

УДК 616.832-004.2-039(571.16)

## АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Алифирова В.М., Титова М.А., Терских Е.В., Мусина Н.Ф.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 280 пациентов в возрасте от 10 до 70 лет с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» (РС) согласно критериям Мак-Доналда. Среди них у 6 (2,1%) больных заболевание впервые проявилось в возрасте старше 45; у 18 (6,4%) – ранее 20 лет. У 7 (2,5%) больных диагностировано злокачественное течение РС; у 30 (10,7%) – мягкое течение.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рассеянный склероз, варианты течения, атипичные формы.

### Введение

Рассеянный склероз (*sclerosis disseminata*) – хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание, развивающееся преимущественно в молодом или среднем возрасте. Томская область относится к зоне среднего риска по распространенности рассеянного склероза (РС) при сохраняющейся значительной неравномерности эпидемиологических показателей в районах. Анализ динамики заболеваемости за 30-летний период показал тенденцию к росту заболеваемости в последние годы, что может быть обусловлено как улучшением качества диагностики, увеличением продолжительности жизни пациентов с РС, так и истинным ростом заболеваемости.

Клинические формы РС выделяют на основе типа течения заболевания: ремиттирующий (РРС), вторично-прогрессирующий (ВПРС), первично-прогрессирующий (ППРС) и первично-прогрессирующий РС с обострениями (ППРСО). Основными показателями течения заболевания являются наличие и частота клинически определяемых обострений и темп нарастания неврологического дефицита. В настоящее время уделяется внимание генной теории не только восприимчивости к РС, но и определению течения РС. РРС характеризуется эпизодическими обострениями с полным клиническим восстановлением и фазой стабилизации клинического состояния пациента между эксacerbациями. ВПРС характеризуется постепенным нарастанием

неврологических расстройств у пациентов, ранее имевших РРС. При ППРС отмечается неуклонное нарастание неврологической симптоматики с самого начала заболевания, возможны лишь незначительные улучшения или редкие плато в течении заболевания. ППРСО характеризуется прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита с самого начала заболевания, на фоне которого наступают обострения.

К атипичным формам РС можно отнести следующие варианты течения болезни: РС с ранним (в возрасте моложе 16 лет) и поздним (старше 45 лет) клиническим дебютом; со злокачественным (достижение стойкого неврологического дефицита в короткие сроки) и доброкачественным (сохранность полной физической активности и трудоспособности в течение значительного времени) течением болезни [1].

### Материал и методы

Обследовано 280 пациентов с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» согласно критериям Мак-Доналда [2, 3], проживающих в Томской области, в 2010 г. Группу обследованных составили 102 (36,4%) мужчины и 178 (63,6%) женщин, соотношение полов 1 : 1,7. Средний возраст пациентов составил  $(38,85 \pm \pm 11,7)$  года (от 16 до 72 лет, медиана 38 лет). Распространенность в различных возрастных группах представлена в табл. 1.

В работе использованы методы описательного и аналитического статистического анализа. Статистический анализ проводился с помощью статистических пакетов SAS 9.2, SPSS 17.0, Microsoft Excel 2007.

✉ Терских Екатерина Владимировна, тел. 8-923-412-2037; e-mail: ev.terskikh@gmail.com

Т а б л и ц а 1

Распространенность рассеянного склероза в возрастных группах			
Возрастная группа, лет	Количество больных, абс.	Численность населения*	Распространенность РС на 100 тыс. населения соответствующей популяции
10–14	2	46330	4,3
15–19	6	59300	10,1
20–24	26	101793	25,5
25–29	40	125523	31,9
30–34	41	82209	49,8
35–39	41	71752	57,1
40–44	37	61511	60,2
45–49	34	75519	45,0
50–54	26	82125	31,7
55–59	16	69926	22,9
60–64	12	47644	25,2
65–69	1	27626	3,6
Старше 70	1	79561	1,3

\* Численность населения Томской области в 2010 г. по данным Томскстата.

