

## ОБОЗРЕНИЕ

© Т.Е. ШМИДТ, 2014

УДК 616.832-004.1

## РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ (по материалам 29-го конгрессаECTRIMS)

*Т.Е. Шмидт*

В октябре 2013 г. в Копенгагене проходил 29-й конгресс Европейского комитета по изучению и исследованиям в области рассеянного склероза (ECTRIMS).

Во многих исследованиях отмечено, что в настоящее время географическая «привязанность» рассеянного склероза (РС) уменьшается, а преобладание среди пациентов женщин, напротив, возрастает (Dolezal O. и соавт.). Однако по-прежнему в северо-западных областях Европы заболеваемость РС весьма значительна, и например, в Норвегии она достигает 204 на 100 тыс. населения (Ggrytten N. и соавт.). Ранее Ch. Poser называл РС заболеванием белой расы и полагал, что болезнь чаще возникает у достаточно обеспеченных людей. Это находит свое подтверждение в работе из Уэльса, где была проанализирована заболеваемость у пациентов с различным социоэкономическим статусом. Оказалось, что распространенность РС на 100 тыс. населения в группе с высоким статусом была 135,9; со средним — 106,5; с низким — 92,5. Скорость достижения тяжелой степени инвалидизации (по Расширенной шкале инвалидизации — Expanded Disability Status Scale [EDSS] 6 баллов) также была различной: в группе высокого социоэкономического статуса 23 года, в группе среднего 18,5 года; низкого 18,1 года. Авторы предлагают включать оценку этого статуса в клинические исследования (Mooge P. и соавт.). В Австралии прослежено естественное течение РС на протяжении 35 лет. После 10 лет болезни 50% пациентов имели доброкачественный РС с баллом EDSS, не превышающим 3,5. Через 25 лет низкую степень инвалидизации имели только 15,7% больных, а через 35 лет — 3,8% (Pedrini M. и соавт.).

Курение является одним из наиболее доказанных факторов риска развития РС (Hedstrom A. и соавт.). Ранее сообщалось, что курение способствует более быстрому прогрессированию РС. Однако при дальнейшем наблюдении значимой разницы с некурильщиками в степени инвалидизации не получено. Отмечено, что курильщики заболевают РС в более позднем возрасте. Это может быть связано с иммуносупрессорным эффектом никотина, что было описано в литературе (Samoes R. и соавт.). Показан дозозависимый эффект между потреблением алкоголя и риском развития РС. При этом вид напитка не имеет значения (Hedstrom A. и соавт.).

Известно, что среди больных РС повышен риск суицидов. Факторами риска являются: мужской пол, молодой возраст и возникновение прогрессирования. Наиболее часто суициды совершаются в первые годы болезни (Leary E. и соавт.). В одном из исследований показано, что смерть от ишемических нарушений, лимфом и герпесной инфекции выше среди пациентов с РС, чем в популяции (Carpun-Niggli G. и соавт.).

В разных этнических группах клиническое течение, иммунологические показатели и нейровизуализационные данные РС отличны. Например, олигоклональные антитела (ОАТ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов в северной Европе выявляются в 95% наблюдений, в Турции — в 81%, на Дальнем Востоке — в 35–45%. Кроме того, при спорадическом РС они обнаруживаются в 3 раза чаще, чем при семейном варианте РС. Причина этого пока остается неизвестной (Ozakbas S. и соавт.). Пациенты с РС в Японии менее инвалидизированы, чем в Англии, несмотря на одинаковое лечение, что предполагает зависимость от генетических или внешних факторов (Kumar G. и соавт.). У афроамериканцев с РС отмечается более агрессивное течение РС. У них более выражено повреждение сетчатки и больше нарушена острота зрения, чем у пациентов европеоидной расы, выше активность РС и больше изменений на МРТ, а также выше уровни воспалительных маркеров. При проведении оптической когерентной томографии (ОКТ) обнаруживаются более выраженные изменения независимо от наличия оптического неврита (ОН), а его развитие приводит к большему ухудшению зрения, чем у пациентов европеоидной расы (Kimbrough D. и соавт.).

