

УДК 616.832-004.2-07
DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-9-32-37

**ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
В СТРАНАХ С НИЗКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ
НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

*А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, О.А. Молчанова,
Г.Д. Муканбетова, К.Ш. Ибраимов*

Аннотация. Рассеянный склероз – аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее поражение центральной нервной системы. Несмотря на множество исследований, на данный момент не существует одного конкретного биомаркера, который был бы специфичным и чувствительным для диагностики рассеянного склероза. Исследование служб здравоохранения Великобритании показало, что подтверждение некоторых диагнозов рассеянного склероза может занимать более 17 лет. Особенно у мужчин ранние симптомы рассеянного склероза часто пропускаются или недооцениваются в первичных медицинских учреждениях. Различные исследования указывают на значительные задержки в диагностике рассеянного склероза, которые могут быть вызваны разными факторами, включая возраст, уровень образования и характер начальных симптомов. Ранняя диагностика рассеянного склероза позволяет начать лечение на ранних стадиях заболевания и также замедлить его прогрессирование. Клинический случай, описанный в статье, относится к пациенту мужского пола с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. В постановке диагноза данного случая возникли определенные трудности. Этот клинический случай подчеркивает важность обучения медицинских специалистов распознаванию типичных и атипичных признаков рассеянного склероза. Ранняя диагностика рассеянного склероза имеет большое значение для начала своевременного лечения и предотвращения прогрессирования инвалидности у пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз; демиелинизация; трудности диагностики.

**КЛИНИКАЛЫК УЧУРДУН МИСАЛЫНДА КЕЦИРИ СКЛЕРОЗ
АЗ ТАРАЛГАН ӨЛКӨЛӨРДӨ АНЫ ЭРТЕ АНЫКТОО КӨЙГӨЙҮ**

*А.Т. Жусупова, Б.Б. Кадырова, О.А. Молчанова,
Г.Д. Муканбетова, К.Ш. Ибраимов*

Аннотация. Кеңири склероз – борбордук нерв системасынын аутоиммундук, демиелинизациялоочу сезгенүүсү. Көптөгөн изилдөөлөргө карабастан, учурда кеңири склероздун диагностикасы үчүн спецификалык жана сезимтал болгон бир дагы конкреттүү биомаркер жок. Улуу Британиянын саламаттык сактоо кызматынын изилдөөсү көрсөткөндөй, айрым кеңири склероздун диагноздору ырасталышы үчүн 17 жылдан ашык убакыт талап кылынышы мүмкүн. Кеңири склероздун алгачкы белгилери айрыкча эркектерде баштапкы медициналык мекемелерде байкалбай же бааланбай калат. Ар кандай изилдөөлөр склерозду аныктоонун олуттуу кечигүүлөрүн көрсөтүп турат, бул ар кандай факторлордон, анын ичинде жаш курагынан, билим деңгээлинен жана баштапкы белгилердин мүнөзүнөн келип чыгышы мүмкүн. Кеңири склерозду эрте аныктоо оорунун башталышында дарылоону баштоого жана анын өнүгүшүн басаңдатууга мүмкүндүк берет. Макалада сүрөттөлгөн клиникалык учур баштапкы прогрессивдүү склероз менен ооруган эркек бейтапка тиешелүү. Бул учурга диагноз коюуда белгилүү бир кыйынчылыктар болгон. Бул клиникалык учур медициналык адистерди окутуунун, склероздун типтүү жана типтүү эмес белгилерин таануунун маанилүүлүгүн баса белгилейт. Склероз диагнозун эрте аныктоо өз убагында дарылоону баштоо үчүн жана бейтаптарда майыптыктын өрчүшүн алдын алууда чоң мааниге ээ.

Түйүндүү сөздөр: көп склероз; демиелинизация; диагностикалык кыйынчылыктар.

PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS IN A LOW PREVALENCE COUNTRY ON A CLINICAL CASE EXAMPLE

*A.T. Zhusupova, B.B. Kadyrova, O.A. Molchanova,
G.D. Mukanbetova, K.Sh. Ibraimov*

Abstract. Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory demyelinating lesion of the central nervous system. Despite many studies, at the moment there is no one specific biomarker that would be specific and sensitive for the diagnosis of MS. A UK Health Services study found that some MS diagnoses can take more than 17 years to be confirmed. Especially in men, early symptoms of MS are often overlooked or underestimated in primary care settings. A delay in the diagnosis of MS can have negative consequences for treatment outcomes and patients' quality of life. Various studies point to significant delays in the diagnosis of MS, which may be due to various factors, including age, educational level, and the nature of the initial symptoms. Early diagnosis of MS allows you to start treatment in the early stages of the disease and also slow down its progression. The clinical case described in the article refers to a male patient with primary progressive multiple sclerosis. Certain difficulties arose in the diagnosis of this case. This case highlights the importance of educating healthcare professionals to recognize the typical and atypical features of multiple sclerosis. Early diagnosis of MS is of great importance for initiating timely treatment and preventing the progression of disability in patients.

Keywords: multiple sclerosis; demyelination; diagnostic difficulties.

Введение. Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, поражающее преимущественно людей молодого и среднего возраста, то есть наиболее работоспособную группу населения [1]. При этом диагностика РС затруднена из-за отсутствия четких биомаркеров и симптомов, которые часто бывают расплывчатыми, прерывистыми и разнообразными.

Обзор служб здравоохранения по РС в Великобритании показал, что для подтверждения некоторых диагнозов потребовалось более 17 лет [2]. Следует отметить, что ранние симптомы рассеянного склероза у мужчин с большей вероятностью могут быть пропущены или недооценены в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [3].

С течением времени были введены новые диагностические критерии для повышения его чувствительности и специфичности, а также пересмотрены определения заболеваний и диагностические пороги. Недавние данные подтверждают простоту использования пересмотренных критериев McDonald's 2017 года для постановки диагноза рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (PPC) в повседневной практике с хорошей чувствительностью и хорошей специфичностью. Тем не менее ошибочный диагноз РС остается столь же высоким и достигает до 10,6 %, а задержка диагностики является общей проблемой во многих странах, при этом время от появления симптомов до

постановки диагноза варьируется от 21,5 недель до 7 лет. Примерно у половины больных до постановки диагноза РС проходит 5 лет. Было доказано, что несколько связанных с заболеванием факторов могут частично способствовать задержке диагностики. В частности, трудности в распознавании типичных признаков заболевания РС, например, в случаях с атипичными клиническими или рентгенологическими проявлениями, которые могут представлять собой диагностическую проблему. Это объясняется тем, что первые проявления заболевания ошибочно связывают с другими причинами. Так, например, учащённое мочеиспускание и императивные позывы принимают за проявления цистита, повышенную утомляемость – за психогенную «астению», онемение и парестезии в конечностях – за полиневропатию или остеохондроз позвоночника [4]. Таким образом исследования показывают, что существует значительная задержка в диагностике РС, что может иметь негативные последствия для результатов лечения и качества жизни пациентов.

Кроме того, такие факторы, как разные культуры, менталитет или структура систем здравоохранения (включая доступ к магнитно-резонансной томографии – МРТ), также могут объяснять различия в диагностике между странами.

Для быстрой постановки диагноза РС в рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенства (NICE) рекомендован период в течение 6 недель с момента

направления на консультацию к эксперту-неврологу и еще 6 недель для завершения необходимого исследования. Промедление в диагностике рассеянного склероза снижает возможность раннего вмешательства и, как следствие, приводит к прогрессирующей инвалидности.

