

*М.М. Сепиханова**Национальный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца*

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме

В обзоре литературы приведены данные об особенностях течения рассеянного склероза (РС) у пациентов молодого и старшего возраста, обсуждается роль МРТ головного и спинного мозга в диагностике РС.

Ключевые слова

МРТ, диагностика, поздний дебют, рассеянный склероз.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией и дегенерацией нервного волокна, имеющее полиморфную клиническую картину и в целом неблагоприятное течение. Болезнь поражает в основном людей молодого трудоспособного возраста, приводя к ранней инвалидизации, ограничению жизненных возможностей, что позволяет считать ее социально значимой проблемой современности [9, 14].

По статистическим данным, сейчас в мире насчитывается около 3 млн больных рассеянным склерозом. В Украине рассеянным склерозом болеет около 20 000 человек [2].

Одной из особенностей РС является вариабельность его распространённости в зависимости от климатогеографических факторов. Выделяют три зоны риска РС: высокого (свыше 50 случаев), среднего (10-50) и низкого (менее 10 случаев) на 100 тысяч населения [41].

Исследователи указывают на следующие современные особенности РС: вариабельность показателей распространённости внутри одного региона; связь клинических характеристик РС с внешними факторами; изменение возраста дебюта заболевания с повышением частоты раннего (до 16-18 лет) и позднего (старше 45) начала РС [25, 18]. В то же время, имеются свидетельства о гиподиагностике и недостаточной настороженности в отношении к РС в педиатрической сети [13].

Исследования последних лет показали, что РС в детском и молодом возрасте имеет свои клинические особенности в виде преобладания симптомов поражения пирамидного тракта и ствола головного мозга, при относительно редко встре-

чающихся сенсорных и тазовых нарушениях.

Одним из основных отличий рассеянного склероза с дебютом в детском возрасте, несмотря на высокую частоту обнаруженных «гигантских» очагов, является более медленное формирование необратимых дегенеративных изменений как по данным МРТ (локальная и диффузная атрофия вещества головного мозга), так и клинических (диссоциация между объемом очагового поражения мозга и степенью выраженности неврологических нарушений).

Наличие умеренных клинических проявлений при большом количестве очагов на МРТ указывает на большие возможности компенсации нарушенных функций в молодом возрасте [22, 19, 20]. Типичными клиническими проявлениями РС у молодых являются: двигательные и атактические расстройства, нарушения вибрационной чувствительности, стволовые, зрительные и корковые симптомы, психоневрологические расстройства и прогрессирующая церебральная и периферическая вегетативная недостаточность [4]. Важнейшими клиническими критериями диагностики РС в возрастном аспекте являются: начало болезни в детском и молодом возрасте, полиморфизм клинических проявлений, «мерцание» симптомов даже на протяжении суток, волнообразное течение болезни, наличие клинических диссоциаций. Не утратили свою значимость и основные (инициальные) симптомы РС: тетрада Шарко (а не триада): нистагм, интенционный тремор, скандированная речь, нижний парапарез; пентада Марбурга: нистагм, интенционный тремор, отсутствие или вялость брюшных рефлексов, побледнение височных половин сосков зрительных нервов, спастический парез ног; секстада Марко-

ва: зрительные нарушения с сужением полей зрения на цвета, вестибулопатия, глазодвигательные расстройства (преходящее двоение), поражение пирамидной системы, изолированное снижение вибрационной чувствительности, коллоидно-белковая диссоциация в ликворе [10, 5].

Информация о частоте «позднего» РС в нашей стране и за рубежом очень немногочисленна. Согласно результатам исследований, распространенность заболевания с поздним дебютом колеблется от 3,4% до 9,4% [26, 32, 34]. J. Noseworthy [32] описывает относительно высокую частоту встречаемости РС с поздним дебютом – 9,4 и связывает это с тем, что у пациентов старшего возраста имеются сосудистые заболевания, вертеброгенные миелопатии, метаболические расстройства, васкулиты и дегенеративные заболевания, что обуславливает значительное трудности в диагностике данной патологии. Одинаковое распределение больных с дебютом заболевания по половой принадлежности в разных возрастных группах позволило авторам высказать два предположения: либо влияние женских гормонов на восприимчивость к РС отсутствует, либо патологический процесс начинается до менопаузы [32]. По данным других исследований, соотношение числа женщин и мужчин с диагнозом РС при позднем дебюте 1,4:1 отличается от соотношения при более раннем начале заболевания 2:1 [24].