## Результаты и обсуждение

### Клинико-демографические характеристики группы пациентов с поздним дебютом рассеянного склероза

Исследование показало, что у 6 пациентов (2,1% от общего числа) РС впервые проявил себя в возрасте старше 45. Средний возраст в дебюте заболевания в этой группе составил  $(46,17 \pm 1,17)$  года. Позднее начало (старше 45 лет) относится к атипичным вариантам течения [1]. Средний возраст на момент исследования  $(56,0 \pm 4,34)$  года. Средняя продолжительность заболевания составила  $(9,5 \pm 4,28)$  года. Средняя продолжительность первой ремиссии была равна  $(1,67 \pm 2,64)$  года. В этой группе больных преобладали пациенты средней тяжести, средний показатель EDSS составил  $(4,0 \pm 1,05)$  балла со средней скоростью прогрессирования заболевания  $(0,49 \pm 0,23)$  балла в год. У большинства пациентов этой группы был диагностирован вторично-прогрессирующий тип течения РС. Ремиттирующий тип течения был диагностирован у 1 пациента, вторично-прогрессирующий – у 4, первично-прогрессирующий – у 1.

По результатам ряда исследований, при позднем дебюте заболевание преимущественно (до 50% случаев) имеет первично-прогрессирующий тип течения [1, 4, 5]. Прогрессирующие варианты течения характеризуются неуклонным нарастанием неврологической симптоматики. Возможным объяснением частоты встречаемости прогрессирующих вариантов течения РС является наличие латентных периодов воспаления без клинически явных рецидивов [4, 5]. Вероятно, эти пациенты имели субклинический ремиттирующий тип течения РС, прежде чем появились

клинически явные симптомы заболевания [6]. Недавние исследования указали на существование нейровизуализационно изолированного синдрома [7], что согласуется с данной концепцией и доказывает существование бессимптомных либо малозаметных рецидивов РС [6].

Старение иммунной системы, включающее изменения Т- и В-клеточного ответа, в том числе снижение способности к нейродегенерации и угнетение функции олигодендроцитов, приводит к невозможности полноценной ремиелинизации и характерному отсутствию ремиссий у лиц с поздним началом РС [4, 8–10] наряду с изменением гормонального фона.

Среди 6 больных с поздним дебютом РС было 5 женщин и 1 мужчина, соотношение полов 1,4 : 1, что соответствует данным других исследователей, изучавших больных РС с началом заболевания старше 50 лет [7].

Начало заболевания у 1 пациента было полисимптомным, у 5 пациентов – моносимптомным. В качестве первых симптомов заболевания двигательные нарушения наблюдались у 1 больного, чувствительные – у 4, координаторные – у 2 больных. У 1 пациента первым симптомом РС была диплопия. Эти результаты расходятся с показателями, опубликованными европейскими учеными. По зарубежной статистике, первыми симптомами являются моторные нарушения в 63–90% случаев [7, 11–13]. На втором месте по частоте встречаемости оказались чувствительные нарушения и уже затем зрительные симптомы [7]. Отсутствие настороженности и клинические симптомы, имитирующие другие заболевания, приводят к ошибочной диагностике, в связи с этим необходимо тщательно проводить дифференциальный диагноз с соматической патологией, характерной для данного возраста. Целесообразным является проведение помимо МРТ головного и спинного мозга исследование вызванных потенциалов [1].

### Клинико-демографические характеристики группы пациентов с ранним дебютом рассеянного склероза

Раннее начало РС наблюдалось у 18 (6,4%) больных, из них 4 мужчины и 14 женщин, соотношение полов 1 : 3,5. Средний возраст в дебюте заболевания составил  $(13,45 \pm 1,35)$  года, средний возраст на момент исследования  $(28,4 \pm 2,85)$  года.

Диагностические критерии педиатрического РС (пРС), разработанные Международной исследовательской группой по изучению РС у детей (IPMSSG) [2, 14], представлены в табл. 2.

