

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНЦЕФАЛОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА СУСАКА

В.В.Глущенко*, Н.А.Тихомирова***

PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE ENCEPHALOPATHIC FORM OF SUSAK'S SYNDROME

V.V.Glushchenko*, N.A.Tikhomirova***

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, vitaglu@mail.ru**Санкт-Петербургский государственный университет государственной противопожарной службы
МЧС России, mirnat77@mail.ru

В патогенетическом аспекте проанализирован случай редкого неврологического синдрома у пациента 55 лет. Аналитический подход к диагностическим методам, применяемым при дифференциальной диагностике в клинической неврологии, позволяет выработать алгоритм узнавания и тактики исследования редких энцефалопатических синдромов, таких как синдром Сусака. Диагноз определенного или вероятного синдрома включает в себя подробный анамнез заболевания, тщательную оценку всех вероятных объяснений болезни, неврологического статуса с верификацией клинических данных лабораторными и нейровизуальными методами, в том числе магнитно-резонансной томографией (МРТ), флюоресцентной ангиографией, аудиометрией. Квалификация формы заболевания, типа течения, тяжести состояния у пациента позволяет подобрать тактику рациональной фармакотерапии, что определяет реабилитационный потенциал и прогноз.

Ключевые слова: синдром Сусака, энцефалопатия, фармакотерапия

Для цитирования: Глущенко В.В., Тихомирова Н.А. Патогенетические механизмы энцефалопатической формы синдрома Сусака // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.30-33. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).30-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).30-33)

The case of a rare neurological syndrome in a 55-year-old patient was analyzed in the pathogenetic aspect. An analytical approach to diagnostic methods used in differential diagnostics in clinical neurology enabled us to develop an algorithm for recognizing rare encephalopathy syndromes, such as Susak's syndrome. The diagnosis of a certain or probable syndrome includes a detailed medical history, a thorough assessment of all probable explanations of the disease, neurological status, and verification of clinical data by neuroimaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI), fluorescence angiography, and audiometry. The qualification of the form of the disease, the type of course, the severity of the patient's condition enables one to choose the tactics of rational pharmacotherapy.

Keywords: Susak's syndrome, encephalopathy, pharmacotherapy

For citation: Glushchenko V.V., Tikhomirova N.A. Pathogenetic mechanisms of the encephalopathic form of Susak's syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.30-33. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).30-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).30-33)

Синдром Сусака — крайне редкое заболевание, поражающее артериолы улитки, сетчатки и головного мозга, расценивается как васкулит аутоиммунной природы и первоначально относилось к серонегативной форме системного заболевания «красная волчанка» с отрицательной реакцией агглютинации, но затем это предположение не подтвердилось. Впервые этот синдром был описан в 1979 г. доктором Джоном Сусаком (J.O.Susak) в журнале *Neurology*, что отразилось в названии синдрома ретино-кохлео-церебральной васкулопатии, т.е. воспалительного поражения мозговых кровеносных сосудов, а также сетчатки и слухового нерва [1]. В Международную классификацию болезней (МКБ-10) заболевание внесено как M31.9 Некротизирующая васкулопатия неуточненная. Синдром Сусака более распространен среди женщин, чем среди мужчин в соотношении 5:1. Эпидемиология заболевания досконально не изучена, по разным данным в мире зарегистрировано от 100 до 250 случаев синдрома. Известный на сегодняшний день интервал возраста начала заболевания 9-72 года,

но большинство заболевших — женщины возрастной группы 20-40 лет [2].

До сих пор неизвестны причины внезапного развития этой болезни, хотя иногда она возникала после перенесенной вирусной инфекции. Другие известные факторы риска — заместительная гормональная терапия, нарушения функционирования иммунной системы, изменения гормонального фона и реологии крови.

Основой патогенеза синдрома является иммунный ответ организма, по какой-то причине воспринявшего эндотелиальные клетки, сплошным слоем выстилающие кровеносные сосуды улитки внутреннего уха, сетчатки глаза и головного мозга, как антиген. Последствиями этой иммунной атаки становится отек клеток и парциальное или абсолютное расстройство движения крови в артериолах органа.

