наличия синдрома Лефгрена (который считается высокоспецифичным для саркоидоза), а также если диагноз саркоидоза ранее был верифицирован при биопсии другого органа. При вовлечении в процесс зрительного нерва морфологическое подтверждение не проводится из-за крайне высокого риска необратимой потери зрения. В этом случае уровень диагностической уверенности в нейросаркоидозе снижается.

Если проведенное обследование (МРТ, исследование цереброспинальной жидкости и/или электромиография с оценкой нервной проводимости) соответствуют нейросаркоидозу и саркоидоз морфологически верифицирован при биопсии другого органа, то диагноз нейросаркоидоза считается «вероятным». Если морфологическое подтверждение саркоидоза вообще не было получено, но проведенное обследование указывает в пользу нейросаркоидоза (клиникорadiологическая картина соответствует проявлениям доброкачественного гранулематоза нервной системы, а альтернативный диагноз исключен), его определяют как «возможный».

6. Медикаментозная терапия.

Системные глюкокортикостероиды считаются препаратом первой линии при саркоидозе. Их назначение в случаях клинически значимого нейросаркоидоза имеют наивысший уровень убедительности рекомендаций (А) при очень низком уровне доказательств. Короткие курсы глюкокортикостероидов (несколько недель в дозе 0.5 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон) как правило эффективны при острых формах заболевания, протекающих с синдромами Лефгрена и Хеерфорда, либо при саркоидозе, проявляющемся только поражением лицевого нерва или миопатией, однако рецидив болезни требует возобновления терапии на длительный срок.

При хроническом саркоидозе лечение проводят длительно (в клинической практике обычно в течение от нескольких месяцев до 2 лет), однако оптимальные дозы глюкокортикостероидов и сроки терапии неизвестны и остаются предметом обсуждения экспертов. Первоначальная доза может быть 20-40 мг/сутки в пересчете на преднизолон в течение 2-4 недель с дальнейшим постепенным уменьшением и переходом на поддерживающий прием. В ряде случаев при поражении паренхимы головного или спинного мозга, саркоидной энцефалопатии, гидроцефалии или асептическом менингите улучшение наступает лишь при использовании больших доз глюкокортикостероидов (1-1.5 мг/кг/сутки в пересчете на преднизолон) в течение 4-х недель. В случае быстро прогрессирующей клинической неврологической симптоматики рекомендуют внутривенную пульс-терапию (например, преднизолон 1000 мг/сутки в течение 3-5 дней), и затем пациенты продолжают пероральный прием препарата в дозе 1-1.5 мг/кг/сутки и в дальнейшем постепенно снижают до минимально эффективной дозы, позволяющей контролировать активность воспаления.

Первоначально скорость снижения дозы глюкокортикостероидов составляет в среднем 5 мг каждые 1-2 недели, но по мере приближения к рекомендуемой пациенту поддерживающей дозе ее снижают еще медленнее (например, на 2-2.5 мг каждые 1-2 недели), что позволяет избежать рецидивов. Величина поддерживающей дозы индивидуальна и у многих пациентов составляет 5-10 мг/сутки в пересчете на преднизолон, однако такая доза не всегда обеспечивает достаточный противовоспалительный эффект: рецидив саркоидоза возникает чаще на фоне приема преднизолона ≤ 10 мг/сутки). В случае возврата симптоматики саркоидоза дозу

глюкокортикостероидов вновь рекомендуется увеличить до дозы более 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон (нередко текущую дозу просто удваивают), дополняя ее стероид-сберегающей терапией иммуносупрессантами. В дальнейшем вновь делаются попытки уменьшить ее до поддерживающей.

