

**З.А.Суслина, Б.А.Кистенёв,
М.Ю.Максимова, В.А.Моргунов**

НЕЙРОСАРКОИДОЗ



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2009**

УДК 616-002.7

ББК 56.12

С90

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Суслина З.А.

С90 Нейросаркоидоз / З.А.Суслина, Б.А.Кистенёв, М.Ю.Максимова, В.А.Моргунов. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 208 с. : ил.
ISBN 5-98322-556-1

Настоящая монография – итог более чем 16-летнего изучения проблемы нейросаркоидоза в Научном центре неврологии РАМН. Представленные в ней результаты комплексного, динамического, совместного изучения генерализованного саркоидоза специалистами различных дисциплин – неврологами, патологоанатомами и фтизиатрами – позволяют лучше понять характер, клиническую картину и закономерности течения неврологических проявлений при саркоидозе, повысить эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий.

Книга предназначена для неврологов, ревматологов, врачей иных специальностей, интересующихся проблемой саркоидоза.

УДК 616-002.7

ББК 56.12

ISBN 5-98322-556-1

© Суслина З.А., Кистенёв Б.А.,
Максимова М.Ю., Моргунов В.А., 2009

© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Проблема саркоидоза: история, терминология, распространенность, классификация	7
1.1. История	7
1.2. Терминология	13
1.3. Распространенность	14
1.4. Классификация	16
Глава 2. Саркоидоз органов и систем	18
2.1. Этиология и патогенез	18
2.2. Патоморфология саркоидоза	24
2.3. Клинические проявления	71
2.4. Варианты течения	80
2.5. Критерии активности	81
2.6. Объем исследований и диагностика саркоидоза	81
2.7. Лечение	88
Глава 3. Нейросаркоидоз (клинические проявления, диагностика)	94
3.1. Саркоидоз головного мозга и многообразие его клинических форм	94
3.2. Саркоидоз спинного мозга	144
3.3. Саркоидоз периферической нервной системы	153
Глава 4. Диагностика нейросаркоидоза	160
4.1. Общие принципы обследования больных	163
4.2. Ранняя диагностика	167
4.3. Дифференциальная диагностика нейросаркоидоза	169
4.4. Активность саркоидоза головного мозга	178
4.5. Ошибки в клинической диагностике	181
Глава 5. Лечение нейросаркоидоза и его результаты	185
5.1. Методы лечения	185
5.2. Рецидивы	187
5.3. Отдаленные результаты	188
Заключение	191
Литература	193

ВВЕДЕНИЕ

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

Саркоидоз как самостоятельная нозологическая форма известен более 100 лет, однако и сегодня еще неясны его этиология и патогенез, остаются спорными различные подходы к его эффективной терапии.

В настоящее время саркоидоз продолжает оставаться в сфере внимания фтизиатров и пульмонологов, так как считается, что основным проявлением заболевания является поражение органов дыхания. Однако при саркоидозе могут вовлекаться и другие органы, в том числе и нервная система. Если саркоидоз периферической

нервной системы описан в значительном количестве работ, то клиническим проявлениям, диагностике и лечению саркоидоза центральной нервной системы посвящены немногочисленные сообщения. Эти работы основываются на небольшом клиническом материале, в ряде из них отсутствуют результаты катамнеза, не приводятся данные комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования больных с использованием современных высокоинформативных технологий. Описание церебрального саркоидоза сделано в основном на материале аутопсий и лишь в единичных случаях — на материале биопсий.

Нейросаркоидоз нередко наблюдается у лиц молодого и среднего возраста, сопровождается тяжелыми осложнениями и остаточными явлениями, высоким процентом инвалидизации, смертности.

В исследованиях, выполненных отечественными и зарубежными учеными, не получил должного освещения вопрос о причинах развития неврологических нарушений при саркоидозе. Между тем эти нарушения могут занимать значительное место в клинической картине болезни. Необходимость адекватной патогенетической терапии нейросаркоидоза выдвигает на первый план проблему правильной и ранней его диагностики. Трудности диагностики такой формы саркоидоза заключаются, прежде всего, в том, что при стабильности или отсутствии в некоторых случаях симптоматики саркоидоза органов грудной полости изменения

со стороны нервной системы выступают в клинической картине заболевания на первый план. Поэтому накопление клинических наблюдений саркоидоза нервной системы имеет большой практический и теоретический интерес.

В изложении собственного материала мы не раз будем останавливаться на дифференциально-диагностических трудностях саркоидоза нервной системы. То, что эти затруднения являются частыми и возможность диагностических ошибок велика, лучше всего подтверждается фактом существования некоторого количества работ, специально посвященных дифференциальной диагностике саркоидоза нервной системы. Поскольку для установления диагноза саркоидоза нервной системы основных критериев в настоящее время не существует, данные о частоте диагностических ошибок отсутствуют.

Несмотря на значительные трудности, возникающие при распознавании саркоидоза нервной системы, а также несмотря на научную, практическую и социальную значимость проблемы, ей, к сожалению, уделяется небольшое внимание.

Настоящая монография — итог более чем 16-летнего изучения проблемы нейросаркоидоза в Научном центре неврологии РАМН. Представленные в ней результаты комплексного, динамического, совместного изучения генерализованного саркоидоза специалистами различных дисциплин — неврологами, патологоанатомами и фтизиатрами — позволяют лучше понять характер, клиническую картину и закономерности течения неврологических проявлений при саркоидозе, повысить эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий.

Материал, на основании которого написана настоящая работа, пред-

ставляет собой результаты обследования и лечения 89 больных саркоидозом нервной системы, которые были госпитализированы в Научный центр неврологии РАМН. Все больные, находившиеся в Научном центре неврологии РАМН, получали глюкокортикостероидную терапию с курсами пульс-терапии во время обострения заболевания. Эти 89 случаев саркоидоза нервной системы послужили нам основанием для аналитической разработки форм саркоидоза нервной системы.

В Научном центре неврологии РАМН начиная с 90-х годов детально изучаются различные формы нейросаркоидоза. Целенаправленное обследование больных и диагностика саркоидоза нервной системы стали возможными на основе тесного сотрудничества Научного центра неврологии РАМН с НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, комплекса междисциплинарных исследований, благодаря использованию и сочетанию новейших методов диагностики.

Считаем своим долгом принести глубокую благодарность директору НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, академику РАМН М.И.Перельману, заместителю директора по научной работе, профессору С.Е.Борисову, ведущему научному сотруднику Е.А.Купавцевой и коллективу научных сотрудников и врачей диагностического отделения НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова за участие в обследовании больных саркоидозом.

