

<https://doi.org/10.35339/msz.2019.84.03.08>

УДК 616.832-004.2:616.831+616.831.322-004: 616-073

*М.Е. Черненко*

*ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков  
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина*

## **ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ**

Дифференциальный диагноз рассеянного склероза и болезни Вильсона–Коновалова является важной клинической задачей, от правильного решения которой зависит своевременное назначение адекватной терапии. При кажущейся на первый взгляд несложности дифференциальной диагностики этих болезней в ряде случаев, особенно нетипичных, возникают трудности в постановке правильного диагноза. Магнитно-резонансная томография является обязательным исследованием в структуре комплексного обследования пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Вильсона–Коновалова. Стандартизированные магнитно-резонансные томографические исследования на высокопольном томографе обязательны во всех случаях проведения дифференциального диагноза у больных с демиелинизирующей патологией центральной нервной системы и нейродегенеративными заболеваниями. Анализ топографии очаговых изменений в динамике и оценка скорости нарастания атрофических изменений имеют огромное значение для своевременного назначения адекватного лечения, что, в свою очередь, непосредственно влияет на прогноз заболевания. Описаны данные магнитно-резонансной томографии головного мозга 30 пациентов с рассеянным склерозом и 10 – с болезнью Вильсона–Коновалова, которые находились на лечении в ГУ «ИНПН НАМН Украины» (г. Харьков). Сделан вывод о том, что и рассеянный склероз, и болезнь Вильсона–Коновалова относятся к хроническим частично управляемым заболеваниям, при которых чрезвычайно важен динамический мониторинг. Неотъемлемой частью мониторинга является адекватная нейровизуализация. Ни одна из методик диагностики рассеянного склероза и болезни Вильсона–Коновалова не имеет самостоятельного диагностического значения, а установление диагноза возможно лишь при всестороннем анализе клинических, лабораторных, генетических и нейровизуализационных данных.

**Ключевые слова:** *рассеянный склероз, болезнь Вильсона–Коновалова, магнитно-резонансная томография.*

### **Актуальность**

Изучая гепатоцеребральную патологию в 80–90-х годах XIX века, ученые К. Вестфаль и А. Штрюмпель у пациентов с патологией печени описали псевдосклероз, который получил такое название благодаря клиническому сходству с рассеянным склерозом (РС).

Заболевание характеризовалось размахистыми ритмичными произвольными движениями, повышением мышечного тонуса и т. д. Позже, в 1960 году, невропатолог Н.В. Коновалов значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике этой болезни. Таким образом, с самого начала изучения

© М.Е. Черненко, 2019

болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – особенно её дрожательная форма – обращала на себя внимание клиническим сходством с РС. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний обязательна и в ряде случаев является непростой задачей. И в наши дни встречаются случаи установок ошибочных диагнозов БВК и РС одного вместо другого [1, 2]. Если говорить о диагностике БВК, то можно обратить внимание на ряд сложностей в постановке диагноза. В настоящее время стандартом диагностики БВК является наличие колец Кайзера–Флейшера, снижение уровня церулоплазмينا и меди в плазме крови, увеличение экскреции меди с мочой, а также – в сомнительных случаях – результаты биопсии печени. Уровень меди в плазме крови больных с БВК может варьировать от гиподо гиперкупремии. Кроме того, он может повышаться и при первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем холангите и др. Уровень плазменного церулоплазмينا, который синтезируется в печени, может меняться в зависимости от состояния печени и сопровождать различные воспалительные, токсические, неопластические и аутоиммунные процессы. Биопсия печени является инвазивным методом, имеющим ограничения и, кроме того, не всегда достоверно помогающим определить содержание меди из-за неомогенного её распределения в печёночной ткани. Помимо этого повышение содержания меди в биоптате может наблюдаться при холестатических заболеваниях печени и идиопатическом медном токсикозе. Определение колец Кайзера–Флейшера является обязательным в диагностике БВК. Однако не у всех больных БВК выявляют кольца Кайзера–Флейшера. Их устанавливают в основном у пациентов с неврологическими формами болезни. Следует отметить, что кольца Кайзера–Флейшера выявляют и у больных с первичным билиарным циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом и механической желтухой. В классических случаях дифференциальная диагностика РС и БВК не вызывает затруднений. Однако существуют дрожательные формы БВК, которые клинически трудно дифференцировать с некоторыми формами тремора при РС. Кроме подкорковых и мозжечковых нарушений при БВК могут наблюдаться и пирамидная симпто-

