

# Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза

М.В. Давыдовская<sup>1,2</sup>, Н.В. Хачанова<sup>2</sup>, Д.Л. Клабукова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУ “Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий ДЗМ”, Москва, <sup>2</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва

**Для корреспонденции:**  
М.В. Давыдовская. ГБУ “Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий ДЗМ”, Москва, 121096, Минская, 12/2.  
mdavydovskaya@gmail.com.

Разнообразие клинических симптомов рассеянного склероза, в частности первично-прогрессирующего течения, нередко определяет трудности в диагностике этого заболевания. Данный обзор посвящен клиническим и МРТ аспектам дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза, в том числе со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, заболеваниями, сопровождающимися оптиконейромиелитом, системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системная красная волчанка, синдром Шегрена и синдром Бехчета, наследственными моногенными и митохондриальными заболеваниями, хроническим боррелиозным энцефаломиелитом, ВИЧ-инфекцией и нейросифилисом.

**Ключевые слова.** *Первично-прогрессирующий рассеянный склероз, МРТ головного мозга, диагностические критерии, оптико-миелит.*

**Р**ассеянный склероз (РС) – это хроническое, инвалидизирующее заболевание ЦНС с разнообразными клиническими симптомами и не всегда предсказуемым течением. В настоящее время принято выделять ремиттирующий РС (РРС), который чаще всего встречается в дебюте заболевания, характеризуется чередованием обострений и ремиссий с полным или неполным восстановлением функций после обострения, отсутствием нарастания симптомов вне обострений, и прогрессирующий (ПРС), объединяющий пациентов с первично-прогрессирующим (ППРС) и вторично-прогрессирующим (ВПРС) РС. При этих вариантах течения РС происходит неуклонное нарастание неврологического дефицита. Считают, что РРС со временем переходит в ВПРС, который может протекать как с обострениями, так и без них [1]. Значи тельно реже в дебюте заболевания встречается ППРС, который приводит к ранней инвалидизации пациента. В последние годы РРС и ВПРС с обострениями предложено объеди-

нить единым понятием “активный” РС или РС с обострениями (“рецидивирующий” РС или РСО), т.е. с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью заболевания [2].

Основная масса проведенных к настоящему времени зарубежных эпидемиологических исследований посвящена РС в целом без выделения типов течения. Однако в некоторых исследованиях были определены клинико-эпидемиологические характеристики отдельных типов течения РС, в частности ППРС. Доля ППРС в общей популяции больных РС составила от 7,9 до 21,7% [3]. ППРС развивался в среднем на 10 лет позже, чем РРС, в возрасте от 37,3 и 42,7 лет и одинаково часто наблюдался у женщин и мужчин. В детском возрасте этот вариант заболевания практически не встречается. Для ППРС характерны более быстрые темпы нарастания инвалидизации: в 75% случаев уже через 7–8 лет после начала заболевания наблюдается выраженный неврологический дефицит с развитием нарушений ходьбы и самообслуживания (EDSS 6,0 баллов) [4]. По данным недавно опубликованного исследования, в котором участвовало 12 регионов Российской Федерации, доля пациентов с ППРС в регистрах РС варьируется от 1,5 до 10,9%, что по мнению зарубежных и российских экспертов может быть связано с низкой частотой установления данного типа течения РС, а не с истинной заболеваемостью ППРС [5]. Среди возможных причин указываются следующие: отсутствие патогенетической терапии ППРС и, напротив, активное применение препаратов, изменяющих течение РС, для лечения РРС, что привело к неуклонному снижению частоты диагностики ППРС с 1996 по 2000 г. у молодых пациентов; ошибочная диагностика ВПРС у пациентов старшего возраста [5]. Низкая частота диагностики ППРС может также отражать сложности дифференциально-диагностического поиска при данном типе течения РС. Настоящий обзор посвящен

**Для цитирования:**  
Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Клабукова Д.Л. Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза. Клини фармакол тер 2018;27(5):69-75.  
DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75.

клиническим и МРТ аспектам дифференциального диагноза ППРС.