Авторы выражают признательность за неизменную поддержку и безотказную помощь всем своим коллегам Научного центра неврологии РАМН.

Глава 1. ПРОБЛЕМА САРКОИДОЗА: ИСТОРИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛАССИФИКАЦИЯ

1.1. История

История изучения саркоидоза насчитывает более 100 лет. Впервые описали и изучили кожные проявления этой болезни дерматологи. В 1869 г. во время посещения английским врачом Дж.Хатчинсоном (J.Hutchinson) города Христианиа (ныне — Осло) К.Бек (C.W.Воеск — профессор оперативной хирургии и дерматовенерологии) показал ему больного, шахтера 58 лет, с многочисленными бляшками красно-пурпурного цвета на тыльной поверхности рук и ног. Дж.Хатчинсон назвал это заболевание «папиллярным псориазом» («подагрой кожи») и сообщил о нем в 1875 г. в «Иллюстрациях к клинической хирургии» (Case of livid papillare psoriasis. In: «Illustrations of clinical surgery». — London, 1875. — P. 42). В 1898 г. Дж.Хатчинсон опубликовал истории болезни еще двух больных с подобными изменениями на коже. У одной из них, женщины 64 лет, на носу, щеках, правом ухе, шее, задней поверхности рук были обнаружены пятна и папулы красного цвета, постепенно увеличивающиеся в размерах. Эти наблюдения Дж.Хатчинсон отнес к туберкулезной волчанке, определив данный процесс как «простую волчанку с множественными чешуйчатыми высыпаниями красного цвета без признаков изъязвления и воспаления» («lupus vulgaris multiplex non ulcerans et non serpiginosus»), и назвал его «болезнью Мортимер» (по фамилии больной). Микроскопического исследования кожи проведено не было.

В феврале 1889 г. французский дерматолог Э.Бенье (E.Besnier) на клинической конференции в госпитале Святого Людовика продемонстрировал больного, 34 лет, со своеобразными высыпаниями на коже лица. Заболевание началось в 1879 г. с поражения ушей в холодную погоду. Спустя 3 года на носу появилось опухолевидное образование красного цвета, постепенно увеличивающееся в размерах. При осмотре обращал на себя внимание огромный, синюшно-красный нос. У больного, кроме того, были увеличены локтевые лимфатические узлы и поражены сухожилые влагалища и синовиальные оболочки суставов пальцев рук. Э.Бенье назвал демонстрируемое заболевание «ознобленной волчанкой» (lupus pernio) — «ознобленная волчанка лица, грибковое воспаление синовиальных оболочек (скрофулотуберкулез) суставов рук» («lupus pernio de la face, synovitis fungieuses (scrofulotuberculeuses) symmetriques des extremités superieures»).

Свое наблюдение Э.Бенье рассматривал как близкое к папиллярному псориазу, который описал Дж.Хатчинсон, хотя не вполне идентичное ему, и особенно красной волчанке, разнovidностью которой он его и считал.

Через 3 года М.Теннесон (M.Tenneson) (1892), соотечественник Э.Бенье, у больного с аналогичным поражением кожи при микроскопическом исследовании удаленного ее участка обнаружил множественные

эпителиоидные и отдельные гигантские клетки.

История саркоидоза в современном понимании этого слова начинается с 1899 г. и связана с именем норвежского дерматолога Ц.Бека (С.Воеск), основателя Норвежского дерматологического общества. Именно он дал заболеванию его название — саркоидоз, происходящее от греческих слов «sark» и «oid», что означает «подобный мясу», и применил термин «саркоид кожи», основываясь на внешнем сходстве изменений кожи с доброкачественной саркомой, описанной в 1872 г. венгерским дерматологом М.К.Капоши (М.К.Kaposi).

Первая работа Ц.Бека (1899) называлась «Множественные доброкачественные саркоиды кожи» («Multiple benign sarkoid of the skin») и касалась больного в течение 5 лет 36-летнего мужчины с множественными узлами на волосистой части головы, лице, туловище, руках и ногах. Свежие узлы имели красный цвет, затем они темнели и становились желтоватыми или коричневыми; более крупные элементы имели в центре западение синюшно-красного цвета. Их морфологическая структура соответствовала той, которую ранее описал М.Теннесон. Имелось умеренное увеличение периферических лимфатических узлов. Однако, разделяя мнение о туберкулезной природе процесса, Ц.Бек в дальнейшем предложил другое его определение — доброкачественный милиарный люпоид.

В течение ряда лет никто не подозревал об общности трех дерматозов — болезни Мортимер, ознобленной волчанки Бенье—Теннесона и описанного позднее саркоида Бека. Так, когда на Лондонском конгрессе в 1896 г. Дж.Хатчинсон демонстрировал одного из своих больных болезнью Мортимер, присутствовав-

ший Э.Бенье не признал тождественности с описанным им наблюдением ознобленной волчанки. Только на Международном дерматологическом конгрессе в Париже в 1900 г. была установлена клиническая идентичность саркоида Бека, ознобленной волчанки и болезни Мортимер. Лишь через 10 лет, в 1909 г., К.Цилер (К.Zieler) указал на морфологическое тождество саркоида Бека с ознобленной волчанкой Бенье—Теннесона. С тех пор ознобленную волчанку справедливо рассматривают как клиническую разновидность саркоида Бека.

В 1904 г. на заседании Парижского дерматологического общества Ж.Дарье (J.Darier) и Ж.Русси (G.Roussy) продемонстрировали и в том же году описали случай «множественных доброкачественных опухолей (подкожных саркоидов)». Так появилась третья по счету (после ознобленной волчанки и саркоида Бека) форма кожных саркоидов.

В 1913 г. французские дерматологи Л.Брок (L.Brocq) и Л.-М.Потрие (L.-M.Pautrier) описали новую, четвертую форму саркоида Бека — ангиолопоид, характеризующийся более выраженным сосудистым компонентом и имеющий сходство, с одной стороны, с волчанкой, а с другой — с саркоидом Бека.

В 1909 г. датский окулист Х.Ф.Херфордт (С.Ф.Heerfordt) описал своеобразный синдром в виде увеита, увеличения околоушных и других групп слюнных желез, нарушения иннервации черепных нервов, преимущественно лицевого нерва. Автор полагал, что эти изменения обусловлены туберкулезом, и назвал синдром подострым лихорадочным увеопаротитом (febris uvea-parotidea subchronia). Однако Л.-М.Потрие (1935) на основании клинических и гистологических исследований устано-

вил, что синдром Хеерфорда представляет собой проявление саркоида.