Синдром Сусака характеризуют три основные проблемы: нарушение функции мозга, частичная или полная окклюзия мелких артерий и капилляров, снабжающих кровью сетчатку (окклюзия артерий сетчатки), и заболевание внутреннего уха (особенно потеря

слуха), поэтому выделяют три основные формы синдрома. В первой форме энцефалопатия — главная проблема. Во второй форме основными проблемами являются окклюзия артерий сетчатки и потеря слуха, а болезни мозга практически отсутствуют. В третьей форме энцефалопатия является основной проблемой вначале, но повторяющиеся эпизоды окклюзии артерий сетчатки становятся основной проблемой после того, как энцефалопатия утихает. Энцефалопатическая форма синдрома Сусака часто проходит в течение 1-3 лет. Другие формы имеют тенденцию к более длительному, более хроническому или более рецидивирующему течению (в течение 3–10 лет или более) [3].

С целью дифференцированного подхода к диагностике данного синдрома клинически проанализирован случай заболевания у пациента 55 лет, который обратился с жалобами на утомляемость, нарушения сна, головокружение; подостро развивающееся выраженное нарушение зрения; грубое снижение слуха с двух сторон; головные боли распирающего характера в затылочной области. Симптомы нарастали в течение 3 месяцев в виде головных болей преимущественно в затылочной области, сопровождающихся рвотой; прогрессировало снижение слуха до двусторонней глухоты; грубое нарушение зрения с отеком дисков зрительных нервов; ухудшение состояния к моменту обращения с появлением эпизодов с частыми приступами. В анамнезе за два года до обращения пациент перенес рак желудка, было выполнено радикальное лечение, проведен курс химиотерапии, но в связи с развитием неврологической симптоматики пациенту выполнялись повторные ЭГДС и колоноскопия, вопрос о рецидиве заболевания снят. Образование пациента высшее — химик, но на момент заболевания не работал. Соматическое состояние удовлетворительное: нормостенического телосложения, повышенного питания, суставы не деформированы, дыхание везикулярное 18 в минуту, границы сердца не изменены, тоны сердца приглушены, ЧСС 74/мин, АД 130/70.

В неврологическом статусе: запахи различает, поля зрения ориентировочно не ограничены; глазодвигательных расстройств нет; расстройств чувствительности на лице нет. Нарушений функции жевательных мышц и их гипотрофий не выявлено. Роговичный рефлекс сохранен D=S. Отмечается гипомимия, но выполнение мимических проб симметрично, нистагма нет, признаков вестибулярной атаксии нет; глотание и фонация сохранены, мягкое нёбо симметрично, глоточные рефлексы симметричны. Отмечается дизартрия и девиация языка вправо. Трофика языка не изменена. Положительны симптомы орального автоматизма: хобоктовы, Маринеско—Радовича. Хватательный рефлекс отрицательный. Сила аксиальной мускулатуры и мышц конечностей достаточная. Патологических стопных знаков нет. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные с обеих сторон. Сухожильные рефлексы на ногах живые, симметричные с обеих сторон. Ходьба атактическая, по кинестетическому типу, обусловлена сенсорным дефицитом. Поверхностная (болевая, температурная) и глубокая (вибрационная, суставно-мышечное чувство) чувствительность не нарушены. Положитель-

ный симптом Кернига слева. Динамические координаторные пробы (пальце-носовая, пяточно-коленная) выполняет удовлетворительно с двух сторон. В позе Ромберга устойчив. Тазовые функции контролирует.

При офтальмологическом обследовании: OD — амавроз, OS — движений руки как тень. Движение глаз произвольное, содружественное. Зрачки ассиметричны, OD больше OS 1 – 2 мм. Реакция на свет едва заметна. На глазном дне отмечаются трудности при проверке из-за нарушения контакта с пациентом. OD — диск зрительного нерва деколорирован, неровный, ход сосудов слегка извит, макула не просматривается. OS — диск зрительного нерва бледно-розовый, контура почти нет, ход сосудов слегка извит, некоторые артериолы прерывисты, макулярного рефлекса нет, контур fovea смазан. По периферии без особенностей. Заключение сформулировано как: DS — амавроз, частичная атрофия диска зрительного нерва, OS — амблиопия очень высокой степени. Застойный диск зрительного нерва. Ретинопатия.

По заключению сурдолога, верифицированному аудиограммой: левая сенсоневральная тугоухость четвертой степени, правая сенсоневральная глухота.

В анализе крови повышены нейтрофилы до 5,47 тыс/мкл. СОЭ 17 мм/ч. При исследовании спинномозговой жидкости: цвет — бесцветный, прозрачность — полная; содержание белка снижено до 0,02%, глюкозы повышено до 66 мг %; цитоз — 2 клетки в 1 мл³, при микроскопии нейтрофилы — 2, лимфоциты — 4. Атипичные клетки не обнаружены. Грубые диффузные изменения.