Вирус Эпштейна–Барр и низкое содержание витамина D являются наиболее изученными факторами внешней среды, играющими роль в этиологии РС. Предполагается, что витамин D изменяет иммунный ответ на этот вирус и эти факторы оказывают синергический эффект, увеличивая риск развития РС (Lobius A. и соавт.). В крови и ЦСЖ больных РС обнаруживается значительно больше В-клеток, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, чем при других воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС (Mauger M. и соавт.). Неясно, является ли этот вирус непосредственной причиной развития РС. Предполагают, что после разрешения первично-

го инфицирования вирус остается в латентном состоянии в В-клетках и иногда реактивируется. Периодическая реактивация его запускает аутоиммунный ответ, приводящий к повреждению миелина, и ассоциируется с клинической и МРТ-активностью. Такой корреляции с простым герпесом 6-го типа и опоясывающим герпесом нет (Latham L. и соавт.). Однако в другой работе показано, что перед обострением РС происходит реактивация и вируса простого герпеса 6-го типа. Авторы полагают, что, определение уровня антител к нему и IgM может предсказывать обострения РС (Ortega-Madueno I. и соавт.). Другим фактором внешней среды, который связан с развитием РС, как уже отмечалось, является витамин D. Известно, что его метаболит 25(OH)D оказывает некоторые иммуномодулирующие эффекты на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Низкий уровень этого витамина вызывает активацию также и В-клеток в ЦНС, что имеет значение в патогенезе (Wildemann В. и соавт.). При ремиттирующем РС (РРС) низкий уровень концентрации витамина D в сыворотке крови ассоциирован с большим риском обострений и тяжестью РС. На этом основании предлагается добавление витамина D в комплекс лечения раннего РС (Ascherio A. и соавт.).

У женщин с РРС в III триместре беременности, когда частота обострений РС заметно снижается, обнаруживается значительно более высокий уровень витамина D. После родов параллельно с возрастанием возможности обострений уровень витамина D значительно снижается (Runia T. и соавт.).

Предполагается, что высокий индекс массы тела в 20 лет, перенесенный мононуклеоз и злоупотребление алкоголем в период от 15 до 19 лет являются наиболее важными причинами развития РС в наиболее молодом возрасте (Oturai A. и соавт.).

В последние десятилетия в развитых странах постоянно увеличивается число аутоиммунных заболеваний и снижается частота инфекционных заболеваний. Установлена связь между инфицированием *Helicobacter pylori* и многими заболеваниями. Обнаружено, что серопозитивность по этому возбудителю значимо ниже среди пациентов с РС, что особенно заметно у женщин. На основании этого была предположена протективная роль *Helicobacter pylori*. Однако более вероятно, что инфицирование в ранний период жизни необходимо для формирования иммунной системы и предохраняет от аллергических и аутоиммунных заболеваний в дальнейшей жизни (Pedrini M. и соавт.).

Недавние исследования показали связь между избыточной массой тела в детстве и отрочестве и повышенным риском развития РС. Механизм этой связи остается неясным. Жировая ткань продуцирует адипокины, являющиеся гормонами, которые играют определенную роль как в метаболизме, так и в воспалении. Предположено, что нарушение секреции адипокинов является предрасполагающим фактором развития РС. Показано, что у детей с клинически изолированным синдромом (КИС) и повышенным содержанием адипонектина в крови чаще впослед-

ствии развивался достоверный РС (дРС). При этом зависимости от пола, возраста и клиники КИС не обнаруживается (Poliquin-Lasnier L. и соавт.).

