

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ С ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ

Эдуард Закирзянович Якупов¹, Татьяна Всеволодовна Матвеева²,
Альбина Раисовна Хакимова¹, Ирина Фаритовна Хафизова¹

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Роструда»,

¹кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ²кафедра неврологии и нейрохирургии
ФПК и ППС, 420012, г. Казань, Бутлерова, 49, e-mail: sclerdissem@mail.ru

Реферат. Показано, что большинство авторов в качестве «позднего» рассеянного склероза, распространенность которого колеблется от 3,4 до 9,4%, рассматривают формы с первыми клиническими проявлениями болезни в возрасте старше 50 лет. Для рассеянного склероза с поздним дебютом характерно преимущественно прогредиентное течение с прогрессирующими двигательными нарушениями.

Ключевые слова: рассеянный склероз, поздний дебют.

СО• ДЕБЮТЛЫ ТАРКАУ СКЛЕРОЗ

Эдуард Закирзан улы Якупов, Татьяна Всеволодовна
Матвеева, Альбина Рис кызы Хакимова,
Ирина Фаритовна Хафизова

Казан д•улт медицина университеты, неврология,
нейрохирургия h•м медицина генетикасы кафедрасы,
белгечл•рне кабаттан •зерл•ү h•м белемн•рен күт•ру
факультетыны• неврология h•м нейрохирургия кафедрасы.
420012, Казан, Бутлеров урамы, 49,
e-mail: sclerdissem@mail.ru

Күпчелек авторларны• таралучанлығы 3,4% тан 9,4%
ка кад•р булган «со•» тарқау склероз сыйфатында 50 яшьт•н
өлк•нр•кл•рд• очры торған формалары (беренчел клиник
формаларын караулары күз•телг•н. Со• дебютлұ тарқау
склероз өчен көч•я баручы х•р•к•т бозылулар күз•телг•н
прогредиент юн•леш хас.

Төп тәшенч•л•р: тарқау склероз, со• дебют.

MULTIPLE SCLEROSIS WITH LATE DEBUT

Eduard Zakiryanovich Jakupov¹, Tatyana Vsevolodovna
Matveeva², Albina Raisovna Khakimova¹, Irina Faritovna
Khafizova¹

«Kazan State Medical University of the Russian Health
Protection», ¹chair of neurology, neurosurgery and medical
genetics, ²chair of neurology and neurosurgery of post-
graduate education. 420012, Kazan, Butlerov Street, 49,
e-mail: sclerdissem@mail.ru

It was shown that most of the authors consider as “late” multiple sclerosis (which incidence is from 3,4% to 9,4%) the forms with the first clinical manifestations of the disease in patients over 50 years old. For this kind of MS the characteristic feature is the progradient course of the disease with progressive motor disturbances.

Key words: multiple sclerosis, late debut.

В настоящее время наблюдается повсеместный рост заболеваемости рассеянным склерозом (РС) [16, 21, 23, 32] с увеличением числа больных с ранним и поздним дебютом заболевания. Если прежде случаи РС с ранним началом были казуистикой [4], то сейчас он дебютирует в возрасте от 10 месяцев [31] до 16 лет стал предметом изучения. РС с поздним началом изучен недостаточно, редко диагностируется, хотя приблизительно у 20% пациентов первые признаки данного патологического процесса появляются после 40 лет [9, 15]. Большинство авторов в качестве «позднего» РС рассматривают формы с первыми клиническими проявлениями болезни в возрасте старше 50 лет. Е.И. Гусев и др. относят к РС с поздним началом дебют патологического процесса после 45 лет [1]. В качестве одного из основных критериев диагностики РС в работах G.A. Schumacher и A.S. Rose приводится возраст начала заболевания между 10 и 50 годами [29, 30]. Poser et al. [27] расширил эту границу до 59 лет. Из критериев диагностики, предложенных в 2001, возрастные аспекты вообще исключены [10, 22].