Диагностика РС основывается на клинических (анамнез и неврологическая симптоматика) и параклинических (магнитно-резонансная томография [МРТ], исследование цереброспинальной жидкости) данных, которые легли в основу диагностических критериев Позера, а позднее критериев МакДональда [6]. МРТ является методом выбора для подтверждения клинического диагноза РС. Очаговые изменения на томограммах, указывающие на РС, как правило, располагаются в обоих полушариях, не полностью симметричные, распределяются как в супра-, так и в инфратенториальных областях, наиболее выражены в перивентрикулярной области, мозолистом теле, семиовальных центрах и, в меньшей степени, в глубинном белом и сером веществе головного мозга, а также в области базальных ядер. Поражение белого вещества головного мозга с вовлечением U-волокон является характерным признаком РС [7]. МРТ позволяет выявить гораздо больше очаговых изменений при РС, чем компьютерная томография, и дает возможность обнаруживать очаги в областях, в которых редко определяются изменения на компьютерных томограммах, таких как ствол мозга, мозжечок и спинной мозг. Большинство поражений, наблюдаемых на МРТ, коррелируют с патоморфологическими данными [8]. Более чем у 90% пациентов с клинически достоверным РС имеются типичные для демиелинизации изменения белого вещества на МРТ. Однако МРТ-картина поражения ЦНС, развивающегося в результате других состояний, таких как ишемия, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Бехчета, другие системные васкулиты, саркоидоз, может быть аналогичной таковой при РС. Это прежде всего касается ишемических поражений, которые делают МРТ критерии гораздо менее надежными для диагностики РС у пациентов старше 50 лет [9]. Напротив, частота очаговых изменений на МРТ спинного мозга у здоровых людей составляет всего 3%, а очаговые изменения, выявляемые при МРТ головного мозга у пожилых пациентов без РС, не распространяются на спинной мозг. С помощью новейших МРТ технологий поражение спинного мозга обнаруживают у 75% пациентов с достоверным РС.

Диагноз РС устанавливается после исключения всех возможных причин неврологической дисфункции при наличии двух неизменных критериев – подтверждения “диссеминации демиелинизирующего процесса в пространстве и во времени”. При наличии типичной клинической и радиологической картины установить диагноз РС нетрудно. Тем не менее, атипичные клинические проявления или МРТ признаки болезни могут вызвать затруднения даже у опытного невролога. Первоначально установленный диагноз РС оказывается неверным у 5–10% пациентов, причем треть из них живут с неправильным диагнозом РС в течение 10 лет и более, а более двух третей получают терапию препаратами, изменяющими течение РС [10,11].

Наиболее сложной является диагностика ППРС,

характеризующегося постепенным усугублением неврологической симптоматики без чередующихся обострений и ремиссий. В различных исследованиях, в которых изучались радиологические проявления РС, сообщалось о более низкой частоте всех типов очагового поражения головного мозга у пациентов с ППРС по сравнению с таковой у больных с другими подтипами РС, несмотря на широкую вариабельность полученных данных [12–14]. У пациентов с ППРС объем поражения головного мозга соответствует таковому у больных с РС, однако оно обычно формируется в течение гораздо более длительного срока. Несмотря на распространенное мнение о том, что у пациентов с ППРС, как правило, не определяются острые контрастируемые очаги, контрастное усиление может присутствовать у значительного числа пациентов с ППРС и ассоциироваться с более быстрым нарастанием инвалидизации [15]. Очаговое поражение спинного мозга было зарегистрировано у 3/4 пациентов с ППРС и чаще всего встречалось в шейном отделе [16]. Эта частота приблизительно соответствует таковой при ВПРС.

Современные критерии МакДональда в редакции 2017 г., предложенные для диагностики ППРС, предполагают наличие неуклонного прогрессирования неврологической дисфункции в течение 12 месяцев и более по данным ретроспективного или проспективного наблюдения (“диссеминация во времени”) и по крайней мере двух из следующих трех признаков (“диссеминация в пространстве”):

- по крайней мере один T2-гиперинтенсивный очаг в двух или более областях головного мозга: перивентрикулярно, кортикально/субкортикально, инфратенториально;
- два или более T2-гиперинтенсивных очага в спинном мозге;
- олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости.

По мнению экспертов, разработавших эти критерии, особое внимание при дифференциальной диагностике следует уделять заболеваниям, вызывающим экстрамедуллярную компрессию спинного мозга. Кроме того, причинами прогрессирующего неврологического дефицита могут быть генетически обусловленные или токсические демиелинизирующие и дегенеративные повреждения. Подобно критериям диагностики РС, критерии МакДональда в 2005, 2010 и 2017 гг. претерпели изменения, преимущественно затронувшие МРТ-признаки. Хотя большее диагностическое значение придается изменениям на МРТ головного и спинного мозга, критерии МакДональда в редакции 2010 и 2017 гг. в качестве одного из критериев ППРС предполагают исследование цереброспинальной жидкости [17,18]. У большинства пациентов с типичными клиническими проявлениями РС и картиной многоочагового поражения головного и спинного мозга, характерного для демиелинизирующего процесса, исследование цереброспинальной жидкости не проводится.