РС с поздним началом изучен недостаточно, редко диагностируется, хотя у 20% пациентов первые признаки данного патологического процесса появляются после 40 лет [35]. Большинство авторов в качестве позднего РС рассматривают формы с первыми клиническими проявлениями болезни в возрасте старше 40 лет [27, 28, 29]. Гусев Е.И. и соавт. относят к РС с поздним началом дебют патологического процесса после 45 лет [11].

По данным В.Ю. Лиждвой [6], число случаев обращения лиц, старше 60 лет с впервые выявленными очагами демиелинизации на МРТ головного мозга составляет в среднем 6% в месяц.

Течение РС при дебюте в старшем возрасте отличается от течения болезни при типичном начале. Исследователи отмечают большую частоту первично-прогрессиентного течения [32, 24, 12, 39]. По данным других авторов, в 50% наблюдений течение РС ремитирующее, в 50% — первично-прогрессиентное, причем это зависело от пола и возраста: у 73% мужчин и у всех больных с дебютом РС в возрасте старше 54 лет наблюдалось первично-прогрессиентное течение [34].

В исследовании Р.В. Магжанова из 643 осмотренных больных в возрасте 45 лет и старше РС развился у 3,7%. Авторы определили, что при позднем начале РС чаще отмечаются первично-прогрессирующие варианты развития РС; болезнь прогрессирует, как правило, быстрее, вероятно,

из-за более активного нейродегенеративного процесса [7].

У больных с поздним началом РС остро или исподволь формируется спинальный нижний парез в сочетании с менее выраженными статико-координаторными нарушениями. В этих случаях большую сложность представляет отграничение РС от дегенеративных заболеваний церебелло-спинального типа и от сосудистых дисциркуляций. В пользу РС указывают темп формирования клинической картины, ее многоочаговость, волнообразность развития, особенности личного и семейного анамнеза [3].

Ремитирующее течение у больных РС с поздним началом описывается значительно реже, чем при дебюте в молодом возрасте, и имеет следующие особенности. У данных пациентов наблюдается короткий интервал до начала прогрессирующего течения по сравнению с более молодыми пациентами. Кроме того, после обострения при ремитирующем течении практически всегда имеются остаточные явления – полного регресса появившихся симптомов не происходит и балл EDSS быстро нарастает с течением времени, что свидетельствует о более заметной дегенерации и, как правило, менее тяжелом и агрессивном воспалительном процессе [28].

По данным исследований [34, 24, 12, 31], при РС в старшем возрасте дебют чаще был моносимптомным, и заболевание начиналось с двигательных нарушений, в отличие от дебюта заболевания в молодом возрасте, при котором чаще наблюдаются чувствительные расстройства и нарушения зрения. Особенностью развития парезов у пациентов старшего возраста при данной патологии является медленное нарастание мышечной слабости [26, 32]. У большинства пациентов при дебюте РС в возрасте старше 60 лет с самого начала заболевания или вскоре после него отмечалась прогрессирующая миелопатия [23], т.е. почти во всех наблюдениях в процесс вовлекался спинной мозг. Также авторы обращают внимание на низкую частоту ретробульбарного неврита, характерного для заболевших РС в молодом возрасте [34, 24, 12, 39]. Таким образом, координаторные и ствольные нарушения в дебюте патологии в старшем возрасте наблюдаются реже [11, 12, 42].

В то же время М.Л. Polliack и соавт. [34] отмечают, что ствольные нарушения у пациентов старшей возрастной группы встречаются чаще, чем у молодых пациентов. По мнению авторов, со временем к моносимптомному дебюту двигательных нарушений присоединяются тазовые и мозжечковые расстройства. Отмечено, что при РС с поздним дебютом у 20% пациентов за 2 года до диагностирования заболевания наблюдался большой депрессивный эпизод [34].