На электроэнцефалограмме признаки грубой дисфункции глубинных средних структур мозга с акцентом на лобные отделы с вовлечением левой височной области. МРТ-картина на фоне иммуносупрессивной терапии не вполне специфична. Нельзя исключить SUSAC синдром. Менее вероятен системный люпусный эртематоз. При компьютерной томографии выявлен участок кистозно-глиозной трансформации на границе лобно-теменных долей слева. Арахноидальная киста в задней черепной ямке. Умеренная внутрижелудочковая гидроцефалия. Сглаженность борозд больших полушарий головного мозга. Атеросклероз церебральных артерий. Так, топический диагноз по сенсоневральной тугоухости, двустороннем поражении слуховых путей в стволе мозга, переднего отдела зрительного нерва, менингизм и очаговая неврологическая симптоматика (дизартрия, нарушение походки, судороги) указывают на основные признаки синдрома Сусака в виде двусторонней нейросенсорной тугоухости, ишемической ретинопатии и подострой энцефалопатии. Однако на ранних стадиях могут присутствовать не все признаки данной триады, что значительно осложняет диагностику.

При проведении инструментальной диагностики обращают на себя внимание множественные очаги, в отличие от системных васкулитов накапливающие контраст, в перивентрикулярной зоне, мозжечке и мозолистом теле, единичные очаги в сером веществе головного мозга. Отсутствие очагов в спинном мозге позволяет проводить диффдиагностику с рассеянным склерозом.

Изменения сосудов сетчатки с признаками окклюзии артериол и без признаков демиелинизирующих процессов тоже характерны для синдрома Сусака. Следует отметить, что у обследованного пациента головные боли (в том числе мигреноподобные) предшествовали развитию других симптомов, таких как окклюзия ответвленной артерии сетчатки, при которой пациент заметил «темное пятно» или «черную область» в поле зрения, а затем описывал как занавес или тень, опущенную над частью своего зрения. Потеря слуха возникла относительно внезапно и с учетом тяжести случая необходима кохлеарная имплантация. Известно, что энцефалопатическая форма заболевания обычно купируется самостоятельно, но для этого может потребоваться много времени. Она может повториться и длиться 1-3 года, в течение которых люди могут испытывать колебания уровня симптомов (рецидивирующий-ремиттирующий тип течения) [1].

В плане дифференциальной диагностики следует помнить, что энцефалопатическую форму синдрома Сусака можно ошибочно принять за рассеянный склероз (РС) или острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ). Когда синдром Сусака проявляется в основном потерей слуха, шумом в ушах и головокружением, следует дифференцировать с болезнью Меньера. При рассеянном склерозе течение заболевания вариабельное, т.е. он может прогрессировать, рецидивировать, ослабевать или стабилизироваться. Демиелинизирующие бляшки или пятна, разбросанные по центральной нервной системе, нарушают способность нервов к коммуникации (нейротрансмиссию) и могут вызывать широкий спектр неврологических симптомов, включая нарушение речи, онемение или покалывание в конечностях и затруднения при ходьбе. Также может присутствовать дисфункция мочевого пузыря и кишечника.

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) может возникнуть спонтанно, но обычно после вирусной инфекции. Симптомы ОДЭМ обычно развиваются быстро и могут включать жар, головные боли, рвоту и утомляемость. Потеря зрения также может произойти из-за воспаления зрительного нерва. Болезнь Меньера характеризуется периодически приступами головокружения; колеблющейся, прогрессирующей, низкочастотной потерей слуха; звоном в ушах (тиннитус); и ощущением полноты или давления в ухе. Заболевание обычно поражает только одно ухо. Как и при синдроме Сусака, потеря слуха при болезни Меньера вызвана повреждением улитки.

В проанализированном клиническом случае синдром Сусака был определен по симптоматической триаде: нейросенсорное снижение слуха с обеих сторон; периодически появляющаяся пелена, затуманивание перед обоими глазами, двоение, кратковременная слепота, парацентральные скотомы в поле зрения, стойкое снижение зрения (ишемическая ретинопатия); утомляемость и нарушение сна, слабость и головокружение, сильные головные боли, судороги и вегетативные расстройства (симптомы подострой энцефалопатии). По литературным данным ранние стадии заболевания не всегда характеризуются наличием всех симптомов. Первые признаки развития синдрома

примерно у 90% больных проявлялись в виде расстройства зрения, около 70% жаловались на нарушение слуха. Меньше половины пациентов при дебюте заболевания обращались по поводу головокружения. Частичная потеря слуха и зрения, сильная головная боль и светобоязнь — весьма распространенные жалобы, с которыми обращаются к врачу на начальных стадиях болезни.