В ретроспективном популяционном исследовании средняя задержка между начальными симптомами и постановкой диагноза РС составила около 30 месяцев. Пожилой возраст, низкий уровень образования и моторные симптомы в дебюте заболевания были отнесены к частым факторам, приводящим к затяжной диагностике РС [5]. Наличие моторных симптомов в дебюте и их совокупность с перечисленными факторами затрудняют диагностику, так как нередко бывают расценены как проявление многих других заболеваний центральной нервной системы. Средняя общая задержка диагностики составила 3,07 года. Около 45,7 % пациентов имели отсроченный диагноз, который зависел от симптома и диагностических критериев, преобладающих в начале заболевания [6]. Так, многоцентровое исследование в португальских больницах показало, что задержка диагностики была связана с более поздним возрастом, моторным дефицитом и первично-прогрессирующим подтипом в дебюте. Наиболее значительная задержка произошла между начальным симптомом и неврологическим осмотром [7].

В другом иранском исследовании средняя задержка диагностики составляла 7 месяцев, этому способствовали недостаточная осведомленность о РС, низкий уровень образования, ограниченный доступ к специализированной помощи, неадекватное информирование пациентов о РС [8].

В связи с расширением ассортимента препаратов с различными механизмами действия цель лечения сместилась с простого контроля над активностью заболевания на предотвращение прогрессирования [9, 10]. Таким образом, чем раньше будет поставлен диагноз РС, тем раньше можно будет начать терапию ПИТРС с целью своевременного предотвращения прогрессирования инвалидности и уменьшения бремени, обусловленного природой заболевания [11]. Раннее начало терапии ПИТРС позволяет замедлить

прогрессирование заболевания, снизить частоту и тяжесть обострений, а также улучшить качество жизни пациента. Это особенно важно для пациентов с быстро прогрессирующими или ранними формами РС, у которых высокий риск развития инвалидности.

Кроме того, сумма общих затрат на лечение РС увеличивается с повышением тяжести заболевания, а ранняя диагностика помогает их снизить [12]. Следовательно, мониторинг времени постановки диагноза является важным аспектом лечения РС. Ранняя диагностика позволяет врачу-неврологу выбрать наиболее подходящий ПИТРС для каждого пациента и начать лечение на ранних стадиях заболевания, когда эффект от терапии может быть более значительным.

Приводим собственное клиническое наблюдение, как пример поздней диагностики РС.

Клиническое наблюдение

Мужчина в возрасте 40 лет впервые отметил нарушение речи после стресса, которое держалось в течение 4-х дней. Позже появилась шаткость походки, боли в пояснице, по поводу чего обращался к неврологу по месту жительства, получал пентоксифиллин, милдронат, нейромидин, лецитин, витамины группы В, коэнзим Q10, прозерин, актовегин, АТФ. Кроме того, последние несколько лет (с 38 лет) по поводу недержания мочи получал неоднократно курсы лечения у уролога.

Через 6 месяцев после дебюта обратился к неврологу, в частный центр с жалобами на боли в пояснице, слабость и ощущение «ватности» в ногах. Прошел МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 23.07.2022 г., где были данные за выпрямленность лордоза, дегенеративно-дистрофические изменения, грыжу диска L5–S1 до 8 мм с краниальным распространением на 5 мм на фоне ретролистеза L5 до 4 мм. Учитывая, что работа пациента была связана с подъемом тяжестей (торгует аккумуляторами), даже несмотря на оживленные сухожильные рефлексы ног, данное состояние было расценено как «Хроническая люмбалгия вертеброгенного генеза» на фоне грыж диска L5–S1 до 8 мм с краниальным распространением на 5 мм на фоне ретролистеза L5 до 4 мм. Пациент получил

курс НПВС, хондропротекторы, миорелаксанты, ФТ, блокады.

Через 2 месяца, обратился к врачу вновь, с жалобами на слабость и утомляемость в ногах, чувство «заплетания и ватности», шаткость, в основном к вечеру, периодическое затруднение речи из-за того, что не повинуется язык, без затруднения глотания. Обследование на КФК, гормоны щитовидной железы, электролитный состав крови был в пределах нормы.

В неврологическом статусе: ориентирован, адекватен. Зрачки S = D, округлой формы. Движения глазных яблок не ограничены. Нистагма нет. Тригеминальные точки при пальпации безболезненны. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологических знаков нет. Парезов нет. Тонус мышц не изменен. Чувствительных расстройств не выявлено. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполнил хорошо. После 15 раз приседаний походка нарушается – шаткость, с трудом стоит и ходит на носках и пятках.