G. Azzimondi и соавт. [33] считают, что РС позд-

него начала ассоциируется с плохим прогнозом и быстрой прогрессией инвалидности, тогда как A.D. White и соавт. [43] предполагают отсутствие различий в течение заболеваний у больных РС с типичным и поздним дебютом. Прогрессия инвалидности у больных с дебютом заболевания старше 60 лет статистически не отличалась от таковой у пациентов с началом в возрасте 20-40 лет [23].

Сложные топико-структурные особенности РС, вариабельность и динамичность развития, различная интенсивность демиелинизации аксонов и блока проведения нервного импульса по определенным структурам мозга – все это создает основу для многообразия проявлений РС, формирует различные соотношения его клинических компонентов, степень остроты течения и конечный прогноз [8].

У пациентов с поздним началом заболевания, по данным МРТ головного мозга, выявляются многочисленные очаги, часто юстакортикальные, но редко контрастируемые гадолинием. Субтенториальные очаги, напротив, у пациентов этой группы встречаются редко, что коррелирует с низкой частотой мозжечковых и стволовых симптомов и высокой частотой первично-прогрессирующего течения при РС с поздним дебютом [15].

У больных РС с поздним началом заболевания чаще встречались выраженные признаки атрофии головного и спинного мозга, что, по мнению авторов, могло быть связано с возрастными особенностями [11]. A.J. Thompson и соавт. также сообщают, что, несмотря на высокую степень инвалидности, у пациентов с первично-прогрессирующим течением наблюдалось наименьшее количество очагов [40].

Для усиления специфичности диагностических критериев МРТ исследователи отмечают необходимость выполнения МРТ спинного мозга, т.к. гиперинтенсивные очаги в спинном мозге крайне редко регистрируются при недемиелинизирующих заболеваниях у пациентов старшего возраста [36, 16]. Другие исследования [37, 38, 17] также подтверждают это предположение и отмечают возможность кольцевидно контрастирующихся очагов в спинном мозге при РС в пожилом возрасте [24].

Исследователями были отмечены определенные отличия МРТ при прогрессирующих формах РС. Так, при МРТ головного мозга показано достоверно меньшее количество очагов демиелинизации

и меньшие их размеры при первично-прогрессирующем РС по сравнению с ремитирующей и вторично-прогрессирующей формами заболевания. Кроме этого, прирост новых контрастирующихся очагов значительно ниже при первично-прогрессирующем течении (5%) в отличие от вторично-прогрессирующего течения (90%). Следует особо подчеркнуть, что при МР-спектроскопии при первично-прогрессирующем РС было отмечено снижение нейронального маркера N-ацетил-аспартата во внешне неизменном белом веществе. Это подтверждает роль аксонального повреждения при данном варианте течения заболевания и сближает первично-прогрессирующий РС с нейродегенеративными заболеваниями [1, 21].

Таким образом, у больных РС с дебютом в старшем возрасте чаще всего наблюдаются медленно прогрессирующие двигательные нарушения, отмечается наиболее частое вовлечение в патологический процесс спинного мозга и ствола, и очень низкая частота ретроульбарного неврита, характерного для заболевших РС в молодом возрасте. Течение, как правило, первично-прогрессирующее; при ремитирующем варианте интервал между дебютом заболевания и переходом во вторично-прогрессирующее течение является коротким.

Для усиления специфичности диагностических критериев МРТ исследователи отмечают необходимость выполнения МРТ как головного, так и спинного мозга.

Дифференциальную диагностику РС необходимо проводить с сосудистыми заболеваниями, дегенеративными заболеваниями церебелло-спинального типа, метаболическими расстройствами, и вертеброгенной миелопатией.

Несмотря на наличие определенного количества исследований по РС с дебютом в более позднем возрасте, остается не выясненным целый ряд вопросов, таких как, изучение экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на начало и течение заболевания; определение особенностей клинического течения, частоты обострений, длительности ремиссии, сроков трансформации ремитирующего течения РС во вторично-прогрессирующее; особенностей лечения РС у пациентов старшего возраста. Все вышеперечисленное требует проведения дополнительных исследований.