Патологические механизмы, лежащие в основе корковой атрофии при РС, неизвестны. На основании данных МРТ предположено, что кора может быть первичным объектом воспаления при РС. На протяжении 4 лет изучалась возможная связь между появлением воспалительных корковых очагов и последующим развитием атрофии коры головного мозга. Обнаружена корреляция между накоплением корковых очагов и развитием корковой атрофии в лобных долях, что предполагает первичную роль очагового воспаления в нейрональной дегенерации коры. Корреляции между площадью очагов в белом подкорковом веществе и истончением коры обнаружено не было (Mattisi I. и соавт.). На нейронах коры широко представлены бензодиазепиновые рецепторы. Флумазенил — специфический лиганд нейрональных бензодиазепиновых рецепторов используется при проведении позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для прижизненного исследования нейронального повреждения. Показано значительное снижение его связывания как свидетельство нейронального повреждения уже на ранней стадии РС (Soulier T. и соавт.). Обнаружено, что уже на ранних стадиях РРС количество бензодиазепиновых рецепторов значительно снижено в лобных, теменных и височных областях обоих полушарий. Таким образом, повреждение нейронов коры головного мозга является обычным феноменом при РС (Freeman L. и соавт.).

Активность макрофагов на ранней стадии РС никогда не исследовалась прижизненно, как и влияние их инфильтрации на структуру ткани. Синтезирован новый контрастный агент, основанный на ультрамалых суперпарамагнитных частицах оксида железа, USPIO, который неинвазивно метит макрофаги. С применением этого агента методом трансфермагнетизации оценивали степень повреждения ткани головного мозга. В тех случаях, когда при КИС обнаруживаются очаги с накоплением этого контраста, что говорит о большом количестве макрофагов, выше вероятность трансформации в достоверной РС (Maagouf A. и соавт.).

В патогенезе РС ключевую роль может играть воспаление мягких мозговых оболочек. На аутопсийном материале показано, что лептоменингеальные воспалительные клетки могут организовываться в фолликулоподобные структуры, что поддерживает интратекальный иммунный ответ и способствует формированию субпиальных корковых очагов — возможной основы для прогрессирования РС (Reich D. и соавт.).

При РС в коре головного мозга часто обнаруживается обширная демиелинизация. В то время как на ранних стадиях РС в кортикальных очагах имеется воспалительная инфильтрация, на более поздних стадиях инфильтрация иммунными клетками обычно отсутствует. Это заставляет решать вопросы, касающиеся механизмов, ведущих к демиелинизации,

нейрональной дегенерации и удалению миелина из демиелинизированных очагов. Представлены данные о том, что «осколки» миелина присутствуют в нейронах корковых очагов РС. Меньшая возбудимость нейронов, наполненных миелином, может приводить к снижению их функциональной активности (Ponath G. и соавт.). Последние исследования указывают на роль митохондриальной дисфункции в повреждении и потере нейронов. В нейронах моторной коры при РС показано снижение экспрессии и активности различных субъединиц дыхательной цепи и АТФ-синтетазы. Функция митохондрий заметно снижена в пирамидных нейронах «нормально выглядящего» серого вещества и коррелирует со снижением экспрессии основных митохондриальных белков, включая белки, участвующие в антиоксидантной защите и продуцировании энергии (van Horben J., Witte M.).

При различных клинических формах РС роль NMDA-рецепторов противоположна — при РРС они увеличивают компенсаторную синаптическую пластичность, а при первично-прогрессирующем РС (ППРС) участвуют в эксайтотоксической нейродегенерации (Robi S. и соавт.).

Механизмы восстановления миелина в демиелинизированных очагах до сих пор непонятны. Предполагается важная роль астроцитов в регуляции ремиелинизации в ЦНС. Недавно было показано, что астроциты необходимы для активации микроглии, которая удаляет «осколки» миелина и таким образом способствует ремиелинизации. Кроме того, астроциты обеспечивают пролиферацию прекурсоров олигодендроцитов (ОДЦ) и, таким образом, формирование новых ОДЦ (Skripuletz T. и соавт.). С другой стороны, показано, что микроглии принадлежит значительная роль в тканевом повреждении при РС. Предполагается, что активированная микроглия вызывает нейрональное повреждение, увеличивая восприимчивость нейронов к глутаматной эксайтотоксичности. При экспериментальном аутоаллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ) активация микроглии сопровождалась снижением на 26% числа синапсов в гиппокампе независимо от потери миелина (Bellizzi M. и соавт.). В корковых очагах при РС и в «нормально выглядящей» коре обычно наблюдается активация микроглии. Воспалительные инфильтраты часто имеются и в мягких оболочках головного мозга. Как полагают, воспаление в коре и в оболочках приводит к кортикальной демиелинизации, нейроаксональному повреждению и к атрофии головного мозга, значительную роль в которых играет активированная микроглия. Однако на аутопсийном материале было показано, что в воспалительных инфильтратах имеется сдвиг фенотипа микроглии к противовоспалительному (фенотип макрофагов M2, а не M1). Соответственно не было обнаружено острого аксонального или нейронального повреждения. Таким образом, активация микроглии в коре, по-видимому, играет главным образом защитную противовоспалительную роль (Vercellino M. и соавт.).