Средняя продолжительность заболевания составила (13,31 ± 11,35) года. Средняя продолжительность первой ремиссии была равна (4,59 ± 5,78) года. В этой группе больных преобладали пациенты с легкой степенью инвалидизации, средний показатель EDSS составил (2,97 ± 1,49) балла со средней скоростью прогрессирования заболевания (0,30 ± 0,2) балла в год. Ремиттирующий тип течения наблюдался у 14 пациентов, вторично-прогрессирующий – у 3, первично-прогрессирующий – у 1. Подобные результаты прослеживаются у ряда исследователей. Педиатрический РС несколько чаще, чем «взрослый» РС, имеет ремиттирующее течение – 90% случаев. Напротив, ППРС встречается реже – в 2–7% случаев. Частота обострений РС у детей выше, чем у взрослых, однако они менее длительны. В целом пРС имеет более медленное течение [1], при этом в дальнейшем пациенты инвалидируются в более молодом возрасте, что диктует необходимость обсуждения вопроса о возможности проведения иммуномодулирующей терапии у детей [1].

Таблица 2

Эпизоды демиелинизации разделены во времени и пространстве (без нижней границы в возрасте)
МРТ-признаки могут быть использованы в том случае, если они отвечают трем из следующих четырех критериев (критерии Мак-Доналда): – девять или больше очагов демиелинизации белого вещества головного мозга либо один накапливающий контраст; – три либо больше перивентрикулярных очагов демиелинизации; – один периостальный очаг демиелинизации; – инфратенториальные очаги
Изменения ЦСЖ (появление олигоклональных полос либо повышение уровня иммуноглобулинов) плюс два очага демиелинизации на МРТ
Появление новых очагов демиелинизации в режиме T2 либо обнаружение очагов, накапливающих контраст через 3 мес и больше после последнего клинического обострения
Клинический эпизод острого рассеянного энцефаломиелита не может рассматриваться как первичное проявление РС

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография, ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

Полисимптомное начало РС отмечено у 8 больных, моносимптомное – у 10. В качестве первых симптомов заболевания двигательные нарушения наблюдались у 5 больных, чувствительные – у 4, координаторные – у 5, оптический неврит – у 8 больных. У 1 пациента первым симптомом РС была центральная невралгия лицевого нерва. Важно отметить необходимость проведения дифференциального диагноза пРС с другими демиелинизирующими заболеваниями, в первую очередь с оптикомиелитом, так как зрительные нарушения значительно чаще являются дебютом заболевания, что показало проведенное исследование

и соответствует литературным данным. В одном из исследований отмечается, что более чем у половины детей после второй атаки имелись изменения зрительных вызванных потенциалов, но при этом только немногие из них жаловались на снижение зрения. Это может объясняться тем, что многие дети не умеют читать или не могут вербализовать имеющиеся нарушения зрения. Снижение зрения обычно одностороннее и не очень выраженное, поэтому оно не всегда распознается и родителями [1].

#### **Клинико-демографические характеристики группы пациентов со злокачественным рассеянным склерозом**

При быстром накоплении неврологического дефицита с момента развития РС, т.е. при достижении инвалидизации 5,0 балла по шкале EDSS при длительности заболевания до 3 лет, принято говорить о злокачественном варианте течения РС. Группу больных с подобным течением болезни составили 7 (2,5%) человек, среди них 4 женщины и 3 мужчины, соотношение полов 1 : 1,3. Средний возраст в дебюте заболевания в этой группе больных составил (27,29 ± 10,4) года, средний возраст на момент исследования – (36,0 ± 12,32) года. Средняя продолжительность заболевания составила (4,86 ± 2,04) года. Средняя продолжительность первой ремиссии (1,0 ± 1,0) года. Пациенты имели тяжелый неврологический дефицит, средний показатель по шкале EDSS составил (5,14 ± 1,02) балла со средней скоростью прогрессирования заболевания (1,15 ± 0,33) балла в год. Ремиттирующий тип течения был диагностирован у 2 пациентов, вторично-прогрессирующий – у 2, первично-прогрессирующий – у 3. Полисимптомное начало отмечено у 5 пациентов, моносимптомное – у 2. В качестве первых симптомов РС двигательные нарушения наблюдались у 6 больных, чувствительные – у 3, координаторные – у 2, оптический неврит – у 3 больных. Особенности злокачественного РС свидетельствуют о выраженном воспалительно-аутоиммунном патологическом процессе при данном типе течения болезни. Возможно, высокая скорость нарастания инвалидизации у таких пациентов связана также с быстрым истощением нейротрофических факторов, позволяющих компенсировать неврологический дефицит на начальных этапах болезни при «классическом» течении РС [15].