тика, парезы, бульбарная и псевдобульбарная симптоматика, выраженность которых может варьировать в течение заболевания [3]. Всё перечисленное в ряде случаев создает клиническое впечатление многоочагового динамического процесса, напоминающее течение РС без чётких смен стадий обострение–ремиссия. Следовательно, в случае наличия у больного с РС подкорковой симптоматики и сопутствующей патологии печени возможно установление ошибочного диагноза БВК.

В наш век нейровизуализации для клинического невролога одним из основополагающих методов диагностики РС и БВК является магнитно-резонансная томография (МРТ). Как и при РС, у больных БВК могут определяться очаговые и атрофические изменения головного мозга. У больных БВК на T1-взвешенных изображениях атрофия мозга определяется в 3/4 случаев, а гипоинтенсивные очаги в базальных ганглиях – в 2/3 случаев. На T2-взвешенных изображениях в 1/3 случаев имеют место гиперинтенсивные очаги в базальных ганглиях, белом веществе, таламусе или стволе мозга [4, 5]. Дополнительные трудности создаёт то, что исследования зачастую проводят на томографах с индукцией магнитного поля разной величины, с использованием разных импульсных последовательностей и различной толщиной среза. Всё сказанное обуславливает необходимость тщательной дифференциальной диагностики РС и БВК с учётом комплекса клинических, нейровизуализационных, биохимических данных и – в ряде случаев – динамического наблюдения с формулировкой «недостовверного» диагноза и терапии *ex juvantibus*.

**Цель данного исследования** – выявить у пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Вильсона–Коновалова характерные структурные магнитно-резонансные изменения, которые в совокупности с клиническими и лабораторными данными помогут в дифференциальной диагностике данных заболеваний.

#### **Материал и методы**

Обследовано 10 пациентов с установленным диагнозом болезни Вильсона–Коновалова и 30 пациентов с установленным диагнозом рассеянного склероза, находившихся на лечении в ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии меди-

цинских наук Украины» (г. Харьков). Использовали метод нейровизуализационного исследования: МРТ была проведена на магнитно-резонансном томографе GE (США), имеющем резистивный магнит с индукцией основного магнитного поля 1,5 Тл, толщиной среза 3 мм. Для контрастного усиления использовали контрастное вещество «Дотавист». Общая продолжительность сканирования зависела от поставленных задач и колебалась от 25 мин до 1 часа. Магнитно-резонансную томографию проводили в режимах с получением T1, T2, T2-FLAIR изображений в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях. Визуальная оценка включала в себя измерение величины и количества очагов повышенной интенсивности МР-сигнала, размеры зон гиперинтенсивности и их суммарную площадь. Подсчитывали общее количество визуализированных очагов, описывали их локализацию с детальным указанием структур головного мозга, на которые они распространялись.

#### **Результаты и их обсуждение**

##### *Структурные изменения головного мозга по данным МРТ при БВК*

Патологические изменения в виде гиперинтенсивности сигнала в T2-режиме в области чечевицеобразного, таламического и хвостатого ядер наблюдались у 60 % больных, в области базальных ядер – у 80 %. У 30 % больных патологические изменения отмечались в области зрительных холмов. Изменения в виде зоны патологического МР-сигнала неправильной формы и с неоднородной структурой ствола мозга, а также ножек мозжечка наблюдались у 20 % больных, в области продолговатого мозга – у 60 % больных. У 100 % пациентов было выявлено увеличение и расширение желудочковой системы и субарахноидально-конвекситальных пространств. Патологические изменения в виде гипоинтенсивности сигнала в T2-режиме в области базальных ганглиев наблюдались у 60 % больных. У 80 % больных установлены патологические изменения в области подкорковых узлов. У 30 % пациентов имели место патологические изменения в лобных, височных и теменных участках головного мозга. У 10 % больных отмечалось нарушение в виде «морды панды», что является патогномичным для БВК. Таким образом, было