Спонтанная ремиелинизация обычна на ранних стадиях РС, но эта способность снижается со временем. Кроме того, у некоторых пациентов ремиелинизация не происходит с самого начала заболевания. Индивидуальные различия в способности к ремиелинизации могут быть связаны с гетерогенностью РС. Гиперинтенсивные в T2-изображениях очаги отражают демиелинизацию, хотя большая часть очагов, находящихся на стадии ремиелинизации, также остаются гиперинтенсивными в T2, что может объяснять «клинико-радиологический парадокс», когда при значительных изменениях на МРТ клинические проявления РС минимальны или вовсе отсутствуют (Nakahara J. и соавт.).

На основании некоторых исследований было предположено, что эстрогены при РС оказывают скорее нейропротекторный, нежели ремиелинизирующий эффект. Однако на модели купризоновой демиелинизации (модель невоспалительной демиелинизации) показано, что один из аналогов 17 бетаэстрадиола — NDC-1308 — вызывает дифференцировку ОДЦ, что приводит к ремиелинизации поврежденных аксонов (Nye S. и соавт.).

В белом веществе коры головного мозга ремиелинизация происходит значительно быстрее, чем в белом подкорковом веществе, что предполагает различные механизмы восстановления миелина (Bai B. и соавт.). При вторично-прогрессирующем РС (ВППРС) показано, что в зонах ремиелинизации сохраняется и резидуальное воспаление. Это может вызывать новую волну демиелинизации и нарушать репаративные процессы при прогрессировании РС (Bramow S. и соавт.).

Накапливается все больше данных о том, что В-клетки играют важную роль в патогенезе РС, связанную не только с продукцией аутоантител. В-клетки могут презентировать антигены, обладающие иммунорегуляторными свойствами, и секретируют цитокины, токсичные для ОДЦ. Этот эффект не зависит от активации комплемента (Lisak R. и соавт.).

Продолжается обсуждение значения мочевой кислоты в патогенезе РС, хотя ее роль остается неясной. Мочевая кислота, являясь природным антиоксидантом, может предотвращать повреждение тканей ЦНС и клинические проявления ЭАЭ. В некоторых исследованиях показано, что ее уровень в сыворотке пациентов с РС снижен. Низкий уровень мочевой кислоты обнаруживается преимущественно в воспалительных фазах РС: при КИС, ранних стадиях РРС и обострениях. Кроме того, более высокие ее уровни коррелируют с лучшим восстановлением неврологического дефицита (Masega S. и соавт.).

Обсуждается роль пролактина в повреждении мозга и восстановительных процессах при РС. Экспериментальные данные предполагают, что он способствует ремиелинизации при повреждении белого вещества невоспалительного характера, участвуя в регуляции пролиферации прекурсоров ОДЦ. Однако также замечено, что пролактин имеет провоспалительные свойства и повышенный его уровень

отмечается во время обострений РС. Но недавно проведенное клиническое исследование не показало увеличения его уровня при субклинической активации РС, определяемой по накоплению контраста на МРТ. Уровень пролактина коррелировал с объемом белого, но не серого вещества, что предполагает первичное вовлечение пролактина в регуляцию продукции ОДЦ. Необходимы дальнейшие исследования (De Giglio L. и соавт.).