#### **Клинико-демографические характеристики группы пациентов с мягким рассеянным склерозом**

Благоприятное, или мягкое, течение РС определяется в тех случаях, когда при длительности заболевания 10 лет и более показатель по шкале инвалидизации

EDSS не превышает 3 баллов. В исследовании была выделена группа больных в количестве 30 (10,7%) человек с подобным течением болезни. В данную группу вошли 9 мужчин и 21 женщина, соотношение полов 1 : 2,3. Средний возраст на момент дебюта заболевания составил ( $21,47 \pm 5,96$ ) года, средний возраст на момент исследования ( $39,53 \pm 9,84$ ) года. Средняя продолжительность заболевания составила ( $17,0 \pm 6,73$ ) года. Средняя продолжительность первой ремиссии ( $4,77 \pm 6,39$ ) года. Средний показатель по шкале EDSS составил ( $1,95 \pm 0,6$ ) балла, средняя скорость прогрессирования заболевания ( $0,13 \pm 0,06$ ) балла в год. Ремиттирующий тип течения заболевания был диагностирован у 27 пациентов, вторично-прогрессирующий – у 3. Полисимптомное начало отмечено у 8 пациентов, моносимптомное – у 22. В качестве первых симптомов РС двигательные нарушения наблюдались у 9 больных, чувствительные – у 5, координаторные – у 6, оптический неврит – у 8, поражение других черепных нервов – у 3, тазовые расстройства – у 2 больных. Природа мягкого течения РС не изучена, однако предполагается, что данное течение заболевания является следствием высокого потенциала ремиелинизации у ряда пациентов.

### Заключение

Изучение клинических особенностей, патоморфологии, патогенетических механизмов атипичных форм РС всегда привлекало внимание исследователей, так как и разнообразие клинических форм РС, и расширение возрастного промежутка дебюта (детский и поздний РС), принципиально различные темпы прогрессирования заболевания у определенных групп пациентов, разные сроки достижения и нарастания инвалидизации могут свидетельствовать о разных механизмах развития демиелинизирующего процесса.

Сниженная настороженность врачей первичного звена приводит к ошибкам в дифференциальной диагностике у больных с ранним и поздним дебютами РС. Важно исключать другие демиелинизирующие заболевания у детей и соматическую патологию у взрослых, для этого необходимо расширить нейровизуализационную диагностику.

Сложность в диагностике зрительных нарушений у детей раннего возраста, связанная с их неумением читать или вербализовать имеющиеся нарушения зрения, приводит к поздней постановке диагноза и несвоевременному началу терапии. Последние исследования показывают прогрессирование когнитивных нарушений у детей с РС [14], поэтому встает вопрос о

начале иммуномодулирующей терапии у детей раннего возраста.

Актуальна на сегодняшний день и проблема комплаентности пациентов по поводу иммуномодулирующей терапии, особенно у больных с мягким течением РС, редкими обострениями, что может приводить к прогрессированию заболевания, нарастанию неврологического дефицита и трансформации течения заболевания.

И, напротив, проблема неэффективности терапии у больных со злокачественными формами течения РС требует модификации базисной терапии для замедления прогрессирования заболевания.