При ЭНМГ-исследовании нижних конечностей выявлено нарушение проводящей функции малоберцового и большеберцового нервов слева аксонального характера, значительной и легкой степени, соответственно. Сенсорные аксоны слева и нервы правой нижней конечности интактны. Декремент-тест с дистальных и проксимальных мышц нижних конечностей отрицательный. При УЗДГ нижних конечностей: артериальный кровоток артерий нижних конечностей магистральный не изменен. Проницаемость глубоких и подкожных вен нижних конечностей сохранена.

Учитывая данные ЭНМГ и характер работы, был выставлен DS: Полинейропатия с преимущественным поражением нижних конечностей малоберцового и большеберцового нервов, вероятно, токсического характера, прогрессирующее течение.

Еще через 4 месяца больной обращается к четвертому неврологу с жалобами на слабость в ногах, шаткость при ходьбе, периодически заплетающийся язык.

В неврологическом статусе: АД 115/75 мм рт. ст. Со стороны черепно-мозговых

нервов – без особенностей. Тонус в ногах повышен больше справа, грубый симптом Бабинского – слева, грубый Россолимо – с обеих сторон. Мышечная сила в ногах – 5 баллов.

В связи с имеющимися изменениями было назначено МРТ-исследование головного и спинного мозга с применением контрастирования. В головном мозге были обнаружены множественные асимметричные, диссеминированные в пространстве очаговые изменения в продолговатом мозге, Варолиевом мосту, средних ножках мозжечка, в перивентрикулярном белом веществе и мозолистом теле (рисунок 1).

В спинном мозге также были обнаружены множественные интрамедуллярные очаги изменения сигнала (рисунок 2). Все выявленные очаги на постконтрастных изображениях контраст не накапливали. Учитывая характер очагов, был предположен демиелинизирующий процесс в головном и спинном мозге.

С предварительным диагнозом РС для получения иммуносупрессивной терапии был направлен на стационарное лечение в отделение неврологии № 1 НГ МЗ КР, где был выставлен Ds: Рассеянный склероз с нижним спастическим парапарезом, нарушением функции тазовых органов, мозжечковой атаксией и легкой дизартрией. Первично-прогрессирующее течение. EDSS 3,5 б.

Поступил в отделение с жалобами: на головокружение и шаткость при ходьбе, изменение походки (со слов – ощущение, как пьяный), ощущение неловкости в ногах, частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи и кала. Изменение речи (нечеткая) с периодами улучшения. Нечеткость зрения.

Из анамнеза: со слов больного и согласно данным предоставленных осмотров неврологами и данных обследований, дебют заболевания в виде нарушения функции тазовых органов в течение нескольких последних лет (с 38 лет) по поводу чего получал неоднократно курсы лечения у уролога. Около года назад на фоне относительного благополучия – речевые нарушения. Инфекции и интоксикации отрицает. В течение месяца после дебюта нарушения речи присоединилась неловкость в ногах, которая, со слов больного, носит неуклонно прогрессирующий