Изменения в цереброспинальной жидкости вклю-

чают в себя нормальное или слегка повышенное число лейкоцитов (<25 клеток на см<sup>3</sup>; преимущественно лимфоциты) и содержание белка (обычно <1 г/л), повышенное содержание IgG или наличие олигоклональных IgG, отсутствующих в сыворотке крови [19]. Качественный анализ IgG в цереброспинальной жидкости с помощью изоэлектрофокусирования и иммунофиссации является оптимальным методом выявления олигоклональных IgG, которые встречаются у 90% пациентов с РС [20,21]. Тем не менее, олигоклональные IgG иногда определяются у больных с другими неврологическими воспалительными заболеваниями, а их наличие необходимо интерпретировать с осторожностью. Олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости наблюдаются при многих заболеваниях, в том числе синдроме Шегрена (75–90% пациентов с неврологической симптоматикой), нейросаркоидозе (40–70%), системной красной волчанке (30–50%), болезни Бехчета (20–50%), паранеопластических расстройствах (5–25%), синдроме Фогга-Коянаги-Харада (30–60%), стероид-чувствительной энцефалопатии Хасимото (25–35%), подостром склерозирующем панэнцефалите (100%), краснухе, клещевом энцефалите (100%), нейросифилисе (90–95%), нейроборрелиозе (80–90%), ВИЧ-инфекции (60–80%), аденолейкодистрофии (100%), синдроме телеангиэктазии-атаксии (50–60%), наследственной болезни Лебера (5–15%), сосудистых поражениях ЦНС (5–25%), а также объемных и структурных поражениях ЦНС (<5%) [22].

### Вторично-прогрессирующий РС

ППРС бывает сложно дифференцировать с ВПРС, особенно с учетом отсутствия специальных критериев диагностики ВПРС. Средний возраст, в котором проявляется ППРС, соответствует таковому ВПРС – 38–40 лет. По клинической картине ППРС и ВПРС также не отличаются: прогрессирующий спастический нижний парапарез, нарушения координации, тазовые расстройства, когнитивная дисфункция. Имеются данные о том, что ППРС является отдельной формой РС, характеризующейся менее выраженными воспалительными изменениями [23,24]. Однако многочисленные генетические и клинические исследования, а также результаты нейровизуализационных методов указывают на то, что ППРС остается частью спектра прогрессирующих фенотипов РС, а любые отличия от ВПРС являются относительными, а не абсолютными [25–27]. Хотя ППРС характеризуется прогрессирующим течением [27,28], развитие в дальнейшем клинических обострений или/и наличие активности по данным МРТ (у 5–25% пациентов) не исключает данный вариант течения РС [29]. При анализе когорты пациентов с различным естественным течением заболевания было показано, что ухудшение неврологического статуса при ВПРС и ППРС происходит с одинаковой скоростью [26,27]. Таким образом, в настоящее время ППРС следует рассматривать в качестве отдельной клинической формы заболевания из-за отсутствия обострений до начала

клинического прогрессирования, но с точки зрения патофизиологии он, вероятно, не отличается от ремиттирующих форм РС, в дальнейшем переходящих в прогрессирующее течение (ВПРС).

### Заболевания, ассоциированные с оптиконеуромиелиитом

Клиническая картина нейрооптиконеуромиелиита впервые была описана более двух веков назад. Как отдельное заболевание нейрооптиконеуромиелиит был выделен в 1870 г. Gault и Devic. Открытие антител к аквапорину-4 (AQP4 IgG), которые определяются в 70–90% случаев, дало толчок к дальнейшему изучению оптиконеуромиелиита и разработке новых диагностических критериев в 2015 г. Стало понятным, что это целый спектр заболеваний, объединенных единым патогенезом и при этом имеющих отличную от классического фенотипа (невропатия зрительного нерва, продольно распространенный поперечный миелит) клиническую и нейровизуализационную картину. В международных критериях диагностики ведущее значение придается наличию антител к аквапорину-4. Если они определяются, диагноз основывается на наличии хотя бы одного ключевого клинического проявления и исключении альтернативных диагнозов. К ключевым клиническим проявлениям относят невропатию зрительного нерва, острый миелит, синдром *area postrema* (эпизоды икоты, тошноты, рвоты, не имеющие другого объяснения), острый стволовой синдром, симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для заболеваний, ассоциированных с оптиконеуромиелиитом, дизэнцефальных очагов, симптоматический церебральный синдром с типичными очагами в головном мозге.

Если антитела к аквапорину-4 не выявлены или статус их не известен, используются более жесткие диагностические критерии, предполагающих наличие по крайней мере двух ключевых клинических проявлений, возникающих в результате  $\geq 1$  клинического эпизода и отвечающих следующим критериям:

- хотя бы одним ключевым клиническим проявлением должна быть невропатия зрительного нерва, острый продольно распространенный поперечный миелит или синдром *area postrema*;
- диссеминация в пространстве (не менее двух различных ключевых клинических проявлений);
- соответствие дополнительным МРТ-критериям, а также исключение альтернативных диагнозов.