Замечено, что у мужчин с РС ниже уровень тестостерона, чем у здоровых. Низкий его уровень ассоциирован с худшей клинической картиной заболевания. Нужны исследования для того, чтобы выяснить, играет ли этот гормон нейропротективную роль у мужчин с РС и можно ли его использовать в качестве маркера активности РС (Bove R. и соавт.).

На протяжении 2 лет была прослежена динамика атрофии серого и белого вещества головного мозга при КИС, перешедшем в дРС. Атрофия белого вещества линейно увеличивалась со временем, в то время как объем серого вещества на ранних стадиях РС транзиторно увеличивался в лобно-височно-затылочных областях, что может отражать структурную пластичность мозга (Preziosa P. и соавт.).

В Италии проведено сравнение 3 групп пациентов с началом РС до 16 лет, от 17 до 20 лет и от 21 года до 25 лет. Только 1,5% больных из всех групп имели ППРС. Оказалось, что время до достижения 6 баллов по шкале EDSS различается — чем раньше дебютирует заболевание, тем большее времени проходит до развития тяжелой инвалидизации: 25, 20 и 15 лет соответственно. Это время во всех 3 группах было достоверно больше у женщин. Сделан вывод о том, что клинические характеристики РС зависят от возраста, в котором РС манифестирует, что предполагает различные патогенетические механизмы его развития (Mazzola M. и соавт.).

ВППРС, ППРС и боковой амиотрофический склероз (БАС) имеют общие черты в виде неуклонного нарастания неврологической симптоматики. С помощью воксельной морфометрии показано, что при БАС имеется атрофия серого вещества не только в моторных, но и в немоторных зонах мозга, ответственных за когнитивные и речевые функции. Это подтверждает гипотезу о том, что БАС является мультисистемным заболеванием, схожим с фронто-темпоральной дегенерацией (Tavazzi E. и соавт.).

Гистопатологические исследования и МРТ-данные показали, что на ранних стадиях РС возможна аксональная дегенерация без потери миелина. Определяли маркеры нейродегенерации при РРС, ВППРС, БАС и у здоровых лиц в крови и ЦСЖ. Специфическими маркерами потери аксонов являются тяжелые цепи фосфорилированных нейрофиламентов. Уровень нейрофиламентов в ЦСЖ выше при РРС и БАС, чем в контроле, при этом различия между РС и БАС обнаружено не было. По мнению авторов, нейродегенерация при РС является не прямым следствием демиелинизации, а отдельным патологическим процессом (Vorobyeva A. и соавт.).

Предположено, что в патогенезе РС может играть

роль тканевый активатор плазминогена (ТАП), который продуцируется эндотелиальными клетками, нейронами и глиальными клетками. В мозге больных РС его активация коррелирует с прогрессированием заболевания. ТАП может играть роль в глутаматопосредованной травме ОДЦ и нейрональной смерти. Кроме того, нарушение фибринолиза, обусловленное ТАП, может приводить к аксональному повреждению (Mastre R. и соавт.).

Исследование зрительных вызванных потенциалов является высокочувствительным методом в подострой фазе оптического неврита (в течение 3 мес), выявляя изменения как в пораженном глазу, так и в здоровом. После 3 мес, так как развивается ретроградная дегенерация нейрональных волокон сетчатки, более чувствительным методом является ОКТ. Однако и на этой стадии лучше проводить оба эти исследования (Di Maggio G. и соавт.).

Появление высокопольной МРТ открывает новые возможности в изучении патогенеза РС, позволяя лучше визуализировать серое вещество, и в его дифференциальной диагностике. МРТ с мощностью 7Т дифференцирует очаги РС от сосудистых очагов, выявляя их периваскулярное/перивенулярное расположение, характерное для РС. Кроме того, возможна визуализация очагов накопления железа (Wattjes M.).