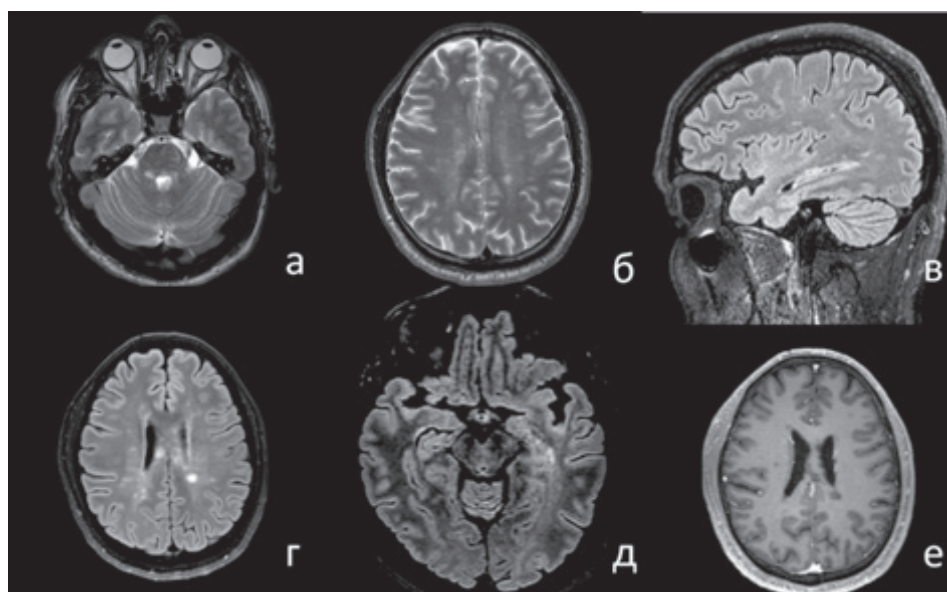


Рисунок 1 – На T2 ВИ (а, б) и FLAIR (г, д, в) визуализируются множественные асимметричные, диссеминированные очаги супра- и субтенториальной локализации, не накапливающие контраст (е)

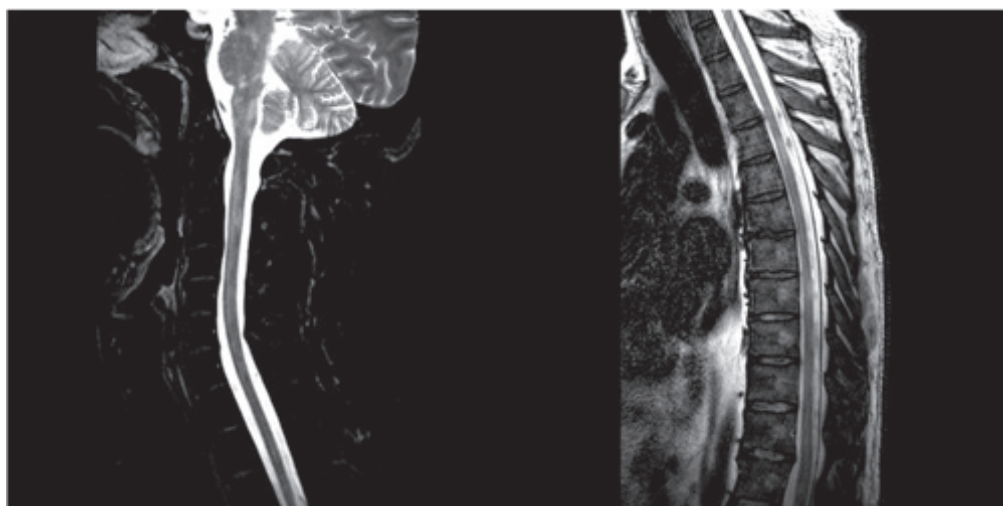


Рисунок 2 – МРТ спинного мозга. Множественные, диффузные, без четких контуров очаги изменения МР-сигнала в шейном и грудном отделах спинного мозга

характер. В детстве оперирован по поводу заячьей губы.

В неврологическом статусе: ориентирован в месте и времени. Глазные щели одинаковые. Зрачки округлой формы, равномерные, ФР живая. Слабость конвергенции справа, установочный горизонтальный нистагм. Глотание сохранено. Язык по средней линии. Поверхностные и глубокие рефлексы с рук живые, равномерные; с ног высокие. Мышечный тонус с элементами

спастичности в ногах. Мышечная сила 5 баллов; Чувствительность сохранена. Функции тазовых органов нарушены по центральному типу с наличием императивных позывов и периодическим неудержанием. Речь с элементами дизартрии. Походка шаткая. Патологические рефлексы Бабинского с 2-х сторон. Дермографизм красный стойкий. В позе Ромберга шаткость, неустойчив с закрытыми глазами. КПП выполняет с элементами неловкости.