Информация о частоте «позднего» РС в нашей стране и за рубежом малочисленна. Согласно результатам ретроспективных зарубежных исследований [9, 24, 26], распространенность заболевания с поздним дебютом колеблется от 3,4% [12], 4,6% [26] до 9,4% [24]. Частота встречаемости РС с поздним началом в нашей стране составляет 5% [1]. В исследовании В.А. Силуяновой приведены результаты анализа 1500 историй болезни: в возрасте 45 лет и старше заболевание начиналось у 30 (2%) больных [3]. Н.А. Малкова наблюдала самый поздний дебют заболевания у больного в возрасте 57 лет и, согласно ее исследованию, РС у лиц старше 50 лет отмечается в 0,52% наблюдений [2].

0,6% наблюдений РС дебютирует в возрасте старше 60 лет [17].

John Noseworthy описывает относительно высокую частоту встречаемости РС с поздним дебютом — 9,4% [24] и связывает это с тем, что во многие исследования не включены случаи возможного РС. Кроме того, у пациентов старшего возраста могут быть сосудистые заболевания, вертебральные миелопатии, метаболические расстройства, васкулиты и дегенеративные заболевания, что предполагает большие трудности в диагностике данной патологии.

Соотношение числа женщин и мужчин среди заболевших в возрасте старше 50 лет такое же, как и при «типичном» начале. Однаковое распределение больных с дебютом заболевания по половой принадлежности в разных возрастных отрезках позволило авторам высказать два предположения: либо влияние женских гормонов на восприимчивость к РС отсутствует, либо патологический процесс начинается до менопаузы [24]. По данным других исследователей, соотношение числа женщин и мужчин с диагнозом РС при позднем дебюте (1,4:1) отличается от такого при более раннем начале заболевания (2:1) [19].

Течение РС при дебюте в старшем возрасте отличается от течения болезни при типичном начале. Исследователи отмечают большую частоту первично-прогредиентного течения [3, 19, 24, 35]. По данным других авторов, в 50% наблюдений течение РС ремиттирующее, в 50% — первично-прогредиентное, причем это зависело от пола и возраста: у 73% мужчин и у всех больных с дебютом РС в возрасте старше 54 лет наблюдалось первично-прогредиентное течение [26].

Необходимо выделить исследование, которое было направлено на анализ особенностей РС с «очень поздним» началом: John P. Hooge провел сравнение симптомов дебюта болезни у лиц старше 60 лет и скорости прогрессирования с аналогичными характеристиками контрольной группы с типичным возрастом начала заболевания: по его данным, у 95% пациентов течение заболевания было прогрессирующим [17].

Ремиттирующее течение у больных РС с поздним началом описывается значительно реже, чем при дебюте в более молодом возрасте, и имеет следующие особенности. У данных пациентов наблюдается короткий интервал до начала прогрессирующего течения по сравнению с таковым у более молодых пациентов. Кроме того, после обострения при ремиттирующем течении

практически всегда имеются остаточные явления — полного регресса появившихся симптомов не происходит и балл EDSS быстро нарастает с течением времени. По мнению V.Martinelli, все эти результаты предполагают форму болезни, значительно отличающуюся от типичного РС, с более заметной дегенерацией и, как правило, менее тяжелым и агрессивным воспалительным процессом [20].

По данным исследователей [3, 19, 26, 36], при РС в старшем возрасте дебют чаще былmonoсимптомным и заболевание начиналось с двигательных нарушений, в отличие от дебюта заболевания в более молодом возрасте, при котором чаще наблюдаются чувствительные расстройства и нарушения зрения [1, 36]. Особенностью развития парезов у пациентов старшего возраста при данной патологии является медленное нарастание мышечной слабости [17, 24]. У большинства пациентов при дебюте РС в возрасте старше 60 лет с самого начала заболевания или вскоре после него отмечалась прогрессирующая миелопатия [17], т.е. почти во всех наблюдениях вовлекался спинной мозг. Реже у пациентов с дебютом заболевания в «очень позднем» возрасте поражался ствол, что клинически чаще всего проявлялось межъядерной офтальмоплегией.

Как уже отмечалось, авторы [3, 19, 20, 26, 35] обратили внимание на низкую частоту ретробульбарного неврита, столь характерного для заболевших РС в молодом возрасте. Несмотря на это, у пациентов с необъясненной потерей зрения в старшем возрасте обязательно должен исключаться РС [20].