Когнитивные нарушения наиболее выражены при прогрессирующих формах РС, но они могут быть и на ранней стадии РРС, при КИС и даже при радиологически изолированном синдроме (РИС) (Isik N. и соавт.). Уже на стадии КИС когнитивные нарушения выявляются у 20–30% больных (Uher T. и соавт.). При РРС они обнаруживаются в 32% наблюдений, а при прогрессирующих формах — в 56%. При всех типах течения РС когнитивная дисфункция со временем нарастает (Portaccio E. и соавт.).

Методом диффузионно-взвешенной МРТ показано, что ответственными за когнитивные нарушения при РС являются микроструктурные диффузные изменения серого и «нормально выглядящего» белого вещества, возможно, являющиеся следствием трансинаптической и валлеровской дегенерации (Preziosa P. и соавт.). Кроме того, к развитию когнитивной дисфункции приводит гипоперфузия коры головного мозга (Debernard L. и соавт.).

Методом фМРТ показано, что снижение функциональной активности в мозжечке ассоциировано с выраженными когнитивными нарушениями (Brochet V. и соавт.).

Редким вариантом РС является его «корковый» или «церебральный» тип. Он характеризуется выраженными прогрессирующими когнитивными нарушениями, очаговыми корковыми синдромами (афазия, апраксия), эпилептическими припадками и психическими нарушениями при относительной сохранности двигательных функций и чувствительности. По сравнению с обычным РС при корковом его варианте при МРТ выявляется большая атрофия серого вещества в лобно-теменно-височных областях и в цингуле. В белом веществе атрофия больше выражена в ножках мозга и в нижнем продольном пучке (Parasi L. и соавт.).

Предложено выделение когнитивного варианта РС с быстрым, более грубым и распространенным нарушением когнитивных функций, чем это обычно бывает при РС, а также с наличием типично «коркового» когнитивного дефицита (Grew T. и соавт.). Представлены 4 пациента с РС (2 мужчины и 2 женщины), у которых болезнь дебютировала когнитивными нарушениями. У 3 пациентов был поставлен диагноз ППРС и у 1 — РРС. Следует отметить, что во всех этих случаях заболевание началось после 40 лет. Наиболее выраженной была лобная дисфункция. С самого начала болезни на МРТ выявляли выраженную атрофию коры, ствола мозга и мозжечка. Таким образом, в случае наличия прогрессирующих когнитивных нарушений необходимо иметь в виду и РС (Calabrese M. и соавт.). Однако РС может сочетаться с болезнью Альцгеймера (БА). Представлены 3 случая РС с выраженной прогрессирующей корковой деменцией, у которых при ПЭТ и в ЦСЖ были обнаружены маркеры БА — амилоид-бета-1-42 и фосфорилированный тау-протеин (Flanagan E., Keegan B.).

При РС физический и когнитивный дефицит определяется не только структурным повреждением ЦНС, но также функциональным нарушением связи между нейрональными сетями. фМРТ выявляет его, начиная уже с КИС, когда оно является компенсаторным механизмом. При дРС изменения, выявляемые при фМРТ, коррелируют с числом очагов в T2 и степенью инвалидизации. Продемонстрирована роль этого метода в мониторинге когнитивной реабилитации (Росса М.).

Алекситимия наблюдается у 50% больных с РС. Предполагается, что в ее основе лежат атрофия мозолистого тела, а также очаги демиелинизации, локализующиеся в нем и перивентрикулярно. Это приводит к дефициту межполушарного взаимодействия. Замечено, что у пациентов с КИС и наличием алекситимии больше выражены утомляемость, депрессия и тревога (Jougleux C. и соавт.). Депрессия и утомляемость отмечаются у 50–80% больных РС и часто сочетаются. При подобном сочетании диффузионно-взвешенная МРТ выявляет более выраженные структурные повреждения в лобных и лобно-височных корково-подкорковых путях (Riccitelli G. и соавт.).