выявлено развитие мультисистемной неспецифической диффузной атрофии головного мозга. Преобладали поражения структур экстрапирамидной системы. Выявленные изменения согласуются с данными [3].

##### *Структурные изменения головного мозга по данным МРТ при РС*

У всех больных РС по данным МРТ имели место очаги демиелинизации в различных структурах головного мозга. Они были локализованы преимущественно в больших полушариях мозга (в 86,66 % случаев) и мозолистом теле (в 66,66 % случаев), в меньшем проценте случаев – в стволовых структурах мозга и мозжечке (соответственно в 43,33 и 36,66 %). В большинстве случаев очаги локализовались перивентрикулярно, в большей степени перивентрикулярно тел боковых желудочков, в меньшей степени – передних и задних рогов боковых желудочков. Реже наблюдались обширные диффузные зоны гиперинтенсивности, локализованные в семиовальных центрах (в 13,13 % случаев) и не имевшие четких контуров. При этом нарушалась естественная рельефность и снижалась межтканевая контрастность на МР-томограммах. В субкортикальных отделах очаговые изменения локализовались преимущественно в лобных и теменных долях мозга. Очаги демиелинизации в мозолистом теле наблюдались у 76,66 % больных и в большинстве случаев (56,66 %) это сопровождалось его атрофическими изменениями. Очаги чаще всего локализовались по нижнему краю мозолистого тела и были представлены единичными (реже – сливными) очагами. Поражение стволовых структур головного мозга (у 40 % больных) проявлялось патологическими изменениями варолиевого моста, реже – продолговатого мозга и ножек мозга. Очаги демиелинизации в варолиевом мосту были представлены как одиночными, так и множественными (иногда – сливными) гиперинтенсивными небольших размеров зонами субэпендимальной локализации. В мозжечке очаги демиелинизации локализовались в глубинных отделах белого вещества гемисфер мозжечка (у 40 % больных). В большинстве случаев очаги были единичными. В некоторых случаях (у 6,66 % больных) очаговые изменения сочетались с атрофическими. Таким образом, очаговые изменения вещества мозга преимущественно

но локализовались в перивентрикулярных областях (в 93,33 % случаев). Выявленные изменения согласуются с данными [6, 7].

### Выводы

Стандартизированные магнитно-резонансные томографические исследования, выполненные на высокопольном томографе, являются обязательными в случаях проведения дифференциального диагноза у больных с демиелинизирующей патологией центральной нервной системы и нейродегенеративными заболеваниями. Анализ топографии очаговых изменений в динамике и оценка скорости нарастания атрофических изменений имеют огромное значение для своевременного назна-

чения адекватного лечения, что, в свою очередь, непосредственно влияет на прогноз заболевания. И рассеянный склероз, и болезнь Вильсона–Коновалова относятся к хроническим частично управляемым заболеваниям, при которых чрезвычайно важен динамический мониторинг. Неотъемлемой частью последнего является адекватная нейровизуализация. Ни одна из методик диагностики рассеянного склероза и болезни Вильсона–Коновалова не имеет самостоятельного диагностического значения, а установление диагноза возможно лишь при всестороннем анализе клинических, лабораторных, генетических и нейровизуализационных данных.