Получил курс пульс-терапии солумедролом, с последующей 2-кратной инфузией окрелизумаба в дозе 300 мг.

В данном примере от первых симптомов до окончательного диагноза прошло более 3,5 лет. Несвоевременная диагностика рассеянного склероза является распространенной проблемой в странах с низким уровнем дохода. Поэтому необходимо приложить усилия для повышения осведомленности и просвещения о данной патологии среди медицинских работников и населения в целом, улучшения доступа к здравоохранению и снижения стоимости диагностических тестов для улучшения ранней диагностики и лечения этого заболевания

Поступила: 22.05.23; рецензирована: 05.06.23;
принята: 07.06.23.

Литература

1. *Stenager E.* A global perspective on the burden of multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* 2019; 18 (3): 227–228. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30498-8 (дата обращения: 05.05.2023).
2. *Methley A.M., Chew-Graham C., Campbell S., Cheraghi-Sohi S.* Experiences of UK health-care services for people with multiple sclerosis: a systematic narrative review // *Health Expect.* 2015; 18 (6):1844–1855 (дата обращения: 05.05.2023).
3. *Ecchels A.* Delayed diagnosis of multiple sclerosis in males: may account for and dispel common understandings of different MS ‘types’ // *Br J Gen Pract.* 2019 Mar; 69 (680): 148–149. DOI: 10.3399/bjgp19X701729 (дата обращения: 07.05.2023).
4. *Шмидт Т.Е.* Ошибки при ведении пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом / Т.Е. Шмидт // *Неврологический журнал.* 2017. № 22 (5). С. 216–222. URL: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-5-216-222> (дата обращения: 08.05.2023).
5. *Patti F., Chisari C.G., Arena S., Toscano S., Finocchiaro C., Fermo S.L., Judica M.L., Maimone D.* Factors driving delayed time to multiple sclerosis diagnosis: Results from a population-based study // *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan; 57:103361. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103361 (дата обращения: 08.05.2023).
6. *Cárdenas-Robledo S., Lopez-Reyes L., Arenas-Vargas L.E., Carvajal-Parra M.S., Guío-Sánchez C.* Delayed diagnosis of multiple sclerosis in a low prevalence country // *Neurol Res.* 2021 Jul; 43 (7): 521–527. DOI: 10.1080/01616412.2020.1866374 (дата обращения: 08.05.2023).
7. *Aires A., Barros A., Machado C., Fitas D., Cação G., Pedrosa R., Cerqueira J., Perdigão S., Silva A.M., Vale J., Sá M.J., Andrade C.* Diagnostic Delay of Multiple Sclerosis in a Portuguese Population // *Acta Med Port.* 2019 Apr 30; 32 (4): 289–294. DOI: 10.20344/amp.11187 (дата обращения: 12.05.2023).
8. *Mobasheri F., Jaber A.R., Hasanzadeh J., Fararouei M.* Multiple sclerosis diagnosis delay and its associated factors among Iranian patients // *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Dec; 199: 106278. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106278 (дата обращения: 14.05.2023).
9. *Derfuss T., Mehling M., Papadopoulou A., Bar-Or A., Cohen J.A., Kappos L.* Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* 2020; 19 (4): 336–347. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30391-6 (дата обращения: 14.05.2023).
10. *Moradi N., Sharmin S., Malpas C., Ozakbas S., Shaygannejad V., Terzi M. et al.* Utilization of multiple sclerosis therapies in the Middle East over a decade: 2009–2018 // *CNS Drugs.* 2021; 35 (10): 1097–1106. DOI: 10.1007/s40263-021-00833-w (дата обращения: 15.05.2023).
11. *Damal K., Stoker E., Foley J.F.* Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: A review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action // *Biologics Targets Ther.* 2013; 2013 (7): 247–258. DOI: 10.2147/BTT.S53007 (дата обращения: 20.05.2023).
12. *Kobelt G., Thompson A., Berg J. et al.* New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe // *Mult Scler.* 2017; 23 (8): 1123–1136.