Нейропсихиатрические нарушения при РС разнообразны: большая депрессия, субсиндромальная депрессия, биполярные аффективные расстройства, эйфория, псевдобульбарные аффекты, психозы и изменения личности. Частота большой депрессии при РС значительно выше, чем в популяции и при большинстве других неврологических заболеваний. Депрессия значительно влияет на качество жизни, усиливает когнитивные нарушения и является основной причиной суицидов при РС. Наличие депрессии связывают с увеличением объема очагов, атрофией мозга и изменениями в медиальной префронтальной, передней и медиальной височной зонах, что выявляется с помощью диффузионно-взвешенной МРТ. Антихолинергический эффект многих антидепрес-

сантов ограничивает их применение при РС, тогда как когнитивная поведенческая терапия во многих случаях является эффективной.

Псевдобульбарный синдром встречается у 10% пациентов с РС. При этом на МРТ выявляются изменения в теменной, орбитофронтальной областях, мозжечке и в стволе. Для коррекции псевдобульбарного синдрома применяют низкие дозы трициклических антидепрессантов, СИОЗС и препараты леводопы.

Биполярные нарушения при РС встречаются в 2 раза чаще, чем в популяции. Для их лечения предлагаются карбонат лития и бензодиазепины. У молодых пациентов с РС иногда встречаются шизоподобные психозы (Feinstein A.).

Тревога также достаточно часто обнаруживается у пациентов с РС и встречается у 36–41% больных, тогда как в популяции ее частота не превышает 25%. Тревога часто сочетается с депрессией (Beier M. и соавт., Hoang H.).

По-прежнему нет однозначных данных о патофизиологических механизмах утомляемости. У пациентов с утомляемостью показаны снижение кровотока в базальных ганглиях, их атрофия и снижение метаболизма глюкозы в них. фМРТ выявляет нарушения функциональных связей хвостатого ядра, подушки и бледного шара с медиальной префронтальной корой (Finke C. и соавт.).

От 29 до 86% пациентов с РС испытывают те или иные болевые ощущения. Из 1253 опрошенных больных 458 отметили хотя бы один болевой симптом: в 173 случаях это была ноцицептивная боль и в 284 — нейропатическая: тригеминальная боль, синдром Лермитта, нейропатическая боль в ногах (Solaro C. и соавт.).

Автономным расстройствам при РС уделяется мало внимания. Однако уже при КИС у 80% больных выявляется ортостатическая недостаточность: в 33% наблюдений ортостатическая гипотензия, в 25% вазовагальные синкопы, в 23% постуральная ортостатическая тахикардия. Эти изменения обнаруживались вне зависимости от клинической картины КИС: преобладание церебральных или спинальных симптомов, монофокальный КИС в виде оптического неврита или мультифокальный КИС (Adamec I. и соавт.).

Нарушение глотания при РС долгое время недооценивалось. Между тем у 24–43% пациентов с РС имеется дисфагия, а при балле EDSS 8–9 она встречается в 65% случаев. Для выявления этого симптома существует специальный опросник, валидизированный в 2008 г. (Villain M. и соавт.).

В литературе описаны 9 случаев обострений РС с нейрогенным отеком легких (НОЛ), некоторые из которых оказались фатальными. НОЛ — плохо понимаемый феномен, очевидно связанный с локализацией очага в nucleus tractus solitaries. Представлен случай НОЛ в качестве дебюта РС, за которым после такого жизнеугрожающего начала болезни следовали 19 лет доброкачественного течения на фоне применения авонекса (Zhovtis L. и соавт.).

Несколько сообщений было посвящено РС у детей. В 3—5% наблюдений РС начинается в детстве. Сравнивали данные МРТ у взрослых пациентов с началом в детском возрасте (т. е. с большей продолжительностью заболевания) с данными пациентов такого же возраста с обычным дебютом. Оказалось, что площадь очагов в T2-, T1-взвешенных изображениях и интракорткальных очагов существенно не различалась. Предполагается, что это отражает большую способность к восстановлению ткани при начале РС в детском возрасте (Robi F. и соавт.). В другом исследовании также показано, что у детей меньше выражена гипоинтенсивность очагов в T1-взвешенных изображениях, что может отражать большие репаративные возможности, чем у взрослых (Ghabemi R. и соавт.).