### Список литературы

1. Гончарова З. А. ПсевдоВильсон–Коновалов – возвращение к примату клинического диагноза в XXI веке / З. А. Гончарова, С. С. Лунева, С. И. Сенин // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 3 (23). – С. 48–53. – DOI : 10.20514/2226-6704-2015-0-3-48-53.
2. Подзолков В. И. Трудности диагностики и лечения болезни Вильсона–Коновалова / В. И. Подзолков, А. Е. Покровская // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 465–470. – DOI : 10.18821/0023-2149-2017-95-5-465-470.
3. Волошин–Гапонов И. К. Структурные изменения головного мозга у больных с гепатоцеребральной дегенерацией / И. К. Волошин–Гапонов // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 2 (56). – С. 9–12.
4. Gupta A. «Face of giant panda»: a rare imaging sign in Wilson’s disease / A. Gupta, S. Chakravarthi, M. K. Goyal // Journal of the Association of Physicians. – 2013. – Vol. 107, issue 7. – P. 579. – DOI : 10.1093/qjmed/hct217.
5. Wilson’s disease: (31)P and (1)H MR spectroscopy and clinical correlation / S. Sinha, A. Taly, S. Ravishankar [et al.] // Neuroradiology. – 2010. – Vol. 52, issue 11. – P. 977–985. – DOI : 10.1007/s00234-010-0661-1.
6. Волошина Н. П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, М. Е. Черненко // Укр. вісн. психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 1. – С. 5–7. – DOI : 10.36927/2079-0325.
7. Черненко М. Є. Нейропластичність у хворих на розсіяний склероз в умовах запального процесу / М. Є. Черненко, В. І. Вовк // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, вип. 2. – С. 29–32. – DOI : 10.36927/2079-0325.

### References

1. Honcharova Z.A., Luneva S.S., Senin S.I. (2015). PseudoWilson–Kononov – vozvrashcheniie k primatu klinicheskoho diahnoza v XXI veke [PseudoWilson–Kononov is a return to the primacy of clinical diagnosis in the twenty-first century]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny – The Russian Archives of Internal Medicine*, № 3 (23), pp. 48–53, DOI 10.20514/2226-6704-2015-0-3-48-53 [in Russian].
2. Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.Ye. (2017). Trudnosti diahnostiki i lecheniia bolezni Vilsona–Kononovola [Difficulties in the diagnosis and treatment of Wilson–Kononov disease]. *Klinicheskaiia meditsina – Clinical Medicine*, vol. 95, № 5, pp. 465–470, DOI 10.18821/0023-2149-2017-95-5-465-470 [in Russian].
3. Voloshin–Haponov I.K. (2013). Strukturnyie izmeneniia holovnoho mozha u bolnykh s hepatotserebralnoi dehenratsiei [Structural changes in the brain in patients with hepatocerebral degeneration]. *Mezhdunarodnyi nevrolohicheskii zhurnal – International Neurological Journal*, № 2 (56), pp. 9–12 [in Russian].

4. Gupta A., Chakravarthi S., Goyal M.K. (2013). «Face of giant panda»: a rare imaging sign in Wilson's disease. *Journal of the Association of Physicians*, vol. 107, issue 7, pp. 579, DOI 10.1093/qjmed/hct217.

5. Sinha S., Taly A., Ravishankar S., Prashanth L.K., Vasudev M.K. (2010). Wilson's disease: (31)P and (1)H MR spectroscopy and clinical correlation. *Neuroradiology*, vol. 52, issue 11, pp. 977–985, DOI 10.1007/s00234-010-0661-1.

6. Voloshina N.P., Vasilovskii V.V., Chernenko M.Ye. (2013). Vliianiie infektsionnoho faktora na sostoianiiie hematoentsefalicheskoho bariera u bolnykh rasseiannym sklerozom [The influence of an infectious factor on the state of the blood-brain barrier in patients with multiple sclerosis]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 21, issue 1, pp. 5–7, DOI 10.36927/2079-0325 [in Russian].

7. Chernenko M.Ye., Vovk V.I. (2018). Neuroplastychnist u khvorykh na rozsiiani skleroz v umovakh zapalnoho protsesu [Neuroplasticity in patients with multiple sclerosis in the inflammatory process]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 26, issue 2, pp. 29–32, DOI 10.36927/2079-0325 [in Ukrainian].