Характерно, что на магниторезонансной томограмме заметны множественные очаги, аккумулирующие контраст в белом веществе головного мозга, мозжечке и мозолистом теле, одиночные — в сером, что не сопровождается другими видами васкулитов. Сосудистые трансформации в сетчатке с симптомами окклюзии артериол и отсутствием демиелинизации также свойственны данной патологии. В литературе известны эпизоды внезапного регресса заболевания, протекавшего без какой-либо терапии.

Анализ крови при синдроме Сусака от других васкулитов отличает отсутствие каких-либо изменений. Также инструментальная диагностика (УЗИ, доплерография) не выявляет системных сосудистых нарушений. При магниторезонансной томографии мелкоочаговые поражения белого вещества головного мозга вдоль боковых отделов желудочков, а также мозолистого тела и мозжечка, подобны повреждениям при рассеянном склерозе, но встречаются и одиночные зоны, в которых скапливается контрастный маркер. Такое контрастирование нетипично для системной красной волчанки. На томограмме больных с синдромом Сусака изредка видны МРТ-очаги в сером веществе мозга, однако, в противоположность рассеянному склерозу, они никогда не располагаются в спинном мозге. Для исследования состояния сетчатки в современной диагностике применяют инструментальные методы: электроретинографию, электроокулографию, офтальмоскопию, флуоресцентную ангиографию и регистрацию вызванных зрительных потенциалов коры головного мозга. При этом обнаруживается расширение артериол сетчатки, микроаневризмы, телеангиэктазии. Часто встречаются мелкие ретинальные кровоизлияния, сопровождающиеся отеком в области микроангиопатий, вызванные увеличением проницаемости сосудистых стенок. Нарушения слуха выявляются с помощью отоакустической эмиссии, изучения стволых аудиоторных вызванных потенциалов, других отоневрологических обследований. Вероятность синдрома Сусака повышается, когда у пациента присутствует один или несколько компонентов клинической триады (энцефалопатия, окклюзия артерий сетчатки, потеря слуха) [1]. Диагноз определенного или вероятного синдрома Сусака основывается на наличии как минимум двух компонентов триады и документальных свидетельствах типичных поражений мозолистого тела при МРТ головного мозга. Процесс постановки диагноза включает в себя подробный анамнез пациента, тщательную оценку всех вероятных объяснений болезни и множество специализированных тестов, в том числе магнитно-резонансную томографию (МРТ), флуоресцентную ангиографию и аудиограмму.

Таким образом, для постановки диагноза синдрома Сусака необходимо полное неврологическое и

офтальмологическое обследование. Неврологическое обследование может выявить симптомы и/или признаки дисфункции мозга. Обследование глаз должно включать проверку поля зрения, чтобы определить, есть ли окклюзия артерий сетчатки у пациента. МРТ использует магнитное поле и радиоволны для получения изображений поперечного сечения отдельных органов и тканей тела. У больных с синдромом Сусака МРТ обычно показывает характерные изменения в головном мозге, особенно в мозолистом теле. Наиболее характерной аномалией МРТ является наличие поражений («комки» или «дырки») в центральной части мозолистого тела. Эти поражения лучше всего видны на сагиттальных изображениях T2 FLAIR мозолистого тела.

Людям с подозрением на синдром Сусака необходима флюоресцентная ангиограмма (ФА), даже если у них нет глазных симптомов. Флуоресцентная ангиография — это глазной тест, в котором используется специальный краситель и камера для оценки кровотока (кровообращения) в сетчатке. При расстройстве аномалии ФА включают: свидетельство частичной или полной окклюзии артерии сетчатки; гиперфлуоресценция стенок сосудов (повышенная интенсивность окрашивания стенок сосудов красителем); утечка красителя; и хронические изменения на периферии (выпадение капилляров, неоваскуляризация, микроаневризмы) с возможностью кровоизлияния в стекловидное тело.

Все пациенты с подозрением на синдром Сусака должны пройти аудиограмму, даже если они не заметили никаких проблем внутреннего уха.