К дополнительным МРТ-критериям относят следующие:

- острый неврит зрительного нерва, при котором не выявлено очаговой патологии головного мозга по данным МРТ, либо имеются только неспецифичные очаги в белом веществе, либо прицельное исследование зрительного нерва позволяет выявить Т2-гиперинтенсивный очаг или очаг с контрастным усилением в режиме Т1, распространяющийся на половину длины зрительного нерва или вовлекаю-

- острый миелит с формированием интрамедуллярных очагов по данным МРТ, распространяющихся на три и более соседних сегмента спинного мозга, либо наличие очаговой атрофии трех соседних сегментов спинного мозга у пациентов с анамнезом клиники острого миелита;
- синдром *area postrema* с формированием очагов в дорсальной части продолговатого мозга;
- острый стволовой синдром с наличием перпендикулярных очагов в стволе головного мозга [30].

Использование данных диагностических критериев облегчает проведение дифференциального диагноза с РРС и ППРС и позволяет избежать неправильного назначения препаратов, изменяющих течение РС, которые нередко ухудшают проявления заболеваний, ассоциированных с оптиконейромиелитом (в частности, интерферон бета и натализумаб) [31]. Необходимо подчеркнуть, что антитела к аквапорино-4 часто выявляют у пациентов с болезнью Шегрена и СКВ, что позволяет отнести их к заболеваниям, ассоциированным с оптиконейромиелитом. Высокий титр антител к аквапорино-4 имеет прогностическое значение и ассоциирован с высоким риском развития обострения и быстрого прогрессирования заболевания [32].

#### Системные заболевания соединительной ткани

Чаще всего с РС приходится дифференцировать СКВ, синдром Шегрена и синдром Бехчета. СКВ – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся различными проявлениями, течением и прогнозом и чередованием обострений и ремиссий [33,34]. Поражение нервной системы развивается у 25-75% пациентов с СКВ и включает в себя изменения со стороны центральной и периферической нервной системы, вегетативную дисфункцию (синдром вегетативной дистонии, гипоталамический синдром) и расстройства высшей нервной деятельности. Неврологическая симптоматика при СКВ разнообразна: нервно-психические нарушения, когнитивная дисфункция, аффективные расстройства в виде депрессии или гипомании, мигреноподобные головные боли, устойчивые к анальгетикам, но отвечающие на терапию глюкокортикостероидами. При СКВ описан судорожный синдром, в частности достаточно часто встречаются генерализованные судорожные приступы с развитием эпилептического статуса. Описано поражение черепных нервов, чаще зрительных и глазодвигательных. Первым проявлением СКВ может быть миелопатический синдром по типу острого поперечного миелита либо оптиконейромиелита. Для проведения дифференциального диагноза с ППРС необходимо оценить системность поражения (поражение почек, суставов, кожи, *livedo reticularis* и др.), сочетание признаков поражения центральной и периферической нервной системы, изменения лабораторных показателей (повышение СОЭ, лейкопения и тромбоцитопения, антинуклеарные и антимиохондриальные антитела, антитела к фосфолипидам, включая

волчаночный антикоагулянт, повышенный уровень IgM, ложно-положительная серологическая реакция на сифилис). У трети пациентов с СКВ в цереброспинальной жидкости отмечают повышение содержания белка и лимфоцитарный плеоцитоз, а у 70% – могут определяться олигоклональные IgG.

Болезнь Шегрена, впервые описанная в 1892 г., является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся фокальной лимфоцитарной инфильтрацией и последующим разрушением экзокринных желез. Примерно в 40% случаев синдром Шегрена является вторичным и развивается у пациентов с СКВ, системной склеродермией, ревматоидным артритом. Американские и европейские эксперты предложили следующие классификационные критерии болезни Шегрена (необходимо наличие 4 из 5 критериев): субъективные признаки ксерофтальмии и/или ксеростомии, объективные признаки ксерофтальмии и дисфункции слюнных желез, наличие анти-Ro/SSA или анти-La/SSB антител, характерные гистопатологические изменения при биопсии малых слюнных желез [35,36]. Неврологические проявления наблюдаются у 2–60% пациентов с болезнью Шегрена. При этом преобладают симптомы поражения периферической нервной системы. Клиническая и МРТ картина поражения ЦНС при болезни Шегрена сходна с таковой при ППРС, поэтому при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать наличие указанных выше классификационных критериев. Для болезни Шегрена с поражением ЦНС характерны наличие олигоклональных IgG в цереброспинальной жидкости, а также лимфоцитарный плеоцитоз и повышение содержания белка. Следует подчеркнуть, что в одном исследовании у 10 из 60 больных с ППРС были выявлены по крайней мере 4 классификационных критерия болезни Шегрена [34].