С появлением рентгенологического метода исследования Р.Кинбок (R.Kienböck) (1902), Н.В.Морозов (1908) и О.Юнглинг (O.Jüngling) (1911) у больных ознобленной волчанкой впервые обнаружили и описали в эпифизах малых трубчатых костей своеобразные единичные или множественные кисты в виде округлых очагов разрежения костной ткани (*osteitis tuberculosa multiplex cystica*). При прогрессировании заболевания иногда наблюдалось разрушение костной ткани и деформация пальцев рук и ног. Тогда же Дж.Ридер (J.Rieder) при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки больных, страдавших *lupus pernio*, выявил у них своеобразные патологические изменения в легких и медиастинальных лимфатических узлах, а Е.Кузницки (E.Kusnitzky) и А.Битторф (A.Bittorf), кроме того, отметили поражение печени и селезенки.

Весьма частое вовлечение в процесс лимфатических узлов в 1913 г. установил шведский врач Й.Шауманн (J.Schaumann). Именно он в 1916 г. описал привычный и патогномичный в понимании современных врачей симптом саркоидоза — двустороннюю лимфаденопатию корней легких. Уже в своей первой работе (1914) «Об ознобленной волчанке» (она была опубликована через 20 лет — в 1934 г.) и в многочисленных последующих работах (1917—1953) автор идентифицировал различные проявления заболевания. В 1914 г. Й.Шауманн указал, что папиллярный псориаз, ознобленная волчанка и множественные доброкачественные саркоиды — проявления одного и того же заболевания, при котором могут также поражаться лимфатические узлы, легкие, кости,

нёбные миндалины, слизистые оболочки органов. Вместе с тем, Й.Шауманн подчеркивал, что образующиеся в различных органах гранулемы имеют, как правило, пролиферативный характер и локализуются преимущественно в лимфатической системе. Й.Шауманн считал, что увеличение периферических лимфатических узлов имеется у всех больных саркоидозом. На этом основании, а также вследствие высокой частоты патологических изменений в интра-торакальных лимфатических узлах и селезенке он определил саркоидоз как доброкачественный лимфогранулематоз. Однако в дальнейшем автор отказался от этого термина, связав этиологию саркоидоза с заражением микобактериями туберкулеза.

В 1929 г. К.Милиус (K.Mylus) и П.Шурманн (P.Schürmann) сообщили о результатах первого вскрытия больного саркоидозом Бека с поражением внутренних органов. При аутопсиях, произведенных в 1930 г., авторы обнаружили резко выраженные изменения в легких фиброзно-склеротического характера, который они расценивали как своеобразную форму туберкулеза или как так называемую универсальную склерозирующую крупноклеточную гиперплазию туберкулезной природы.

В дальнейшем было установлено поражение саркоидозом ретикулоэндотелиальной системы, костного мозга, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и т.д. Е.Юлингер (E.Uehlinger) (1955).

Можно утверждать, что именно Й.Шауманн и Л.-М.Потрие более всего способствовали выходу саркоида Бека из «чисто дерматологической компетенции». Частота поражения внутренних органов, в первую очередь интра-торакальных лимфатических узлов и легких, при этом за-

болевание привела к тому, что оно, начиная с 30-х годов, все в большей степени становится проблемой фтизиатрии, рентгенологии, внутренней медицины и ряда других клинических дисциплин.

В 1941 г. норвежский дерматолог М.А.Квейм (M.A.Kveim) обнаружил, что внутрикожное введение суспензии ткани пораженных саркоидозом лимфатических узлов или участков кожи вызвало образование папулы у 12 из 13 больных саркоидозом. Последующие исследования показали, что по своей структуре сформировавшиеся гранулемы Квейма были идентичны саркоидозным. Л.Зильцбах (L.Siltzbach), используя суспензию селезенки, усовершенствовал этот тест, подтвердил его специфичность и организовал его проведение. Тест был назван пробой Квейма—Зильцбаха.

В 1946 г. С.Лефгрен (S.Löfgren) описал синдром, названный впоследствии его именем: узловатая эритема, двусторонняя лимфаденопатия и полиартрит.

В 1939 г. Дж.Харрел (G.Harrel) и С.Фишер (S.Fisher) при биохимическом исследовании крови у больных саркоидозом отметили повышенные кальция. В 1979 г. С.Папапулос (S.Papapoulos) и др. обнаружили взаимосвязь между высокой концентрацией 1,25-дигидроксивитамином D (кальцитриолом) и гиперкальциемией у больных саркоидозом. Впоследствии Дж.Адамс (J.Adams) и др. (1983) установили, что кальцитриол вырабатывает *in vitro* культура макрофагов, взятых у больных саркоидозом.

В 1934 г. на съезде дерматологов в Страсбурге было введено название — болезнь Бенье—Бека—Шауманна в честь трех клиницистов, которые внесли существенный вклад в изучение заболевания. В 1948 г.

на Международной конференции в Вашингтоне было официально принято и другое определение — саркоидоз.

Опыт первых 50 лет изучения саркоидоза был обобщен в монографии В.Лонгоскопа (W.Longoscop) и Д.Фраймана (D.Freiman) в 1952 г.

В 1958 г. К.Вурм (K.Wurm) и др. предложили выделять в течении саркоидоза стадии на основании изменений на рентгенограммах органов грудной клетки. I — увеличение интраоракальных лимфатических узлов; II — развитие различных изменений в легких (избыточный петлистый рисунок, мелкие очаги милиарного типа, более крупные очаги размером 3—5 мм); III — выраженный фиброз и крупные, сливного типа, фокусные образования. Эти стадии были восприняты врачами как прогностически значимые, и классификация К.Вурма сохраняет свое значение в наши дни. Очень близка к этой классификации отечественная модификация, предложенная А.Е.Рабухиным и соавт. в 1975 г.

В середине 70-х годов применение фибробронхоскопии и трансbronхиальной биопсии сделало диагностику саркоидоза более точной (Koenig S.K. et al., 1975). В 1975 г. был установлен первый биохимический маркер активности саркоидоза — уровень ангиотензинконвертирующего фермента сыворотки крови (Lieberman J., 1975). Исследование жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже, также позволило начать более детальное изучение этого заболевания (Hunninghake G.W., Crystal R.G., 1981).

В начале XX века Ц.Бек (1916), М.Винклер (M.Winkler) (1905), Дж.Мазза (G.Mazza) (1908), О.Урбан (O.Urban) (1910) обнаружили у некоторых больных саркоидозом признаки поражения нервной системы.