**М.Є. Черненко**

#### **ПРОБЛЕМА ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

Диференційний діагноз розсіяного склерозу і хвороби Вільсона–Коновалова є важливим клінічним завданням, від вірного вирішення якого залежить своєчасне призначення адекватної терапії. При уявній на перший погляд простоті диференційної діагностики цих хвороб у ряді випадків, особливо нетипових, виникають труднощі в постановці правильного діагнозу. Магнітно-резонансна томографія є обов'язковим дослідженням у структурі комплексного обстеження хворих із розсіяним склерозом і хворобою Вільсона–Коновалова. Стандартизовані магнітно-резонансні томографічні дослідження на високопольному томографі є обов'язковими в усіх випадках проведення диференційного діагнозу у хворих з демієлінізуючою патологією центральної нервової системи й нейродегенеративними захворюваннями. Аналіз топографії вогнищевих змін у динаміці й оцінювання швидкості наростання атрофічних змін мають величезне значення для своєчасного призначення адекватного лікування, що і собі безпосередньо впливає на прогноз захворювання. У статті описано дані магнітно-резонансної томографії головного мозку 30 пацієнтів із розсіяним склерозом і 10 – із хворобою Вільсона–Коновалова, які перебували на лікуванні в ДУ «ІНПН НАМН України» (м. Харків). Дійшли висновку про те, що і розсіяний склероз, і хвороба Вільсона–Коновалова належать до хронічних частково керованих захворювань, за яких надзвичайно важливим є динамічний моніторинг. Невід'ємною частиною моніторингу є адекватна нейровізуалізація. Жодна з методик діагностики розсіяного склерозу і хвороби Вільсона–Коновалова не має самостійного діагностичного значення, а встановлення діагнозу можливе лише за всебічного аналізу клінічних, лабораторних, генетичних та нейровізуалізаційних даних.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, хвороба Вільсона–Коновалова, магнітно-резонансна томографія.

**М.Е. Chernenko**

#### **PROBLEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF NEURODEGENERATIVE PATHOLOGY**

The differential diagnosis of multiple sclerosis and Wilson–Kononov's disease is an important clinical task, the timely appointment of adequate therapy depends on the correct solution of which. With the seemingly simple differential diagnosis of these diseases, in some cases, especially atypical, there are certain difficulties in making the correct diagnosis. Magnetic resonance imaging is a mandatory study in the structure of a comprehensive examination of patients with multiple sclerosis and Wilson–Kononov's disease. Conducting standardized magnetic resonance imaging scans performed on a high-field tomograph is mandatory in all cases of differential diagnosis in patients with demyelinating pathology of the central nervous system and neurodegenerative diseases. An analysis of the topography of focal changes in dynamics, an assessment of the rate of increase of atrophic changes is of great importance for the timely appointment of adequate treatment, which in turn directly affects the prognosis of the disease. The brain magnetic resonance imaging data from 30 patients with multiple sclerosis and 10 patients with Wilson–Kononov's disease who were treated at the GU INPN NAMS of Ukraine (Kharkov) were described. It is concluded that both multiple sclerosis and Wilson–Kononov's disease are chronic partially controlled diseases in

which dynamic monitoring is extremely important, an integral part of which is the conduct of adequate neuroimaging. None of the methods for diagnosing multiple sclerosis and Wilson–Konovalov’s disease has independent diagnostic value, and diagnosis is possible only with a comprehensive analysis of clinical, laboratory, genetic and neuroimaging data.

**Keywords:** *multiple sclerosis, Wilson–Konovalov’s disease, magnetic resonance imaging.*

*Надійшла 11.09.19*

### **Відомості про автора**

*Черненко Максим Євгенович* – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків), асистент кафедри клінічної неврології, психіатрії і наркології ХНУ імені В.Н. Каразіна.

Адреса: 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46, ДУ ІНПН НАМН України.

Тел.: +38(057)738-31-41.

E-mail: mchernenko78@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7810-792X>.