Болезнь Бехчета – это системный васкулит неустановленной этиологии, который характеризуется язвенным поражением слизистой оболочки полости рта, половых органов, глаз и кожи. Неврологические расстройства развиваются у 5–30% пациентов, чаще в возрасте 28–32 года, обычно через несколько месяцев или лет от начала заболевания. В 3–8% случаев неврологические нарушения могут предшествовать системным проявлениям болезни Бехчета, а у 7,5% они развиваются одновременно с другими симптомами. Описаны два варианта поражения ЦНС при болезни Бехчета. Чаще всего (в 80% случаев) наблюдается паренхиматозное повреждение, обусловленное развитием диссеминированного менингоэнцефалита, связанного с васкулитом мелких сосудов. Значительно реже встречается вторичное непаренхиматозное поражение головного мозга, обусловленное тромбозом венозных синусов мозга. Типичные неврологические проявления паренхиматозного повреждения мозга включают парезы, расстройства тазовых функций, психоэмоциональные нарушения. Течение заболевания может носить вторично-прогрессирующий или первично-прогрессирующий

характер. Большое значение для дифференциального диагноза имеют исследование цереброспинальной жидкости (в 50% случаев отмечаются плеоцитоз и повышение содержания белка) [37], а также МРТ. При болезни Шегрена могут определяться небольшие, разбросанные, неспецифичные гиперинтенсивные очаги в белом веществе, напоминающие очаги демиелинизации. Дополнительно могут быть обнаружены большие сливные гиперинтенсивные очаги в области ствола мозга и базальных ганглиев, которые считают высокочувствительным и специфичным признаком нейро-Бехчета [38]. В острой фазе отмечаются обширные изменения с признаками отека, которые в последующем могут уменьшиться или исчезнуть [39]. Атрофия ствола мозга при отсутствии церебральной атрофии – характерный признак хронической формы нейро-Бехчета [40]. Возможен тромбоз венозного синуса, при наличии которого диагноз РС менее вероятен [41]. Поражение спинного мозга встречается редко и, если присутствует, обычно поражает больший сегмент, чем при РС [7].

### Саркоидоз

Достаточно сложен для дифференциального диагноза саркоидоз – хроническое заболевание неясной этиологии, характеризующееся гранулематозным поражением лимфатических узлов, прежде всего внутригрудных, и легких, а также других органов и тканей. Поражение нервной системы встречается редко, хотя астенический синдром, повышенная утомляемость и головная боль периодически отмечаются у всех пациентов [42]. Для нейросаркоидоза характерно поражение черепных нервов, развитие серозного менингита и менингоэнцефалита. В 6–8% случаев отмечается поражение спинного мозга. Клиническая картина нейросаркоидоза может быть сходной с таковой при неврологических заболеваниях, таких как инсульт, опухоль или РС. В случаях развития поражения спинного мозга необходимо проводить дифференциальный диагноз с поперечным миелитом, опухолевым поражением спинного мозга, оптиконейромиелитом, РС. При саркоидозе поражение нервной системы, как правило, сочетается с поражением легких и внутригрудных лимфатических узлов и редко доминирует в клинической картине [43].

Диагностика нейросаркоидоза представляет значительные трудности в связи с отсутствием специфических проявлений. На МРТ головного мозга могут наблюдаться разные типы поражения, включая изменение зрительных нервов, менингеальных оболочек, множественное очаговое поражение белого вещества, сходное с таковым при РС. Изменения цереброспинальной жидкости также, как правило, неспецифичны и могут включать в себя плеоцитоз, повышение содержания белка и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), снижение концентрации глюкозы. У 20–33% пациентов с нейросаркоидозом отсутствуют патологические изменения в цереброспинальной жидкости. Чувствительность определения АПФ в сыворотке и цереброспинальной жидкости низкая – 24–76% и

24–55%, соответственно. У 2–63% больных саркоидозом встречается гиперкальциемия. Для подтверждения диагноза саркоидоза необходимо гистологическое исследование пораженных тканей. При изолированном поражении нервной системы вероятность постановки диагноза нейросаркоидоза невысокая.

### Наследственные моногенные и митохондриальные заболевания

Описан целый ряд наследственных заболеваний, которые могут проявляться прогрессирующим спастическим парапарезом и очагами в белом веществе головного мозга по данным МРТ в подростковом или взрослом возрасте, в связи с чем их необходимо дифференцировать с ППРС и значительно реже с РС. К этой группе относятся лизосомальные заболевания (метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Фабри, болезнь Краббе), X-сцепленная адренолейкодистрофия, дебютирующая во взрослом возрасте, митохондриальные заболевания (болезнь Лебера, синдром CADASIL, синдром MELAS) [44,45]. Ключевое значение имеют тщательный сбор семейного анамнеза, как правило, симметричный характер поражения белого вещества на МРТ головного мозга и отсутствие олигоклональных IgG в цереброспинальной жидкости.