По результатам исследований В.А. Силуяновой, Е.И. Гусева, B.G. Weinshenker, координаторные и стволовые нарушения в дебюте патологического процесса в старшем возрасте наблюдаются реже, чем при начале заболевания в более молодом возрасте [1, 3, 36]. Напротив, M.L. Polliack отмечает, что стволовые нарушения у пациентов этой группы встречаются чаще, чем у более молодых [26]. По мнению M.L. Polliack, со временем к monoсимптомному дебюту двигательных нарушений присоединяются тазовые и мозжечковые расстройства, и этот паттерн развития заболевания аналогичен таковому у молодых пациентов с данной патологией. Авторами отмечено, что при РС с поздним дебютом у 20% пациентов за 2 года до диагностирования заболевания наблюдался большой депрессивный эпизод [26].

Прогноз при РС с поздним началом зависит как от возраста в дебюте заболевания, так и от возраста пациента на данный момент времени, причем второй показатель играет более важную роль [20]. По мнению G. CEBers, J.H. Noseworthy и H. Tremlett, прогноз зависит также от продолжительности заболевания и типа течения РС [24, 35]. При первично-прогредиентном течении прогноз плохой, при ремиттирующем — относительно благоприятен [24, 35]. Однако Friedman и Davison'О [14], анализируя небольшую группу пациентов с поздним дебютом РС, подтвержденным на аутопсии, сообщают о частом прогрессирующем варианте заболевания, что свидетельствует о более неблагоприятном течении болезни после 50 лет и согласуется с данными Poser [28]. Azzimondi et al. [6] утверждают, что РС с поздним началом ассоциируется с плохим прогнозом и быстрой прогрессией инвалидности, тогда как White [37] предполагает отсутствие различий в течении заболевания 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 [17].

По данным большого числа МРТ-исследований, старение ассоциируется с увеличением распространенности субкортикальных гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях, преимущественно располагающихся перивентрикулярно. У пациентов с поздним началом заболевания, по данным МРТ головного мозга, выявляются многочисленные очаги, часто юкстакортикальные, 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-прогредиентного течения при РС с поздним дебютом [11].

Е.И. Гусев и др. отмечают, что при сравнении данных нейровизуализации при позднем и типичном дебюте заболевания на МРТ головного мозга не выявлено статистически достоверных отличий в среднем количестве и объеме очагов, хотя при позднем начале очагов было несколько меньше [1]. A.J. Thompson обратил внимание на то, что, несмотря на высокую степень инвалидности, у пациентов с первично-прогредиентным течением обнаружилось наименьшее количество очагов [33]. У больных с

РС с поздним началом заболевания чаще встречались выраженные признаки атрофии головного и спинного мозга, что, по мнению авторов, могло быть связано с возрастными особенностями [1].

J. de Seze et al. [11] сравнили чувствительность и специфичность МРТ-критериев диагностики РС, разработанных Paty [25], Fazekas [13], Barkhof [7]. МРТ головного мозга проводилась в 2 группах пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и факторам риска сосудистых заболеваний: у 20 пациентов с поздним дебютом РС и у 26 из контрольной группы (с невоспалительными заболеваниями нервной системы). Результаты томографического исследования оценивали два нейroradiолога, которым диагноз пациентов был неизвестен. В ходе исследования авторами была выявлена высокая чувствительность МРТ-критериев диагностики РС при позднем дебюте: Paty — 90%, Fazekas — 80%, Barkhof — 85%. Это означает, что при наличии двух случаев обострения болезни и клинических признаков двух отдельных очагов типичные изменения на МРТ выявляются у 80—90% больных.