### Литература

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
2. McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis // *Ann. Neurol.* 2000. V.50. P. 121–127.
3. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann. Neurol.* 2011. V. 69 (2). P. 292–302.
4. Cazzullo C.L., Ghezzi A., Marforio S. et al. Clinical picture of multiple sclerosis with late onset // *Acta Neurol. Scand.* 1978. V. 58. P. 190–196.
5. Thompson A.J., Montalban X., Barkhof F. et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper // *Ann. Neurol.* 2000. V. 47. P. 831–835.
6. Kis B., Rumberg B., Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2008. V. 255. P. 697–702.
7. Amato M.P., Goretti B., Ghezzi A. et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up // *Neurology.* 2010. V. 75 (13). P. 1134–1340.
8. Lu T., Pan Y., Kao S.Y. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain // *Nature.* 2004. V. 429. P. 883–891.
9. Sim F.J., Zhao C., Penderis J. et al. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. P. 245–249.
10. Wolfson C., Wolfson D.B. The latent period of multiple sclerosis: a critical review // *Epidemiology.* 1993. V. 4. P. 464–470.
11. Haines J.L., Ter-Minassian M., Bazyk A. et al. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex: the Multiple Sclerosis Genetics Group // *Nat. Genet.* 1996. V. 13. P. 469–471.
12. Hooge J.P., Redekop W.K. Multiple sclerosis with very late onset // *Neurology.* 1992. V. 42. P. 1907–1910.
13. Noseworthy J., Paty D., Wonnacott T. et al. Multiple sclerosis after age of 50 // *Neurology.* 1983. V. 33. P. 1537–1544.
14. Polliack M.L., Barak Y., Achiron A. Late onset multiple sclerosis // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001. V. 49. P. 168–171.
15. Frischer J.M., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains // *Brain.* 2009. V. 132. P. 1175–1189.

Поступила в редакцию 09.09.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

**Алифинова В.М.** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Мусина Н.Ф.** – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Титова М.А.** – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

**Терских Е.В.** (✉) – клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Терских Екатерина Владимировна**, тел. 8-923-412-2037; e-mail: ev.terskikh@gmail.com

## ATYPICAL FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS IN THE TOMSK REGION

**Alifirova V.M., Titova M.A., Terskikh E.V., Musina N.F.**

*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

The study involved 280 patients aged 10 to 70 years old with a valid diagnosis of multiple sclerosis according to the McDonald criteria. There are 6 (2.1%) patients had the first manifestation of disease over the age of 45, 18 (6.4%) – 20 years earlier. In 7 (2.5%) of patients diagnosed with malignant progress of the MS, in 30 (10.7%) – soft progress.

**KEY WORDS:** multiple sclerosis, variants of the course, atypical forms.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 5, pp. 13–17*

### References

- Schmidt T.Ye., Yakhno N.N. *Multiple sclerosis: a guide for physicians*. Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2010. 272 p. (in Russian).
- McDonald W.L., Comston A., Edan G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2000, vol. 50, pp. 121–127.
- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.*, 2011, vol. 69 (2), pp. 292–302.
- Cazzullo C.L., Ghezzi A., Marforio S. et al. Clinical picture of multiple sclerosis with late onset. *Acta. Neurol. Scand.*, 1978, vol. 58, pp. 190–196.
- Thompson A.J., Montalban X., Barkhof F. et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann. Neurol.*, 2000, vol. 47, pp. 831–835.
- Kis B., Rumberg B., Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2008, vol. 255, pp. 697–702.
- Amato M.P., Goretti B., Ghezzi A., et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*, 2010, vol. 75 (13), pp. 1134–1340.
- Lu T., Pan Y., Kao S.Y. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, 2004, vol. 429, pp. 883–891.
- Sim F.J., Zhao C., Penderis J., et al. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J. Neurosci.*, 2002, vol. 22, pp. 245–249.
- Wolfson C., Wolfson D.B. The latent period of multiple sclerosis: a critical review. *Epidemiology*, 1993, vol. 4, pp. 464–470.
- Haines J.L., Ter-Minassian M., Bazyk A., et al. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex: the Multiple Sclerosis Genetics Group. *Nat. Genet.*, 1996, vol. 13, pp. 469–471.
- Hooge J.P., Redekop W.K. Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology*, 1992, vol. 42, pp. 1907–1910.
- Noseworthy J., Paty D., Wonnacott T. et al. Multiple sclerosis after age of 50. *Neurology*, 1983, vol. 33, pp. 1537–1544.
- Polliack M.L., Barak Y., Achiron A. Late onset multiple sclerosis. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2001, vol. 49, pp. 168–171.
- Frischer J.M., Bramow S., Dal-Bianco A., et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 2009, vol. 132, pp. 1175–1189.

**Alifirova V.M.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Musina N.F.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Titova M.A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Terskikh E.V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Terskikh Yelena V.**, Ph. +7-923-412-2037; e-mail: ev.terskikh@gmail.com