Первые публикации по нейросаркоидозу относятся к началу XX столетия. Дж.Ленартович (J.Lenartowicz) в детальном клинико-анатомическом исследовании описал 17-летнюю девочку с головными болями, рвотой, нарушениями зрения, лихорадкой и кожными узлами, у которой на аутопсии был обнаружен саркоидоз лептоменинкса и ткани мозга.

Л.-М.Потрие в своей монографии (1940) впервые суммировал и проанализировал известные литературные данные о поражении нервной системы, в частности головного мозга при саркоидозе.

Клинические признаки поражения нервной системы при саркоидозе С. Neumann (1969) отмечал у 1% больных, J. Turiaf и J. Battesty (1971) – у 4,5% больных.

По данным М. Schomerus (1958), изучившего результаты аутопсии 165 умерших от саркоидоза, поражение нервной системы было отмечено у 24,8% из них. J. Daygas (1957) отметил его в 41 случае (в 21 случае, включая и наблюдения автора, этот диагноз основывался на клинико-анатомических данных). По данным J. Daygas, частота поражения нервной системы при саркоидозе варьирует, достигая 7,25% по материалам аутопсий и 3% по клиническим данным.

С. Jean-Girard (1956) приводит данные о 182 больных саркоидозом нервной системы; из них поражение черепных нервов отмечено у 95 (50%). Наиболее часто поражается лицевой нерв. Далее по частоте следует зрительный нерв. К. Schubert и др. (1971) обобщили данные о 133 больных саркоидозом нервной системы, подтвержденные при биопсии или аутопсии: у 79% из них наблюдались различные неврологические симптомы, у 72% – офтальмологические признаки, у 21% – эндокринные на-

рушения, у 17% – синдром Херперфорда, у 15% – несахарное мочеизнурение. Саркоидозные гранулемы были обнаружены в лептоменинксе, ткани мозга, нервах. Саркоидоз головного мозга может иметь диффузный и локальный «объемный» характер в виде опухолеподобной формы, что давало основание для оперативного вмешательства. Саркоидоз нервной системы ухудшает прогноз заболевания и может явиться причиной смерти.

Клинические проявления нейросаркоидоза крайне полиморфны. Как указывает С. Jean-Girard (1956), несахарный диабет встречается у 20% всех больных саркоидозом нервной системы. Первое наблюдение несахарного диабета при саркоидозе опубликовали в 1935 г. E. Lesne, С. Launay и С. See. На вскрытии у таких больных обнаруживали типичные для саркоидоза эпителиоидноклеточные гранулемы в области задней, передней и межзачаточной доли гипофиза (Jackson A.S., Hood T.R., 1958). Иногда несахарный диабет является первым симптомом саркоидоза (Albeaux-Fernet M. et al., 1954), иногда наоборот, его впервые диагностируют на вскрытии у лиц, при жизни никогда не имевших никаких других проявлений саркоидоза (Derot M., Tchobroutsky J., Roudier R., 1959).

Наряду с гипофизом наиболее часто при саркоидозе головного мозга поражаются зрительные нервы и хиазмальная область, ножки мозга (Lenartowicz J., Rothfeld J., 1930; Reis W., Rothfeld J., 1931; Walsh F.B., 1939).

Клинические проявления саркоидоза с «объемным» поражением головного мозга многообразны. Различные авторы отмечали гемипарезы, эпилептиформные приступы, гемианопсию, афазию, изменения психики, признаки повышения внутричерепного

давления. При аутопсии или при биопсии обнаруживали саркоидозные гранулемы в различных отделах головного мозга (чаще в лобной и затылочной долях) (Kaemmerer E., Scheicher-Gottron E., 1961). В редких случаях могут быть поражены базальные ядра с развитием синдрома паркинсонизма (Gupta N.N., Katiyar B.C., 1960; Jefferson M., 1958).

S.S.Goodman и M.E.Margulies (1959) наблюдали случай саркоидоза головного мозга, клинически напоминавший опухоль мозга. Во время краниотомии была частично удалена опухолеподобная масса, которая при микроскопическом исследовании оказалась типичной для саркоидоза. Других клинических проявлений саркоидоза не было. Значительное клиническое улучшение наступило в результате четырехмесячного лечения глюкокортикостероидами.

Морфологические изменения при саркоидозе головного мозга часто обнаруживаются и в его ткани, и в оболочках, а также в сосудах в различных областях мозга.

По мнению большинства авторов, широкая вариабельность поражений нервной системы при саркоидозе создает значительные диагностические трудности, особенно возрастающие при отсутствии выраженных проявлений саркоидоза других органов и систем. Окончательная диагностика основывается на совокупности неврологических и иных симптомов заболевания, которые удается выявить при тщательном клиническом и морфологическом исследовании кожи, поверхностных лимфатических узлов, исключении других заболеваний, а также на результатах лечения глюкокортикостероидами.

Первая международная конференция по саркоидозу состоялась в 1958 г. в Лондоне по инициативе доктора Д.Джеймса (D.James). С этого мо-

мента такие мероприятия стали проводиться каждые 3 года. В 1984 г. в свет вышел первый номер научного журнала «Sarcoidosis», основанного в Милане профессором Дж.Рицатто (G.Rizzatto), а в 1987 г. также в Милане во время Всемирного конгресса по саркоидозу была создана Всемирная ассоциация по саркоидозу и другим гранулематозам (WASOG).

С этого времени накопились многочисленные клинические наблюдения, которые значительно расширили представления об этом заболевании.

Отечественным ученым принадлежит ряд обобщающих исследований, посвященных саркоидозу как системному заболеванию. Это монографии и статьи А.Е.Рабухина, А.Г.Хоменко, Л.В.Озеровой, В.И.Брауде, А.И.Струкова и др. Сведения о нейросаркоидозе приведены в монографиях З.Л.Лурье (1960), А.С.Рабена (1964), А.Е.Рабухина, М.Н.Доброхотовой и Н.С.Тонитрова (1975), а также в статьях К.П.Пыльдвере (1963), С.К.Клецкого и Е.М.Фурсевича (1978), А.Ю.Макарова, З.И.Костиной, В.И.Туричина (1995), Б.А.Кистенёва, М.Ю.Максимовой, В.А.Моргунова (1996), В.Л.Добина, А.С.Старикова (1997), Л.В.Озеровой, С.Н.Васильева, О.Н.Шеметуна (2002).