Опубликованы результаты лечения саркоидоза метотрексатом, азатиоприном, циклососфамидом, лефлуномидом, микофенолата мофетилем, инфликсимабом, тоцилизумабом, тофацитинибом, барицитинибом и ритуксимабом как в сочетании с глюкокортикостероидами, так и в виде монотерапии. Во многих случаях отмечается их удовлетворительная переносимость и позитивный эффект лечения, в том числе - снижение частоты рецидивов. На сегодняшний день известны результаты рандомизированных сравнительных исследований разных вариантов иммуносупрессивной терапии больных нейросаркоидозом, однако полученных данных недостаточно для алгоритмизации выбора лечения. Рекомендации экспертов Европейского респираторного общества о назначении в виде стероид-сберегающей терапии метотрексата, азатиоприна или микофенолата мофетила, а также добавление к ней инфликсимаба относятся к условным и имеют очень низкий уровень доказательности. Прогнозировать эффективность иммуносупрессивной терапии пока невозможно и резистентность к лечению устанавливается эмпирически, обычно после нескольких возможных вариантов терапии.

Лечение проводят под контролем клинических симптомов, визуализирующих методов (МРТ, КТ). При необходимости проводят ЭМГ и ЭЭГ в динамике. Контрольные исследования спинномозговой жидкости для титрования дозы препарата не рекомендуются, поскольку такая тактика приводит к избыточной иммуносупрессии.

7. Нейрохирургическое лечение.

Хирургическое вмешательство при нейросаркоидозе проводится не только для морфологической диагностики заболевания, но и с целью лечения проявлений нейросаркоидоза и его осложнений. Резекция очагов гранулематозного воспаления помогает устранить проявления очаговых неврологических нарушений, компрессионного синдрома, а также эндокринопатии (в частности, несахарного диабета при поражении хиазмально-селлярной области). Опубликованы данные о положительном результате оперативного лечения эпилептогенных очагов в сочетании с терапией антиконвульсантами и системной противовоспалительной терапией, что

позволило достигнуть полного регресса эписиндрома с возможностью отмены противосудорожной терапии. При развитии окклюзионной или дисрезорбтивной гидроцефалии у пациентов нейросаркоидозом проводятся различные виды ликворошунтирующих операций.

8. Прогноз пациентов с нейросаркоидозом.

Большинство (приблизительно две трети) пациентов переносят монофазный вариант нейросаркоидоза без последующих рецидивов, у остальных заболевание протекает волнообразно, периоды обострения чередуются с периодами относительного благополучия. Неблагоприятный прогноз ассоциируется с молодым возрастом, поражением головного мозга, гидроцефалией и стойкой иммуносупрессией на фоне терапии. Примерно 10% больных погибают от самого заболевания или осложнений терапии, вместе с тем современные методы лечения саркоидоза существенно улучшили прогноз нейросаркоидоза и качество жизни пациентов.

Нейропатия лицевого и других черепномозговых нервов при саркоидозе нередко имеет благоприятное течение и регрессирует в течение нескольких недель, однако у части пациентов может рецидивировать. Поражение глазного нерва, области хиазмы или зрительного тракта расценивается как неблагоприятное, поскольку может прогрессировать до стойкой утраты зрения несмотря на лечение.

Клинические симптомы асептического менингита обычно исчезают в течение нескольких недель, при этом плеоцитоз спинномозговой жидкости может длительно сохраняться. Изменения в ткани мозга и мозговых оболочках на МРТ визуализируются долгое время, но объем патологических изменений (величина или число очагов) с течением времени уменьшается.

Признаки эндокринопатии редко исчезают на фоне терапии глюкокортикостероидами и обычно требуют применения гормонозаместительной терапии. Вегетативные расстройства, наступившие вследствие поражения гипоталамуса, при саркоидозе как правило не исчезают спонтанно и нуждаются в дополнительной терапии.

Лечение эписиндрома может потребовать длительного приема антиконвульсантов и оказывается более успешным в случае достижения контроля за гранулематозным воспалением. Энцефалопатия и васкулопатия при саркоидозе имеют неблагоприятное волнообразное течение и обычно прогрессируют. Расширение

желудочков головного мозга может быть бессимптомным, но у части пациентов ассоциируются с острым ухудшением состояния или постепенно прогрессирующей симптоматикой. Периферическая нейропатия и миопатия имеют тенденцию к постепенному ухудшению, но возможна длительная ремиссия этих проявлений саркоидоза.