Литература

1. Арасланова Л.В. МРТ в ранней диагностике и прогнозировании течения различных форм рассеянного склероза / Л.В. Арасланова // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2003. – № 6. – С. 38-44.
2. Волошина Н.П., Егоркина О.В. Проблема рассеянного склероза в Украине. Фармакологическое обоснование лечения РС. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Медичні та соціальні аспекти реабілітації в неврології, психіатрії і наркології», 24-25 листопада 2011, Київ.
3. Гиттик Л.С. Проблема клинического многообразия и атипичных форм рассеянного склероза / Л.С. Гиттик // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – К. ; Луганськ ; Харків, – 2002. – Вип. 1 : ювіл. випуск. – С. 166-172.

4. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз у детей: 25-летний опыт диагностики и лечения / С.К. Евтушенко // *Международ. неврол. журнал.* – 2006. – № 3. – С. 29-37.
5. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз у детей и взрослых: клинические и магнитно-резонансно-томографические сопоставления / С.К. Евтушенко, В.Н. Ефименко, И.Н. Деревянко // *Укр. мед. альманах.* – 2000. – № 2. – С. 51-54.
6. Лиждвой В.Ю. Демиелинизирующие заболевания в пожилом возрасте / В.Ю. Лиждвой // *Клин. геронтология.* – 2008. – № 9. – С. 38.
7. Первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза в Республике Башкортостан / Р.В. Магжанов, К.З. Бахтиярова, В.Ф. Туник, О.В. Заплахова // *Неврол. вестник. Журн. им. В.М. Бехтерева.* – 2007. – № 1. – С. 54-57.
8. Пономарев В.В. Клинические варианты рассеянного склероза / В.В. Пономарев // *Міжнар. неврол. журнал.* – 2009. – № 6. – С. 115-120.
9. Рассеянный склероз : клиническое руководство / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. – М. : Реал Тайм, 2011. – 520 с.
10. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / под ред. А. Дж. Томпсона [и др.]; пер.: Н.А. Тотолян, А.А. Скоромца. – СПб. : Политехника, 2001. – 421 с.
11. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания : руководство для врачей / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. – М. : Миклош, 2004. – 528 с.
12. Силуянова В.А. Атипичные формы рассеянного склероза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.13 / Валентина Анатольевна Силуянова ; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2007. – 24 с.
13. Цукер М.Б. О детских формах рассеянного склероза / М.Б. Цукер // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 1972. – № 10. – С. 1464-1466.
14. Ascherio A. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention / A. Ascherio, K. Munger // *Semin. Neurol.* – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 17-28.
15. Brain MRI in late-onset multiple sclerosis / J. de Seze, S. Delalande, E. Michelin [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12, N 4. – P. 241-244.
16. Bermel R.A. Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy / R.A. Bermel, A.D. Rae-Grant, R.J. Fox // *Mult. Scler.* – 2010. – Vol. 16, N 11. – P. 1335-1340.
17. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms / G.J. Nijeholt, M.A. Van Walderveen, J.A. Castelijns [et al.] // *Brain.* – 1998. – Vol. 121, pt. 4. – P. 687-697.
18. Charles J. Multiple sclerosis / J. Charles, L. Valenti, H. Britt // *Aust. Fam. Physician.* – 2011. – Vol. 40, N 12. – P. 947.
19. Childhood-onset multiple sclerosis: report of 82 patients from Isfahan, Iran / M. Etemadifar, A.N. Nasr-Esfahani, R. Khodabandehlou, A.H. Maghzi // *Arch. Iran. Med.* – 2007. – Vol. 10, N 2. – P. 152-156.
20. Cree B.A. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis / B.A. Cree // *Continuum.* – 2010. – Vol. 16, N 5 : Multiple Sclerosis. – P. 19-36.
21. Ceccarelli A. MRI in multiple sclerosis: a review of the current literature / A. Ceccarelli, R. Bakshi, M. Neema // *Curr. Opin. Neurol.* – 2012. – Vol. 25, N 4. – P. 402-409.
22. Filippi M. Multiple sclerosis: clinical picture and magnetic resonance of early onset / M. Filippi // *Minerva Pediatr.* – 2009. – Vol. 61, N 6. – P. 827-830.