Поражение нервной системы имелось у 2 из 50 больных саркоидозом (Рабен А.С., 1964). У одной из этих больных с рентгенологически выявленными признаками саркоидоза легких имел место синдром Хеерфорда (двусторонний иридоциклит, паротит и паралич лицевой мускулатуры). Второе наблюдение касается больной с тяжелым поражением нервной системы и смертельным исходом, клинически протекавшим по типу туберкулезного менингоэнцефалита и не диагностированным при жизни. Лишь результаты морфоло-

гического исследования дали возможность отвергнуть диагноз туберкулеза и диагностировать у больной саркоидоз мозговых оболочек, печени и легких. Из 510 больных, по данным А.Е. Рабухина (1975), те или иные виды поражения нервной системы отмечались у 10 (2%) больных. В статье С.К. Клецкого и Е.М. Фурсевича (1978) приведено секционное наблюдение генерализованного саркоидоза с поражением головного мозга. При морфологическом исследовании вокруг сосудов поверхности мозга были обнаружены формирующиеся саркоидозные гранулемы, состоящие из скоплений рыхло расположенных эпителиоидных клеток, лимфоидных и плазматических клеток. В коре, базальных ядрах, белом веществе и стволе головного мозга характер изменений был диффузным и распространялся на сосуды.

В 1999 г. опубликован общий документ ATS (American Thoracic Society), ERS (European Respiratory Society) и WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) – международное соглашение «Statement on sarcoidosis», в котором ведущими специалистами США и Западной Европы обобщены сведения о саркоидозе, накопленные к концу XX века.

Тем не менее за более чем столетнюю историю изучения саркоидоза на многие вопросы, связанные с этим заболеванием, так и не получены ответы. Это относится и к попыткам установить этиологию и патогенез заболевания, и к поискам эффективной терапии, которая позволила бы добиться полного и стабильного выздоровления.

1.2. Терминология

Термин «саркоидоз» укрепился сначала в англоязычной литературе и за-

тем получил широкое распространение (Orthner H., 1955).

В отечественной литературе наиболее часто встречается термин «болезнь Бенье–Бека–Шауманна».

В «Энциклопедическом словаре медицинских терминов» указано, что под общим названием «саркоид (люпоид)» понимаются поражения кожи при саркоидозе (болезнь Бенье–Бека–Шауманна) в виде бугорков в коже и узлов в подкожной клетчатке.

В рекомендациях Совета национальных исследований США (1949) саркоидоз трактуется как заболевание неизвестной этиологии. Клинические проявления могут быть генерализованными. Возможно поражение любого органа, но чаще всего поражаются легкие и лимфатические узлы, реже – кожа, нервная система, глаза и кости, особенно кости конечностей. Течение заболевания может быть хроническим или острым с общими реакциями в виде недомогания и лихорадки. Встречаются симптомы, связанные с поражением определенных органов и тканей. Внутрикожные туберкулиновые реакции часто отрицательные, содержание глобулинов в крови повышено.

Большинство исследователей разделяют точку зрения, согласно которой саркоидоз признается заболеванием, именуемым также эпителиоидно-клеточным гранулематозом. Поэтому остается в силе следующее определение его, принятое на Международной конференции в июне 1960 г. в Вашингтоне: «Саркоидоз – системный гранулематоз неизвестной этиологии и невыясненного патогенеза. При нем очень часто поражаются медиастинальные и периферические лимфатические узлы, легкие, печень, селезенка, кожа, глаза, кости, околоушные железы; вовлекаются в процесс и другие органы».

Состоявшийся в Нью-Йорке в 1975 г. 7-й Международный конгресс по саркоидозу определил его как системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, наиболее часто поражающее лиц молодого возраста и проявляющееся, как правило, билатеральным увеличением бронхопульмональных лимфатических узлов, легочной инфильтрацией, поражением кожи и глаз (Sadio R., 1980). Диагноз наиболее точен в тех случаях, когда клинико-рентгенологические изменения подтверждаются результатами морфологического исследования — обнаружением эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза более чем в одном органе. Иммунологическое обследование выявляет ослабление клеточного иммунитета и повышенный или нормальный уровень иммуноглобулинов. Иногда обнаруживается гиперкальциурия и гиперкальциемия. Течение и прогноз заболевания зависят от его начала. Острое начало с узловой эритемы предвещает доброкачественное течение и спонтанное излечение. Постепенное начало может привести к прогрессирующему фиброзу. Глюкокортикоидная терапия уменьшает выраженность симптоматики заболевания, подавляет воспаление и предупреждает образование гранул (Sadio R., 1980).

Дж.Скеддинг (J.Scadding) и Дж.Митчелл (D.Mitchell) (1985) подвергли критике приведенные выше дефиниции, поскольку они несут характер описания, а не определения болезни, и, кроме того, ограничивают представления о клинических проявлениях заболевания. Недостатком первого определения, по их мнению, является отсутствие такой характеристики, как поражение нескольких органов, а второго — нечеткость описания иммунных нарушений. Авторы

предложили определять саркоидоз как заболевание, характеризующееся образованием в нескольких органах или тканях эпителиоидно-клеточных бугорков без казеозного некроза (в центре может отмечаться фибриноидный некроз), которые или полностью исчезают, или подвергаются гиалинозу и фиброзу. Д.Джеймс (1984) также определил саркоидоз как болезнь, которая поражает более одного органа. Наиболее часто поражаются лимфатические узлы, легкие, печень, селезенка, кожа, глаза, кости кистей и стоп, слюнные железы; реакции гиперчувствительности замедленного типа могут угнетаться, но в определенных случаях встречаются гиперактивные Т-лимфоциты; специфический причинный агент не выявлен.

В настоящее время саркоидоз рассматривается как хроническая болезнь неясной этиологии, характеризующаяся поражением лимфатической системы, внутренних органов и кожи с образованием специфических гранул (Werner W., 1970). Заболевание известно также под названиями: болезнь Бека, болезнь Бенье—Бека—Шауманна, доброкачественный гранулематоз, первичный хронический гранулематоз, доброкачественный лимфогранулематоз, хронический эпителиоидно-клеточный ретикулоэндотелиоз, хронический эпителиоидно-клеточный гранулематоз, доброкачественный лимфогранулематоз Шауманна.

1.3. Распространенность

Саркоидоз встречается во всем мире. В разных странах его частота составляет от 1 до 40 на 100 тыс. населения (Geraint J.D., 1984; Hosoda Y., Sasagawa S., Yasuda N., 2002; Hosoda Y., Sasagawa S., Yamaguchi T., 2004).