Трудность постановки диагноза усугубляется тем фактом, что любой из компонентов клинической триады может быть первым и единственным, присутствующим, когда пациенты впервые обращаются за медицинской помощью. Это способствует вероятному занижению сведений о расстройстве [1]. Хотя синдром Сусака иногда может спонтанно исчезнуть, необходимо раннее, достаточно агрессивное и должным образом длительное лечение, пока болезнь активна, чтобы избежать или минимизировать потенциальное необратимое повреждение мозга, сетчатки и внутреннего уха.

Двумя основными методами терапии в настоящее время являются препараты, подавляющие активность иммунной системы (иммунодепрессанты) — кортикостероиды (например, преднизон) и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Метилпреднизолон абсорбируется медленнее и действует продолжительнее, чем гидрокортизон и преднизолон. Средняя дозировка составляет от 4 до 48 мг в сутки. Продолжительную терапию препаратом (для снижения побочных действий и максимальной эффективности) проводят по схеме: утренний прием через сутки удвоенной суточной дозировки. При продолжительном применении лекарства производят постепенную отмену с поэтапным снижением дозировки. При тяжелых формах заболевания в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном (капельное введение сверхвысоких доз гормонов на протяжении нескольких дней) применялись цитостатики — лекарственные средства, ингибирующие процесс патологического деления клеток. Например, азатиоприн — иммунодепрессант, одновременно оказывающий некоторое

подавляющее деление клеток действие. Прием пероральный, суточную дозировку рассчитывают как 1,5–2 мг на 1 кг веса тела и делят на два или четыре приема. Все формы требуют иммунодепрессивного лечения, пока болезнь активна. Дополнительные препараты, которые использовались для лечения пациентов с синдромом Сусака, включают микофенолат мофетил (Селлсепт), азатиоприн (Имуран), циклофосфамид, ритуксимаб и анти-ФНО терапию.

Выбор лечения зависит от тяжести заболевания, но в настоящее время нет общепринятого алгоритма лечения синдрома. Заболевание обычно проходит через 2–4 года. Сообщалось о поздних рецидивах через десятилетия. Однако даже при недолгом течении заболевания, зрение и слух могут не восстановиться [4].

Заключение

Таким образом, патогенетический вариант анализа клинического случая редкого неврологического синдрома позволяет дополнить диагностические возможности выявления традиционной топической очаговой неврологической симптоматики подробной дифференциальной квалификацией невропатологического статуса. Это дает возможность выработать алгоритм узнавания и тактики исследования редких энцефалопатических синдромов, таких как синдром Сусака. Среди рекомендуемых методических подходов целесообразно использовать максимально возможный подробный анамнез заболевания, тщательную оценку всех вероятных объяснений болезни, а невропатологический синдром необходимо верифицировать клинико-динамическими данными лабораторных и нейровизуальных методов исследования, особенно таких, как магнитно-резонансная томография (МРТ), флюоресцентная ангиография, компьютерная аудиометрия. Квалификация формы заболевания, типа течения, тяжести состояния у пациента позволяет подобрать тактику рациональной фармакотерапии, что определяет реабилитационный потенциал и прогноз.

1. Carcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Cervera P.R. Diagnosis and classification of Susac syndrome // *Autoimmunity Reviews*. 2014. V.13. Is.4-5. P.347-350.
2. Бекетова Т.В., Коновалов Р.Н. Синдром Сусака (ретинокохлео-церебральная васкулопатия) // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т.56(2). С.249-252.
3. Olszanecka-Glinianowicz M, Hrycek A. Susac syndrome as an example of a rare vasculopathy // *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej*. 2009. V.119 (1-2). P.80-83.
4. Vodopivec I., Prasad S. Treatment of Susac Syndrome // *Curr Treat Optics Neurol*. 2016. V.18 (1). P.3.

References

1. Beketova T.V., Kononov R.N. Sindrom Susaka (retinokohleo-tserebral'naya vaskulopatiya) [Susac's syndrome (retino-cochleo-cerebral vasculopathy)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2018, pp.249-252.
2. Olszanecka-Glinianowicz M, Hrycek A. Zespół Susaca – przykład rzadko spotykanej vaskulopatii. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009, vol. 119, pp.80-82
3. Carcia-Carrasco M., Mendoza C., Cervera P.R. Diagnosis and classification of Susac syndrome *Autoimmunity Reviews*, 2014, vol. 13, iss.4-5, pp.347-350.
4. Vodopivec I., Prasad S. Treatment of Susac Syndrome. *Curr Treat Optics Neurol.*, 2016, vol.18 (1), p.3.