Известно, что МРТ критерии диагностики типичного РС имеют недостаточную специфичность, поскольку подобные изменения на МРТ нередко выявляются при других неврологических заболеваниях. В сравнительном исследовании J. de Seze et al. была установлена низкая специфичность МРТ-критериев диагностики РС при позднем дебюте: Paty — 54%, Fazekas — 69%, Barkhof — 65%. Это означает, что описанные очаги могут в большом проценте наблюдений встречаться и при других многоочаговых поражениях головного мозга, что особенно актуально в пожилом возрасте. Авторы отмечают, что хотя специфичность критериев Barkhof et al. у пациентов с поздним дебютом ниже (65%), чем у пациентов с более ранним началом заболевания (78%), данные критерии наиболее приемлемы для диагностики РС у пациентов старше 50 лет, поскольку их чувствительность к выявлению заболевания достаточна высока. Для оценки МРТ-картины у пациентов с первично-прогрессирующими течением заболевания были применены критерии Thompson [34], J.de Seze et al. выявили высокую чувствительность, но крайне низкую специфичность данных критериев диагностики РС (35%).

Для усиления специфичности диагностических критериев МРТ исследователи отмечают

необходимость выполнения МРТ спинного мозга, поскольку гиперинтенсивные очаги в спинном мозге крайне редко регистрируются при других (недемелинизирующих) заболеваниях у пациентов старшего возраста. Другие исследования также подтверждают это предположение [5, 8, 19] и отмечают возможность кольцевидно контрастирующих очагов в спинном мозге при РС в пожилом возрасте [18].

Исследователи обратили внимание на важность исследования вызванных потенциалов (зрительных, соматосенсорных, слуховых) для диагностики заболевания с поздним дебютом, поскольку в ходе данных обследований выявилась высокая частота измененных вызванных потенциалов при отсутствии симптомов (по сравнению с контрольной группой). Данный факт может быть объяснен более продолжительным асимптомным периодом у пациентов старшего возраста [24]. Кроме того, авторы отмечают важность тщательной офтальмологической оценки, поскольку зрительные потенциалы могут быть изменены при глаукоме, катаракте и других заболеваниях [17].

Таким образом, у больных РС с поздним дебютом чаще всего наблюдаются медленно прогрессирующие двигательные нарушения, отмечается наиболее частое вовлечение в патологический процесс спинного мозга и ствола и очень редкое поражение зрительного нерва, мозжечка и полушарий головного мозга. Течение, как правило, первично-прогредиентное; при ремиттирующем варианте интервал между дебютом заболевания и переходом во вторично-прогредиентное течение является коротким. Имеют место большие депрессивные эпизоды. Для диагностики необходимо использовать МРТ как головного, так и спинного мозга, а также данные исследования вызванных потенциалов. Необходима дифференциальная диагностика РС и сосудистых заболеваний, васкулитов, метаболических расстройств, вертебробогенных миелопатий, дегенеративных болезней, что требует более тщательное изучение особенностей дебюта, клиники и течения РС с поздним дебютом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев, Е.И. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе / Рассеянный склероз и другие демелинизирующие заболевания [под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко]. — М.: Миклш, 2004. — С. 158—180.
2. Малкова, Н.А. Рассеянный склероз / Н.А.Малкова, А.П. Иерусалимский. — Новосибирск, 2006. — 198 с.
3. Силуянова, В.А. Атипичные формы рассеянного склероза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
4. Цукер, М.Б. О детских формах рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1972. — Т.72, №10. — С. 1464—1466.
5. Abe, M. et al. Multiple sclerosis with very late onset: a report of a case with onset at age 82 years and review of the literature // Journal of spinal disorders. — 2000. — Vol.13, №6. — P. 545—549.
6. Azzimondi, G. et al. Multiple sclerosis with very late onset: Report of six cases and review of the literature // Eur. Neurol. — 1994. — Vol. 34. — P. 332—336.
7. Barkhof, F. et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite sclerosis // Brain. — 1997. — Vol. 120. — P. 2059—2069.
8. Bot, J.C. et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — P. 226—233.
9. Confavreux, C. et al. Relapses and progression of disability in multiple Sclerosis // N. Eng. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1430—1438.
10. Dalton, C.M. et al. Application of the new McDonald criteria to patients clinical symptoms suggestive of MS // Ann. Neurol. — 2002. — Vol. 52. — P. 47—53.
11. de Seze, J. et al. Brain MRI in late-onset multiple sclerosis // European Journal of Neurology. — 2005. — Vol. 12. — P. 241—244.
12. Delalande S. et al. Late onset multiple sclerosis // Rev. Neurol. — 2002. — Vol. 158(11). — P. 1082—1087.
13. Fazekas, F. et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis // Neurology. — 1988. — Vol. 38. — P. 822—825.
14. Friedman, A. Multiple sclerosis with late onset of symptoms / A. Friedman, C. Davison // Arch. Neurol. — 1945. — Vol. 54. — P. 348—360.
15. Gomez-Garcia, A.O. Clinical-epidemiological characteristics of late onset multiple sclerosis / O. Fernandez-Concepcion, E. Milan-Ginjauma // Rev. Neurol. — 1997. — Vol. 25 (148). — P. 1863—1866.
16. Hammond, S.R. The age-range of the risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia / S.R. Hammond, D.R. English, J.G. Mc Leod // Brain. — 2000. — 123 (Pt5) — P. 968—974.
17. Hooge, J.P. Multiple sclerosis with very late onset / J.P. Hooge, W.K. Redekop // Neurology. — 1992. — Vol. 42. — P. 1907—1910.
18. Junko, I. et al. A case of late-onset multiple sclerosis with ring enhanced MRI findings in thoracic spinal cord // Neurological Medicine. — 2004. — Vol. 60, №3. — P. 281—284.
19. Kis, B. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis / B. Kis, B. Rumberg, P. Berlit // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255. — P. 697—702.
20. Martinelli, V. et al. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis // Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 25. — P. 350—355.
21. Mayr, W.T. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted Country, Minnesota, 1985-2000 // Neurology. — 2003. — Vol. 61(10). — P. 1373—1377.
22. McDonald, W.I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis // Am. Neurol. — 2001. — Vol. 50. — P. 121—127.