Распространенность саркоидоза неоднородна, число больных сарко-

идозом ежегодно увеличивается на 1,9%. Вновь выявленные случаи чаще всего регистрируются у пациентов в возрасте 20–50 лет с наибольшей частотой в возрасте 30–39 лет (Werner W., 1970; ACCESS, 1999; Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al., 2001), 2/3 пациентов – женщины в возрасте 15–40 лет (Arendt A., 1980). Заболевают также дети и люди пожилого возраста (Фомина Т.А., Борисов С.Е., 1995; Аксенова В.А., Олянишин В.Н., 1996).

Заболеваемость саркоидозом в России, по данным С.Е.Борисова (1995), составляет 0,2–3,2 на 100 тыс. населения, достигая в некоторых регионах 10–20 на 100 тыс. населения. В Москве показатель заболеваемости саркоидозом в 1995–1996 гг. составлял 3,3; в 2000–2001 гг. установился на уровне 4,8 на 100 тыс. населения; в 2002 г. отмечено его снижение до 4,1 на 100 тыс. населения (Гармаш Ю.Ю., Колосовская В.П., 2003). В Воронеже в 1987 г. заболеваемость саркоидозом была 2,87 на 100 тыс. населения, в Смоленской области возросла за последние 15 лет с 1,35 до 2,96 на 100 тыс. населения (Борисов С.Е., 1996). Распространенность саркоидоза в Татарстане в 2000 г. составляла 14,8 на 100 тыс. населения (Визель А.А., Гурьева М.Э., 2001). Наиболее высокая заболеваемость саркоидозом в нашей стране наблюдается в северо-западных регионах, где она составляет от 5 до 12 случаев на 100 тыс. населения (Борисов С.Е., 1995). Высказывается мнение, что в России заболеваемость саркоидозом растет. В настоящий момент специальный учет заболеваемости саркоидозом не проводится.

В Украине заболеваемость варьирует от 1–2 до 17 на 100 тыс. населения в зависимости от региона (Поддубный А.Ф., 2000), в Беларуси в 2002 г. она составила 3,9 на 100 тыс.

населения (Бородина Г.Л., 2003). Стабильно высокий показатель заболеваемости отмечается в Минске (8,2 на 100 тыс. населения в 1997 г. и 9,8 на 100 тыс. населения в 2002 г.) (Бородина Г.Л., 2003).

Частота выявления саркоидоза в северных странах Западной Европы (Норвегия, Швеция, Финляндия) превышает частоту саркоидоза во Франции, Италии, Испании (Pietinalho A., Hiraga Y., Hosoda Y. et al., 1995; Thomeer M.J., Costabel U., Rizzato G. et al., 2001; Fite E., Alsina J.M., Oriol J. et al., 2002). Причина этого явления не ясна, но закономерность распространения саркоидоза в северных регионах прослеживается во всем мире (Деконенко Е.П., 2002). Так, в Швеции она составляет 64 на 100 тыс. населения (Djurić V., Mandi L., Vezendi S. et al., 1980), в Финляндии – 11,2 (Pietinalho A., Hiraga Y., Hosoda Y. et al., 1995), а в Испании – 1,5 на 100 тыс. населения (Fite E., Alsina J.M., Oriol J. et al., 2002).

В Японии заболеваемость саркоидозом составляет 1 на 100 тыс. населения, причем на северных островах (Хоккайдо) она в 10 раз выше, чем на южных (Кюсю) (Iwai K., Tachibana T., Takemura T. et al. (1993) (цит. по Kirkpatrick J.B., 1997); Hosoda Y., Sasagawa S., Yasuda N., 2002; Hosoda Y., Sasagawa S., Yamaguchi T., 2004). Крайне редко саркоидоз встречается у жителей Новой Зеландии и Австралии. В США заболеваемость саркоидозом составляет 11–40 человек на 100 тыс., наиболее частый возраст больных – 20–40 лет (Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A. et al., 2001). Саркоидоз чаще наблюдается у афроамериканцев, чем у представителей других рас, и характеризуется более тяжелым течением (Henke C., Henke G., Elveback L. et al., 1986; Rybicki B., Major M., Popovich Y. et al., 1997; Rybicki B.A., Iannuzzi M.C., Frederick M.M. et al., 2001).

1.4. Классификация

В нашей стране существует следующая классификация проявлений саркоидоза:

1. Внутригрудная форма – при которой выделяют 3 рентгеноморфологические стадии в зависимости от характера поражения легких. I стадия характеризуется внутригрудной лимфаденопатией без признаков поражения легких; во II стадии к поражению интраторакальных лимфатических узлов присоединяются признаки поражения легких в виде усиления и деформации легочного рисунка с диссеминированными мелкоочаговыми инфильтратами; в III стадии саркоидоза отмечаются мелкоочаговые инфильтративные изменения в легких на фоне исчезновения лимфаденопатии.

2. Генерализованная – при которой наряду с поражением органов грудной клетки имеется саркоидоз других органов.

3. Внегрудная форма – поражение различных органов без вовлечения в патологический процесс внутригрудных лимфатических узлов и легких.

Саркоидоз также включен в Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем – МКБ-10 (ВОЗ, 1992). Согласно МКБ-10, саркоидоз отнесен к классу III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм».

D.86. Саркоидоз.

D.86.0. Саркоидоз легких.

D.86.1. Саркоидоз лимфатических узлов.

D.86.2. Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.

D.86.3. Саркоидоз кожи.

D.86.8. Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций:

- иридоциклит при саркоидозе (H22.1);
- множественные поражения черепных нервов при саркоидозе (G53.2);
- саркоидная артропатия (M14.8);
- саркоидный миокардит (I41.8);
- саркоидный миозит (M63.3).

D.86.9. Саркоидоз неуточненный.

В международной практике принята рентгенологическая классификация саркоидоза, разработанная в 1999 г. Комитетом Европейского респираторного общества и Всемирной организацией саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (Hunninghake G., Costabel U., Masayuki A. et al., 2000 г.). Классификация основана на классической рентгенологической классификации, предложенной K.Wurm и соавт. в 1958 г., и включает в себя 5 стадий саркоидоза.

Стадия 0. При рентгенографии легких изменений нет. При отсутствии видимых рентгенографических изменений диагноз саркоидоза не может быть исключен при наличии у пациента поражения кожи.

Стадия I. Двусторонняя интраторакальная лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена.

Стадия II. Двусторонняя интраторакальная лимфаденопатия в сочетании с паренхиматозными изменениями в легких.

Стадия III. Паренхиматозные изменения в легких без двусторонней внутригрудной лимфаденопатии.

Стадия IV. Необратимый фиброз, буллезная дистрофия в легких.