### Инфекционные заболевания

Клиническую картину ППРС могут имитировать различные инфекционные заболевания ЦНС, в том числе хронический боррелиозный энцефаломиелит [46], который нередко развивается после безэритемной и субклинической форм первичной стадии болезни Лайма. Многие пациенты при опросе не указывают на укусы клещей. Изменения на МРТ головного и спинного мозга также не позволяют провести дифференциальный диагноз между хроническим боррелиозным энцефаломиелитом и ППРС. Если у пациента с предполагаемым ППРС имеются эпидемиологические данные, указывающие на иксодовую инфекцию (укусы клещей, мигрирующая эритема в анамнезе), сочетание симптомов поражения центральной и периферической нервной системы, поражение разных органов, в том числе суставов и сердца, и отсутствуют очаговые изменения на МРТ спинного мозга, то для исключения хронического боррелиозного энцефаломиелита необходимо определить антитела к *B. burgdorferi* методами иммуноферментного анализа и/или иммуноблоттинга или ДНК бактерии методом полимеразной цепной реакции [47].

С учетом высокой заболеваемости ВИЧ-инфекцией, которая в России и странах СНГ превышает таковую в некоторых других регионах мира, ППРС нередко приходится дифференцировать с неврологическими осложнениями ВИЧ-инфекции [48]. По данным морфологических исследований, частота поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции достигает 70–80%, а у 40–60% больных наблюдаются клинические проявления в виде разнообразных неврологических, психических и когнитивных нарушений. Чаще всего

приходится проводить дифференциальный диагноз с ВИЧ-ассоциированными минимальными познавательными-двигательными расстройствами, которые описаны более чем у 80% пациентов [49], ВИЧ-энцефалопатией и ВИЧ-ассоциированной миелопатией. Изменения на МРТ и в цереброспинальной жидкости носят неспецифический характер, поэтому для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо проводить вирусологическое исследование и определять иммунный статус пациента.

Нейросифилис наблюдается примерно у 3–5% больных сифилисом и развивается на любой стадии инфекции, включая первичный, вторичный и третичный сифилис [50,51]. В Российской Федерации число зарегистрированных случаев нейросифилиса возросло с 19 случаев в 1992 г. до 987 в 2011 г.; при этом большую часть из них составили поздние формы [52]. С точки зрения актуальности дифференциального диагноза с ПППС наибольшее значение имеют паренхиматозные формы нейросифилиса, в том числе спинная сухотка, прогрессивный паралич или их сочетание. Поражение спинного мозга чаще всего встречается на стадии третичного сифилиса и носит характер спинной сухотки (*tabes dorsalis*), которая представляет собой прогрессирующий дегенеративный процесс, характеризующийся демиелинизацией и воспалительными изменениями спинного мозга. Развивается у 3–5% больных нейросифилисом спустя 10–20 лет после заражения. Демиелинизация особенно выражена в задних столбах спинного мозга и спинномозговых ганглиях, однако со временем могут вовлекаться и клетки передних рогов спинного мозга. На МРТ спинного мозга обнаруживают атрофию задних столбов и продленные гиперинтенсивные в T2 режиме очаги. Описаны единичные случаи очагового поражения спинного мозга при сифилитическом менингомиелите, васкулярном миелите или механическом сдавлении гуммой. Клинические проявления включают в себя постепенно нарастающие парестезии и “кинжальные” боли в ногах, отсутствие сухожильных рефлексов, нарушение мышечно-суставного чувства и вибрационной чувствительности в ногах, сенситивную атаксию, эректильную дисфункцию, нарушение функции мочевого пузыря и толстого кишечника, нейроцифические изменения суставов (суставы Шарко). Параллельно могут наблюдаться симптомы поражения головного мозга (припадки, головные боли, нарушение слуха и др.).

Прогрессивный паралич проявляется через 20–40 лет после первичного поражения. В основе его лежит преимущественное поражение вещества головного мозга, чаще в области лобной коры. В клинической картине доминируют когнитивные и психические расстройства.

В связи с отсутствием патогномичных клинических вариантов ведущее значение в диагностике нейросифилиса имеет серологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости. Диагноз может быть установлен при наличии трех критериев [52]:

– неврологические синдромы, характерные для нейро-

сифилиса;

- положительные нетрепонемные и/или трепонемные реакции при исследовании сыворотки крови;
- изменения цереброспинальной жидкости, к которым относят положительные серологические реакции, воспалительные изменения ликвора, результаты полимеразной цепной реакции.