Список литературы

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 // *Am J Respir Crit Care Med*. — 1999. — Vol. 160, № 2. — P. 736–755.
2. Stern B.J., Royal W. III, Gelfand J.M., Clifford D.B., Tavee J., Pawate S., et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group // *JAMA Neurology*. — 2018. — Vol. 75, № 12. — P. 1546–1553.
3. Fritz D., van de Beek D., Brouwer M.C. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis // *BMC Neurology*. — 2016. — Vol. 16, № 1. — P. 220.
4. Kidd D.P. Neurosarcoidosis: clinical manifestations, investigation and treatment // *Practical Neurology*. — 2020. — Vol. 20, № 3. — P. 199–212.
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология*. — 2022. — Т. 32, № 6. — С. 806–833.
6. Stern B.J., Krumholz A., Johns C., Scott P., Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations // *Archives of Neurology*. — 1985. — Vol. 42, № 9. — P. 909–917. doi:10.1001/archneur.1985.04060080095022.
7. Berker T.K., Isikay A., Gurlek A.A. Panhypopituitarism as the first manifestation of sarcoidosis: case report and review of the literature // *Pituitary*. — 2004. — Vol. 7, № 2. — P. 73–78.
8. Tavee J.O., Karwa K., Ahmed Z., Thompson N., Parambil J., Culver D.A. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment // *Respiratory Medicine*. — 2017. — Vol. 126. — P. 135–138.

9. Ginat D.T., Dhillon G., Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis // *Journal of Clinical Imaging Science*. — 2011. — Vol. 1. — P. 15. doi:10.4103/2156-7514.76693.
10. Imsirovic B., Guso E., Omerhodzic I., Tawil A.A., Merhemic Z. Neurosarcoidosis – the Role of Magnetic Resonance Imaging in Diagnostics // *Acta Informatica Medica*. — 2023. — Vol. 31, № 1. — P. 73–75. doi:10.5455/aim.2023.31.73-75.
11. Imsirovic B, Guso E, Omerhodzic I, Tawil AA, Merhemic Z. Neurosarcoidosis - the Role of Magnetic Resonance Imaging in Diagnostics. *Acta Inform Med*. 2023 Mar;31(1):73-75. doi: 10. 5455/aim. 2023. 31. 73-75. PMID: 37038484; PMCID: PMC10082661.
12. Perillo, T. ; Capasso, R. ; Pinto, A. Neuroimaging of the Most Common Meningitis and Encephalitis of Adults: A Narrative Review. *Diagnostics* 2024, 14, 1064.
13. Murphy OC, Salazar-Camelo A, Jimenez JA, et al. Clinical and MRI phenotypes of sarcoidosis-associated myelopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4).
14. Stewart, R. D. , Auffret, M. D. , Warr, A. , Wiser, A. H. et al. (2018). Assembly of 913 microbial genomes from metagenomic sequencing of the cow rumen. *Nature Communications*, 9(1), 870.
15. Bilgin Topçuoğlu, Özgür & Kavas, Murat & O ztas, S. & Nc, Saeedudheen & Cetintas Afsar, Gulgun & Saraç, Sema & Midi, Ipek. (2016). EEG in Sarcoidosis Patients Without Neurological Findings. *Clinical EEG and Neuroscience*. 48. 10. 1177/1550059416646651.)
16. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Oct 4;8(6):e1084.
17. Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer PS, Benecke R, Zetl UK. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;175(3):385-96. doi: 10. 1111/cei. 12204. PMID: 24028073; PMCID: PMC3927899.
18. Скрипченко Наталья Викторовна, Лобзин Ю. В. , Иванова Г. П. , Команцев В. Н. , Алексеева Л. А. , Иванова М. В. , Вильниц А. А. , Горелик Е. Ю. , and Skripchenko E. Yu. . "Нейроинфекции у детей" *Детские инфекции*, vol. 13, no. 1, 2014, pp. 8-18.
19. Tunkel, A. R. , Glaser, C. A. , Bloch, K. C. , Sejvar, J. J. , Marra, C. M. , Roos, K. L. , . . . & Whitley, R. J. (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 47(3), 303-327.