В последние годы все чаще рекомендуется называть градации саркоидоза не стадиями, а формами, поскольку далеко не всегда существует строгая хронологическая последовательность перехода заболевания из стадии в стадию.

По классификации А.Г.Хоменко, О.Швайгера (1982) выделяют 5 основных клинико-рентгенологических форм: саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов; саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и легких; саркоидоз легких; саркоидоз органов дыхания, комбинированный с поражением других органов; генерализованный саркоидоз с поражением многих органов. Для

описания течения саркоидоза используют понятия активной фазы развития заболевания, фазы регрессии и фазы стабилизации. Предоставленный естественному течению саркоидоз может регрессировать; сохраняться стационарно; прогрессировать в пределах исходной стадии (формы) или с переходом в следующую стадию, или с генерализацией; протекать волнообразно.

Глава 2. САРКОИДОЗ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

2.1. Этиология и патогенез

Вопрос о происхождении саркоидоза дискутируется с момента выделения его в самостоятельную нозологическую форму.

В литературе долгое время существовала точка зрения, что саркоидоз является атипично протекающим туберкулезом. В подтверждение этой гипотезы приводились различные доводы. Указывалось, например, на туберкулезную отягощенность части больных саркоидозом, возможное сочетание этих заболеваний, обнаружение в ряде случаев при саркоидозе органов дыхания в мокроте микобактерий туберкулеза, в частности их атипичных штаммов, сходство патоморфологической картины обоих заболеваний (Рубинштейн Г.Р., 1949; Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др., 1996; Burnet F.M., 1959; Saboo S.A., Johnson N.M., McFadden J., 1992).

Однако известно немало фактов, противоречащих такой точке зрения на этиологию саркоидоза (Крофтон Дж., Дуглас А., 1974; Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С., 1975; Борисов С.Е., 1995; Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxon M.C., 1998; ACCESS, 1999; Gal A.A., Koss M.N., 2002). Приведем лишь некоторые из них. Так, распространенность саркоидоза (в отличие от туберкулеза) не зависит от социальных условий жизни. Статистические данные свидетельствуют, что в экономически развитых странах с высоким уровнем организации здравоохранения значительное учащение заболеваемости саркоидозом

происходит на фоне повсеместно наблюдающегося снижения заболеваемости туберкулезом. Последний часто выявляется у детей, между тем как в этом возрасте саркоидоз встречается редко. В заболеваемости саркоидозом отмечаются определенные расовые различия (преимущественно заболевают лица негроидной расы, индусы, японцы, ирландцы и скандинавы).

Обращают на себя внимание и определенные отличия в клинике этих заболеваний. При туберкулезе органов дыхания у взрослых крайне редко поражаются интраторакальные лимфатические узлы. Увеличение интраторакальных лимфатических узлов обычно бывает лишь при первичном туберкулезе, часто сопровождается экссудативным плевритом или полисерозитом, поражением бронхов, ателектазом легкого и гиперсенсibiliзацией. Между тем при саркоидозе, как правило, отмечается увеличение интраторакальных лимфатических узлов; что же касается поражения серозных оболочек – выпотного плеврита, а тем более полисерозита, то они определяются крайне редко. Если при саркоидозе поражаются бронхи, то свищи не образуются и ателектаз легкого не возникает.

Несмотря на значительное сходство в строении туберкулезной и саркоидозной эпителиоидно-клеточной гранулемы, что является причиной дифференциально-диагностических затруднений при распознавании этих заболеваний, существуют и некоторые отличия морфологической

картины этих заболеваний. В саркоидозной гранулеме, в отличие от туберкулезной, отсутствует казеозный некроз и не обнаруживаются микобактерии туберкулеза (Уварова О.А., Земскова З.С., Гедымина Л.Е., 1982; Хоменко А.Г., Швайгер О., 1982; Струков А.И., Кауфман О.Я., 1989; Geraint J.D., 1984; Gal A.A., Koss M.N., 2002).

Наконец, следует подчеркнуть и различие в результатах лечения больных обеих групп. При туберкулезе, как известно, высокоэффективна туберкулостатическая терапия. При саркоидозе, наоборот, специфическая химиотерапия безуспешна, а положительные результаты могут быть достигнуты только с помощью глюкокортикостероидов.

Следовательно, в настоящее время нет никаких достоверных данных, позволяющих утверждать туберкулезную природу саркоидоза. Однако стремление доказать инфекционную природу этого заболевания по-прежнему чрезвычайно велико, как и велико желание найти истинную природу болезни и выработать наиболее адекватные методы ее лечения.

Отношение к этиологии саркоидоза как к инфекционному заболеванию существует и в настоящее время, но постоянно меняются предполагаемые возбудители саркоидоза (Moller D.R., 1997; Yonemaru M., Kasuga I., Kusumoto H. et al., 1998; ACCESS, 1999). Их смена в общем соответствует достижениям микробиологии за те же более чем 100 лет, однако до последнего времени этиология саркоидоза остается неизвестной.

Описаны случаи саркоидоза при трансплантации органов (почек, костного мозга, печени, легких, сердца) (Heyll A., Meckenstock G., Aul C. et al., 1994; Padilla M.L., Schilero G.J., Teirstein A.S., 2002; Schmidt R.J.,

Bender F.H., Chang W.W., Teba L., 1999; Walker S., Mikhail G., Banner N. et al., 1998), а также сообщения о вспышках саркоидоза и высокой заболеваемости им медицинских работников и членов их семей. Доказательством инфекционной природы заболевания является сезонность подъема заболеваемости саркоидозом – зимой и ранней весной. В последние годы предполагается также этиологическая роль вирусных инфекций. В исследованиях с помощью полимеразной цепной реакции был выявлен геном вируса простого герпеса 8-го типа у 78% больных саркоидозом (в контроле он определялся у 7% больных) (Yonemaru M., Kasuga I., Kusumoto H. et al., 1998).