Приведен анализ клинических данных 152 детей с РС, наблюдавшихся в Санкт-Петербурге. Отмечено, что дети достигают тяжелой степени инвалидизации (6 баллов по шкале EDSS) раньше, чем в случае начала болезни во взрослом возрасте — к 30 годам. В 30% случаев 2-я атака развивается у них в течение года, а в 62% — в течение 5 лет. В 75% наблюдений детский РС дебютирует монофокальной симптоматикой — наиболее часто оптическим невритом или чувствительными нарушениями (Evdoshenko E. и соавт.). У подавляющего большинства детей встречаются утомляемость и депрессия (Grover S. и соавт.).

Примерно в одной трети случаев у детей с первым демиелинизирующим эпизодом (КИС) обнаруживаются антитела к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (МОГ). Остается неясным, является ли обнаружение подобных антител предиктором риска развития и тяжести последующих обострений (Nasohen Y. и соавт.).

Продолжается уточнение факторов риска развития дРС. Выявление на этапе КИС олигоклональных антител в ЦСЖ в сочетании с изменениями на МРТ являются независимыми факторами риска перехода в дРС (Kuhle J. и соавт., Martinelli V. и соавт.). ОАТ определяются у 85—95% больных. Некоторые авторы полагают, что при отсутствии ОАТ РС начинается в более раннем возрасте и протекает более доброкачественно (Asar N. и соавт., Sharifova R. и соавт.).

Предиктором перехода в дРС являются также высокий уровень легких нейрофиламентов (Aggabide G. соавт.) и высокий уровень аполипопротеина AI и семафорна 7A в ЦСЖ в дебюте заболевания (Santo E. и соавт.). По мнению других авторов, на этапе КИС наиболее достоверным признаком пере-

хода в дРС является наличие: накопления контраста в очагах; очаги на МРТ и «черные дыры» (Cinaq B. и соавт.).

Предложено выделить миелокорткальный вариант РС, при котором обнаруживают мало очагов в белом веществе головного мозга и значительное повреждение спинного мозга в сочетании с демиелинизацией коры (Hendrickson M. и соавт.).

Патоморфологическими признаками прогрессирующего РС являются потеря ОДЦ, демиелинизация и аксональное/нейрональное повреждение, связанные не с аутоиммунными процессами, а с оксидативным стрессом и перекисным окислением липидов. Это подтверждается значительным увеличением продуктов перекисного окисления липидов в мозге, плазме и ЦСЖ при прогрессирующих формах РС. На невоспалительной купризонной модели РС показано влияние этих процессов на потерю ОДЦ (Clagner T. и соавт.). При прогрессирующем РС хроническое воспаление приводит к повреждению серого вещества, но механизмы, связывающие воспаление и эксайтотоксичную нейродегенерацию, неясны. В ЦСЖ при прогрессирующем РС обнаруживается большее содержание провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$ , чем при РРС, а в исследованиях *in vitro* показано, что ФНО $\alpha$  вызывает эксайтотоксическую гибель нейронов (Robi S. и соавт.).

Время до перехода РРС в ВПРС больше при более раннем начале заболевания. Прогрессирование при ВПРС и ППРС начинается в сходном возрасте и не зависит от наличия предыдущих атак. Это определяет РС как единое заболевание, где прогрессирование зависит главным образом от возраста (Scalfari A. и соавт.).

Определение вторичного прогрессирования врачами происходит на 4—7 лет позже, чем это случается на самом деле (Spelman T. и соавт.). Нарастание инвалидизации при прогрессировании РС значительно медленнее происходит при ППРС, чем при ВПРС. Большинство обострений в прогрессирующей фазе ВПРС встречается в первые 5 лет (92%) и до возраста 55 лет (95%) (M. Soldan).

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что избыток железа ведет к продукции нейротоксичных свободных радикалов. У пациентов с прогрессирующими формами РС уровень ферритина в крови выше, чем при РРС. При определении в плазме больных уровня ферритина и биомаркеров оксидативного стресса показано, что гиперферритинемия коррелирует с инвалидизацией и может быть маркером прогрессирования РС (Oliveira S. соавт.).