### Заключение

Разнообразие клинических симптомов и вариантов течения нередко вызывает значительные трудности в диагностике РС даже у невролога с богатым клиническим опытом. Тщательный анализ клинко-инструментальных данных, динамическое наблюдение, использование широкого спектра параклинических показателей, знание современных особенностей течения заболеваний могут помочь минимизировать риск постановки ошибочного диагноза [34].

### Конфликт интересов: нет.

1. Спиринов Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Шмидт Т.Е. Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Под ред. Спиринова Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. М.: РООИ “Здоровье человека”, 2015, 68 с. [Spirin NN, Boyko AN, Stepanov IO, Shmidt TE. Management of MS patients. Methodological guidelines. Regional Public Organization of Persons with Disabilities “Human Health”, 2015, 68p (In Russ.).]
2. Российский комитет исследователей рассеянного склероза (РОКИРС или RUCTRIMS) [Электронный ресурс]: Клинические рекомендации по применению препарата оcreлизумаб (ОКРЕВУС®) у пациентов с рассеянным склерозом. [https://www.ructrims.org/files/ructrims\\_org\\_recomend\\_ocrelizumab.pdf](https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelizumab.pdf) (дата обращения: 13.03.2018). Russian Committee of researchers of multiple sclerosis (ROCIIRS or RUCTRIMS). Clinical guidelines for the use of ocrelizumab (OCREVUS) in patients with multiple sclerosis. [https://www.ructrims.org/files/ructrims\\_org\\_recomend\\_ocrelizumab.pdf](https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelizumab.pdf) (date accessed: 13.03.2018) (In Russ.).]
3. Попова Е.В., Бойко А.Н., Барабанова М.А. и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. Журнал неврологии и психиатрии 2017;10(2):35–40. Popova EV, Boyko AN, Barabanova MA et al. Primary progressive multiple sclerosis: the current situation and early diagnostics. J Neurol Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i psichiatrii 2017;10(2):35–40 (In Russ.).]
4. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. Neurology 2005;65(12):1919–23.
5. Westerlind H, Stawiarz L, Fink K, et al. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study. Mult Scler J 2016;22:1071–9.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50(1):121–7.
7. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple Sclerosis and Related Disorders. Ed. D.S. Goodin, 2014:291–316.
8. Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL, et al. Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. Brain 1991;114(Pt 2):1013–23.
9. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. Neurology 1993;43:905.
10. Solomon AJ, Weinshenker BG. Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. Curr Neurol Neurosci Rep 2013;13:403.
11. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. Neurology 2016;87:1393–99.
12. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. Brain 2003;126:2528–36.
13. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. Neurology 1999;52:839–45.
14. Thompson AJ, Kermod AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 1991;29:53–62.
15. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol 2009;66:460–71.
16. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:15–9.
17. Polman CH, Stephen CR, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011;69:292–302.
18. Thompson AJ, Banwell BL, Barcof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162–73.
19. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet 2017;389:1336–46.
20. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligo-

- clonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:909–14.
21. Abdelhak A, Hottenrott T, Mayer C, et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. *PLoS ONE* 2017;12(8):1–12.
  22. Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurohospitalist* 2013;3:65–80.
  23. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8(11):647–56.
  24. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):183–93.
  25. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011;76(8):686–92.
  26. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17(2):210–8.
  27. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(Suppl 1):S8–13.
  28. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6(10):903–12.
  29. Giovannoni G. Primary progressive multiple sclerosis. *ACNR* 2012;12:8–11.
  30. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177–89.
  31. Hamid SH, Elson L, Mutch K, et al. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Mult Scler* 2017;23(2):228–33.
  32. Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Неврологический журнал* 2015;20(6):4–9. [Makarov NS, Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating inflammatory diseases of the central nervous system. *Nevrologicheskij zhurnal = Neurological J* 2015;20(6):4–9 (In Russ.)].
  33. Файзулина Д.Л., Шпрах В.В. Поражение нервной системы при системной красной волчанке. *Сибирский медицинский журнал* 2009;7:5–9 [Fayzulina DL, Shprah VV. The damage of nervous system in lupus erythematosus. *Sibirskij medicinskij zhurnal* 2009;7:5–9 (In Russ.)].
  34. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. Москва, “МЕДпресс-информ”, 2012. [Schmidt TE, Jahno NN. Multiple sclerosis. Moscow, MEDpress-inform, 2012 (In Russ.)].
  35. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):544–8.
  36. Саковец Т.Г. Клинические особенности поражения нервной системы у пациентов с болезнью Шегрена. *Практическая медицина* 2017;8(109):122–5 [Sakovets TG. Clinical features of lesions of the nervous system in patients with Sjogren disease. *Prakticheskaya medicina* 2017;8:122–5 (In Russ.)].
  37. Алекберова З.С., Калашникова Л.А., Голоева Р.Г., Елонаков А.В. Неврологические проявления болезни Бехчета. *Научно-практическая ревматология* 2007;3:109–13 [Alekberova ZS, Kalashnikova LA, Galeeva RG, Elenkov VA. Neurological manifestations of Behcet's disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2007;3:109–13. (In Russ.)].
  38. Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, et al. MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:793–8.
  39. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, et al. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Clin Radiol* 2001;56:485–94.
  40. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet disease from other central nervous system diseases. *Neuroradiology* 1999;41:255–60.
  41. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157–74.
  42. Шмидт Т.Е., Грачева О.М., Казанцева К.Ю. и др. Поражение нервной системы при саркоидозе. *Неврологический журнал* 2015;20(5):40–7 [Schmidt TE, Gracheva OM, Kazantsev KY. Central nervous system damage in sarcoidosis. *Nevrologicheskij zhurnal* 2015;20(5):40–7 (In Russ.)].
  43. Максимова М.Ю. Нейросаркоидоз. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2009;3(1):35–42 [Maximova MY, Neurosarcoidosis. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii* 2009;3(1):35–42 (In Russ.)].
  44. Trojana M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol Sci* 2001;22:S98–102.
  45. Weisfeld-Adams JD, Katz Sand IB, Honce JM, et al. Differential diagnosis of Mendelian and mitochondrial disorders in patients with suspected multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:517–39.
  46. Спирин Н.Н., Баранова Н.С., Фадеева О.А. и др. Дифференциальная диагностика первично-прогрессирующего рассеянного склероза и хронического боррелиозного энцефаломиелимита. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2011;16(4):33–6 [Spirin NN, Baranova NS, Fadeeva OA, et al. Differential diagnosis of primary-progressive disseminated sclerosis and chronic borreliosis encephalomyelitis. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii* 2011;16(4):33–6 (In Russ.)].
  47. Спирин Н.Н., Баранова Н.С., Степанов И.О. и др. Дифференциальная диагностика тика рассеянного склероза и хронического боррелиозного энцефаломиелимита. *Нервные болезни* 2013;4:41–6 [Spirin NN, Baranova NS, Stepanov IO, et al. Differential diagnosis of multiple sclerosis and chronic borreliosis encephalomyelitis. *Nervnye bolezni* 2013;4:41–6 (In Russ.)].
  48. Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королева Л.Я. и др. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии* 2015;3:89–93 [Evezelman MA, Snimshchikova IA, Koroleva LYa et al. Neurological disorders associated with HIV-infection. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii* 2015;3:89–93 (In Russ.)].
  49. Бойко А.Н., Мазус А.И., Цыганкова Е.В. и др. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии* 2012;112(9):23–8 [Boiko AN, Mazus AI, Tsyganova EV et al. Neurological manifestations of HIV infection (review). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii* 2012;112(9):23–8 (In Russ.)].
  50. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. *Intern J Stroke* 2011;6:136–43.
  51. Белова А.Н., Городничев П.В., Хрулев С.Е. и др. Случай прогрессивного паралича как проявления позднего нейросифилиса. *Журнал неврологии и психиатрии* 2013;3:80–4 [Belova AN, Gorodnichev PV, Khrulev SE, et al. A case of progressive palsy as a presentation of late stage of neurosyphilis. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii* 2013;3:80–4 (In Russ.)].
  52. Мавлютова Г.И., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. Нейросифилис. *Практическая медицина* 2014;2(78):31–6 [Mavlyutova GI, Kochergina OS, Rakhmatullina EF. Neurosyphilis. *Prakticheskaya medicina* 2014;2(78):31–6 (In Russ.)].

## Differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis

M.V. Davydovskaya<sup>1,2</sup>, N.V. Khachanova<sup>2</sup>, D.L. Klabukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Clinical Studies and Expertise of Medical Technologies, Moscow, <sup>2</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia

Primary progressive multiple sclerosis has a highly variable clinical presentation and can be difficult to diagnose. The article reviews the clinical and MRI manifestations of primary progressive multiple sclerosis and its differential diagnosis with other diseases, that is, secondary progressive multiple sclerosis, diseases associated with neuromyelitis optica, systemic connective tissue diseases, including systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome and Behcet's syndrome, hereditary monogenic and mitochondrial diseases, chronic Borrelia encephalomyelitis, HIV infection and neurosyphilis.

**Keywords.** *Primary progressive multiple sclerosis, brain MRI, diagnostic criteria, neuromyelitis optica.*

**Conflict of interest:** non declared.

**Correspondence to:** M.V. Davydovskaya. Research Center for Clinical Studies and Expertise of Medical Technologies. Minskaya, 12/2, Moscow, 121096, Russia. mdavydovskaya@gmail.com.

**To cite:** Davydovskaya MV, Khachanova NV, Klabukova DL. Differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):69–75. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75.