23. Midgard, R. et al. Incidence of multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. An age – period – cohort analysis // Brain. — 1996. — Vol. 119. — P. 203—211.

24. Noseworthy, J. et al. Multiple sclerosis after age 50 // Neurology. — 1983. — Vol. 33. — P. 1537—1544.

25. Paty, D.W. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT / D.W. Paty, J. Oger, L.F. Kastrukoff // Neurology. — 1988. — Vol. 8. — P. 180—185.

26. Polliack, M. Late-onset multiple sclerosis / M. Polliack, Y. Barak, A. Achiron // J. Am. Geriatr. Soc. — 2001. — Vol. 49. — P. 168—171.

27. Poser, C.M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // Ann. Neurol. — 1983. — Vol. 13. — P. 227—231.

28. Poser, S. Multiple sclerosis. An analysis of 812 cases by means of electronic data processing // Berlin: Springer-Verlag, 1971. — P. 27—61.

29. Rose, A.S. et al. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis // Neurology. — 1976. — Vol. 26. — P. 20—22.

30. Schumacher, G.A. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1965. — Vol. 122. — P. 552—568.

31. Shaw, C.M. Multiple sclerosis beginning in infancy / C.M. Shaw, E.C. Alvord // J. Child Neurology. — 1987. — Vol. 2. — P. 252—256.

32. Sumelahti, M.L. et al. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993 // Neuroepidemiology. — 2000. — Vol. 19(2). — P. 67—75.

33. Thompson A.J. et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: a clinical and magnetic resonance imaging study [see comments] // BMJ. — 1990. — Vol. 300. — P. 631—634.

34. Thompson, A.J. et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 47. — P. 831—835.

35. Tremlett, H. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? / H. Tremlett, V. Devonshire // Neurology. — 2006. — Vol. 67. — P. 954—959.

36. Weinshenker, B.G. et al. The natural history of MS. A geographically based study. Clinical course and disability // Brain. — 1989. — Vol. 132. — P. 133—146.

37. White, A.D. Features of multiple sclerosis in older patients in South Wales / A.D. White, R.J. Swingler, D.A. Compston // Gerontology. — 1990. — Vol. 36. — P. 159—164.

Поступила 19.02.10.