20. Barney J. Stern, MD; Walter Royal III, MD; Jeffrey M. Gelfand, MD, MAS; David B. Clifford, MD; et al. JAMA Neurol. 2018;75(12):1546-1553. doi:10. 1001/jamaneurol. 2018. 2295 Published online August 27, 2018.
21. Sobic-Saranovic, D. , Grozdic, I. , Videnovic-Ivanov, J. , Artiko, V. , Petrovic, S. , Saranovic, D. , Milinkovic, D. , Ignjatovic, I. , Tomic, I. , Dakovic, M. , & Colovic, V. (2012). The clinical impact of 18F-FDG PET and PET/CT in patients with sarcoidosis. Journal of Nuclear Medicine, 53(9), 1543-1550
22. R. P. Baughman, D. Valeyre, P. Korsten, A. G. Mathioudakis, W. A. Wuyts, A. Wells, et al. , ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis, Eur. Respir. J. (2021), <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>. PubMed PMID: 34140301.
23. N. S. Paramothayan, T. J. Lasserson, P. W. Jones, Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis, Epub 2005/04/23, Cochrane Database Syst. Rev. 2 (2005) CD001114, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001114.pub2>. PubMed PMID: 15846612; PubMed Central PMCID: PMCPMC6464973.
24. F. F. Rahaghi, R. P. Baughman, L. A. Saketkoo, N. J. Sweiss, J. B. Barney, S. S. Birring, et al. , Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis, Eur. Respir. Rev. 29 (155) (2020), 190146, <https://doi.org/10.1183/16000617.0146-2019>
25. Murayama, K. , Inoue, A. , Nakamura, Y. , Ochi, M. , Shigekawa, S. , Watanabe, H. , Kitazawa, R. , & Kunieda, T. (2021). A rare case of neurosarcoidosis occurred only in the medulla oblongata mimicking malignant brain tumor. Surgical neurology international, 12, 243.
26. Shields, R. , Sagan, O. , Roebke, L. , Vander Maten, J. , Shah, S. , Chang, G. , Ibrahim, D. , & Naz, S. (2021). Rare case of multifocal extradural and intramedullary neurosarcoidosis without pulmonary involvement: a case report and literature review. Spinal cord series and cases, 7(1), 89.
27. Johns CE, Johns CS. A Case of Central Diabetes Insipidus Secondary to Neurosarcoidosis. Cureus. 2020 Oct 23;12(10):e11119. doi: 10.7759/cureus.11119. PMID: 33240714; PMCID: PMC7682679).
28. Sponsler JL, Werz MA, Maciunas R, Cohen M. Neurosarcoidosis presenting with simple partial seizures and solitary enhancing mass: case reports and review of the literature. Epilepsy Behav. 2005 Jun;6(4):623-30. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.02.016. Epub 2005 Apr 26. PMID: 15907759).

29. Pandey, A. , Stoker, T. , Adamczyk, L. A. , & Stacpoole, S. (2021). Aseptic meningitis and hydrocephalus secondary to neurosarcoidosis. *BMJ case reports*, 14(8), e242312.
30. Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoidosis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1336–1344.
31. Affan M, Mahajan A, Rehman T, et al. The effect of race on clinical presentation and outcomes in neurosarcoidosis. *J Neurol Sci* 2020; 417: 117073.
32. M. Thillai, C. P. Atkins, A. Crawshaw, S. P. Hart, L. P. Ho, V. Kouranos, et al. , BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis, Epub 2020/12/04, *Thorax* 76 (1) (2021) 4–20, <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214348>. PubMed PMID: 33268456.