Следует особо подчеркнуть, что при постоянном утверждении клиницистов о нозологической самостоятельности саркоидоза появление любой новой этиологической концепции способствовало возникновению множества «претендентов» на роль моноэтиологического фактора саркоидоза. Продолжаются поиски аргументов в пользу бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной этиологии саркоидоза (Moller D.R., 1997; Wilsher M.L., Menzies R.E., Croxon M.C., 1998; ACCESS, 1999; Gal A.A., Koss M.N., 2002; Moller D.R., Chen E.S., 2002). Некоторые исследователи рассматривают саркоидоз как синдром, обусловленный различными причинами: силикозом, бериллиозом, микозом, гистоплазмозом, иерсиниозом, воздействием циркония, пыли и т.д. Поводом для такого мнения служит, в частности, возможность экспериментального воспроизведения местной саркоидоподобной реакции при введении различных субстанций: кремния, бериллия, фосфолипидов, пыли древесины и др. На этом основании полагают, что

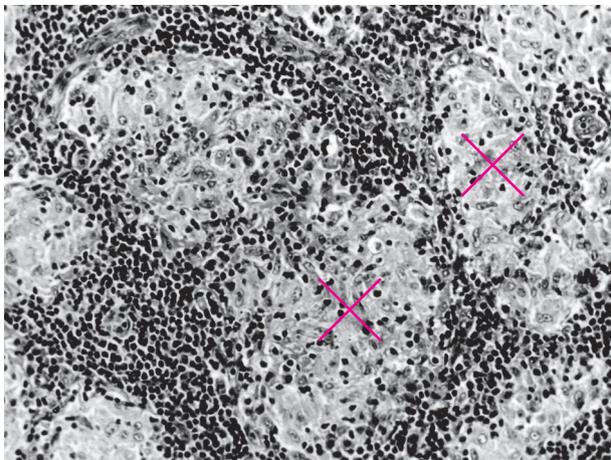


Рис. 2.1. Саркоидозные гранулемы (обозначены крестом). Биоптат шейного лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$.

правило, относительно рыхлым или плотным клеточным валом, состоящим из лимфоцитов (рис. 2.3), среди которых нередко обнаруживаются единичные плазматические клетки и эозинофилы, а также макрофаги. Лимфоциты обнаруживаются также и среди эпителиоидных клеток.

К характерным, но непостоянным признакам саркоидозных гранулем относятся многоядерные гигантские клетки (рис. 2.4). Это гигантские многоядерные клетки инородных тел, гигантские многоядерные клетки типа клеток Лангханса и их смешанная форма. Эти клетки отличаются одна

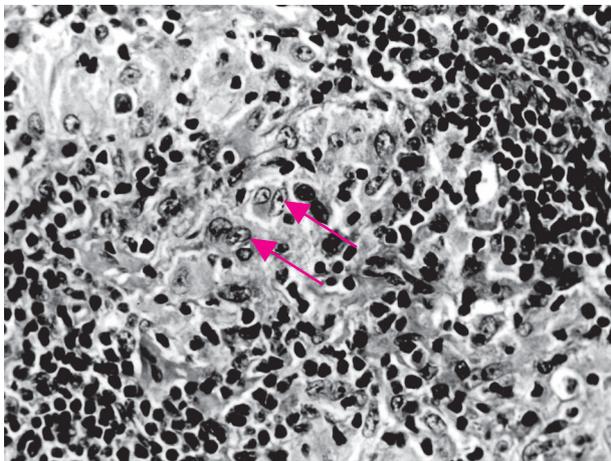


Рис. 2.2. Эпителиоидные клетки (стрелки) в саркоидозной гранулеме. Биоптат шейного лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$.

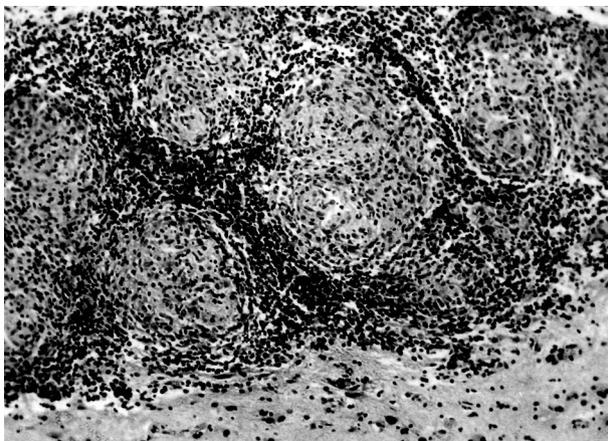


Рис. 2.3. Лимфоциты между гранулемами и вокруг них. Биоптат головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$.

от другой расположением ядер: в гигантских многоядерных клетках инородных тел ядра рассеяны в цитоплазме или находятся в ее центральных отделах, в гигантских многоядерных клетках типа клеток Лангханса ядра располагаются по краю цитоплазмы (см. рис. 2.5), в клетках, относящихся к смешанной форме, ядра

располагаются как в центральной части цитоплазмы, так и в ее периферических частях (см. рис. 2.6).

В цитоплазме гигантских клеток и реже в эпителиоидных определяются вакуоли (см. рис. 2.7), в которых могут содержаться тельца Шауманна, нередко утрачиваемые в процессе получения гистологических

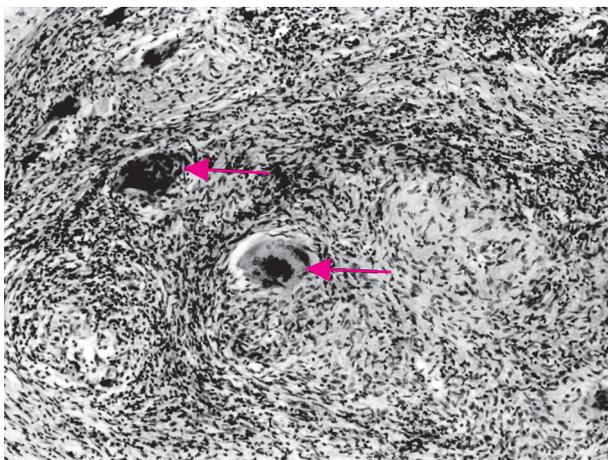


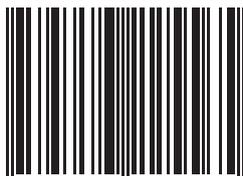
Рис. 2.4. Гигантские многоядерные клетки (стрелки) в гранулемах. Биоптат ткани из полости глазницы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$.

Сулина Зинаида Александровна,
Кистенёв Борис Алексеевич,
Максимова Марина Юрьевна,
Моргунов Владимир Александрович

НЕЙРОСАРКОИДОЗ

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*
Редактор: *М.Н.Ланцман*
Корректор: *Н.Ю.Соколова*
Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-556-1



9 785983 225565

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 24.06.09. Формат 60×90/16.
Бумага мелованная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 13
Гарнитура Таймс. Тираж 1000 экз. Заказ №В-934

Издательство «МЕДпресс-информ».
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
E-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru

Отпечатано в ОАО ПИК «Идел-Пресс»
в полном соответствии с качеством предоставленных материалов.
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2