23. Hooge J.P. Multiple sclerosis with very late onset / J. P. Hooge, W. K. Redekop // *Neurology.* – 1992. – Vol. 42, N 10. – P. 1907-1910.
24. Kis B. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis / B. Kis, B. Rumberg, P. Berlit // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255, N 5. – P. 697-702.
25. Loma I. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment / I. Loma, R. Heyman // *Curr. Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 409-416.
26. Late onset multiple sclerosis / S. Delalande, J. De Seze, D. Ferriby // *Rev. Neurol.* – 2002. – Vol. 158, N 11. – P. 1082-1087.
27. Late-age onset systemic sclerosis / R.L. Manno, F.M. Wigley, A.C. Gelber, L.K. Hummers // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, N 7. – P. 1317-1325.
28. Late-onset multiple sclerosis in Isfahan, Iran / M. Etemadifar, S.H. Abtahi, A. Minagar [et al.] // *Arch. Iran Med.* – 2012. – Vol. 15, N 10. – P. 596-598.
29. Late onset multiple sclerosis / M. Arias, D. Dapena, S. Arias-Rivas [et al.] // *Neurologia.* – 2011. – Vol. 26, N 5. – P. 291-296.
30. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis / V. Martinelli, M. Rodegher, L. Moiola, G. Comi // *Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 25, suppl. 4. – P. S350-S355.
31. Late-onset tumefactive multiple sclerosis / T. Takeuchi, M. Ogura, M. Sato [et al.] // *Radiat. Med.* – 2008. – Vol. 26, N 9. – P. 49-52.
32. Multiple sclerosis after age 50 / J. Noseworthy, D. Paty, T. Wonnacott [et al.] // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33, N 12. – P. 1537-1544.
33. Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature / G. Azzimondi, A. Stracciari, R. Rinaldi [et al.] // *Eur. Neurol.* – 1994. – Vol. 34, N 6. – P. 332-336.
34. Polliack M.L. Late-onset multiple sclerosis / M.L. Polliack, Y. Barak, A. Achiron // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2001. – Vol. 49, N 2. – P. 168-171.
35. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis / C. Confavreux, S. Vukusic, T. Moreau, P. Adeleine // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N 20. – P. 1430-1438.
36. Rocca M.A. The role of advanced magnetic resonance imaging techniques in primary progressive MS / M.A. Rocca, M. Absinta, M. Filippi // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, N 4. – P. 611-621.
37. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination / J.C. Bot, F. Barkhof, C.H. Polman [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62, N 2. – P. 226-233.
38. Spinal cord magnetic resonance imaging in suspected multiple sclerosis / G.J. Lycklama à Nijeholt, B.M. Uitdehaag, E. Bergers [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2000. – Vol. 10, N 2. – P. 368-376.
39. Tremlett H. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? / H. Tremlett, V. Devonshire // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67, N 6. – P. 954-959.
40. Thompson A. J. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study / A.J. Thompson, A.G. Kermode, D.G. MacManus // *BMJ.* – 1990. – Vol. 300, N 6725. – P. 631-634.
41. Warren S. Multiple sclerosis / S. Warren, K.G. Warren. – Geneva : WHO, 2001. – 123 p.
42. Weinshenker B.G. The natural history of multiple sclerosis: update 1998 / B.G. Weinshenker // *Semin. Neurol.* – 1998. – Vol. 18, N 3. – P. 301-307.
43. White A.D. Features of multiple sclerosis in older patients in South Wales / A.D. White, R.J. Swingle, D.A. Compston // *Gerontology.* – 1990. – Vol. 36, N 3. – P. 159-164.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF MULTIPLE SCLEROSIS ACCORDING TO THE TIMING OF ONSET

M.M. Sepihanova

Summary

The review of literature presents data about the clinical and diagnostic features of multiple sclerosis (MS) in patients of young and elderly age. In the review, the role of brain and spinal cord MRI in the diagnosis of MS is discussed.

Keywords: multiple sclerosis, late onset.