

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-29

УДК: 616.8

НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЯ ТА КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

Співак Я. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: spivyar@gmail.com

Статтю отримано 15 травня 2024 р.; прийнято до друку 19 червня 2024 р.

Анотація. При лікуванні розсіяного склерозу у більшості випадків не беруть до уваги стан когніції, яка завжди супроводжує пацієнта у вигляді когнітивних розладів різного ступеня важкості. На сьогодні відсутня налагоджена система комплексного обстеження пацієнтів з множинним склерозом, яка б включала, окрім курації класичних синдромів, ще й діагностику та лікування когнітивних розладів. Мета - провести огляд наукових джерел щодо розсіяного склерозу, проаналізувати останні дані щодо особливостей когнітивної дисфункції та нейродегенерації у пацієнтів із розсіяним склерозом. Із баз даних PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of science, Scopus було обрано та розглянуто 50 джерел, що відповідали умовам запиту: найновіші публікації (за останні 5 років) або публікації за цією проблематикою незалежно від давності. На сьогодні відомо, що значний вплив на якість життя пацієнтів із розсіяним склерозом мають когнітивні розлади як наслідок нейродегенерації. Це породжує значний науковий інтерес, оскільки їх наявність може спричинити затримку діагностики, змінити прогресування неврологічного дефіциту, знизити фізичну діяльність та посилити вираженість симптомів основного захворювання. Під когнітивною функцією розуміють найбільш складні механізми, за допомогою яких виконується процес раціонального пізнання навколишнього середовища та взаємодія з ним. Для оцінки стану когнітивних функцій можуть бути корисні як серії когнітивних тестів на розсіяний склероз, так і оцінка атрофії сірої речовини при МРТ-дослідженні. Отже, аналіз літератури показав, що питання впливу нейродегенерації та когнітивної дисфункції на перебіг множинного склерозу є актуальним та потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивна дисфункція, нейродегенерація, біла речовина, сіра речовина, кора головного мозку.

Вступ

Множинний (розсіяний) склероз належить до групи хронічних прогресуючих демієлінізуючих захворювань із переважним ураження ЦНС. Хворіють переважно молоді люди віком до 30 років. В Україні захворюваність складає 60 на 100 тис. населення [21]. Поширеність у різних регіонах країни неоднакова, більша у західно-північних регіонах.

У більшості випадків при лікуванні не беруть до уваги стан когніції, яка завжди супроводжує пацієнта у вигляді когнітивних розладів різного ступеня важкості [4]. На сьогодні відсутня налагоджена система комплексного обстеження пацієнтів з множинним склерозом, яка б включала, окрім курації класичних синдромів, ще й діагностику та лікування когнітивних розладів. Немає затвердженого протоколу надання медичної допомоги хворим на множинний (розсіяний) склероз, проте ведеться його розробка (Наказ МОЗ України від 12.05.2016 № 437 "Про затвердження персонального складу мультидисциплінарних робочих груп з розробки уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги на засадах доказової медицини").

Зараз множинний склероз є хронічним інвалідизуючим і невилковним захворюванням. Хворі потребують своєчасної ранньої діагностики та комплексного підходу в лікуванні: навчання пацієнтів, ведення здорового способу життя, коректної фармакотерапії, реабілітаційних заходів.

Останні дослідження та клінічні рекомендації дають нове тлумачення етіопатогенезу множинного склерозу, а саме - автоімунне нейродегенеративне захворювання. Тобто, окрім запального компоненту і, як наслідок вогнищевої неврологічної симптоматики, коли пошкоджується біла речовина головного мозку, наявна нейродегенерація, за якої первинно уражується сіра речовина, що призводить до когнітивної дисфункції від легких до виражених когнітивних розладів [1]. Це в свою чергу призводить до зниження комплаєнсу пацієнта та якості життя.

Матеріали та методи

Розсіяний склероз (РС) - це імуніопосередковане хронічне запальне та нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС). РС є основною причиною інвалідності серед молодих людей і, за оцінками, вражає 2,8 мільйона людей у всьому світі [1, 2, 4, 21]. Етіологія РС залишається невідомою, але визначені фактори, пов'язані з ризиком захворювання, що включають географічне розташування, генетичний склад та біологічну стать. Регіони з найвищою поширеністю РС знаходяться в Північній Америці та Європі, вищі широти асоціюються з більшою поширеністю РС [3]. У дослідженнях генетичних асоціацій було виявлено понад 230 алелів ризику, здебільшого пов'язаних із функцією імунної системи (Міжнародний консорціум з генетики

розсіяного склерозу, 2019). Крім того, у жінок розсіяний склероз діагностують у два-три рази частіше, ніж у чоловіків, що свідчить про гормональний внесок у виникнення захворювання [5, 6].

Первинною подією, що призводить до симптоматичної патології, є інфільтрація периферичних імунних клітин, які були спрямовані проти компонентів мієлінової оболонки. Головною ознакою РС є розвиток вогнищевих запальних і демієлінізуючих уражень, що виникають у ділянках білої речовини головного мозку, зорового нерва і спинного мозку, а також можуть зустрічатися внутрішньокоркові та глибокі ураження сірої речовини. Периферичні імунні клітини, переважно Т- і В-лімфоцити та макрофаги, проникають у паренхіму ЦНС, що призводить до формування периваскулярної демієлінізації, субпендимальної/гіальної демієлінізації та нейроаксональної дегенерації [7, 8, 9, 28, 29]. Запальна демієлінізація і порушення відновлення у підсумку призводять до перерізання аксонів, що призводить до постійної нейродегенерації та клінічної інвалідності.

Розрізняють три основні форми перебігу розсіяного склерозу: рецидивуючо-ремітуючий (PPPC), первинно-прогресуючий (ППРС) та вторинно-прогресуючий (ВПРС) розсіяний склероз. У межах кожного клінічного перебігу у пацієнтів може спостерігатися різна активність захворювання, про що свідчить поява або посилення неврологічної дисфункції, поява нових/збільшення Т2-зважених гадолінієво підсилюючих уражень на магнітно-резонансній томографії (МРТ), що вказує на активність захворювання [10]. Діагнозу РС може передувати симптоматична запальна подія тривалістю не менше 24 год, відома як клінічно ізольований синдром (КІС). Виявлення додаткових уражень у різних ділянках (юкстакортикальних/кортикальних, перивентрикулярних та інфратенторіальних відділах головного і спинного мозку) або встановлення дисемінації в часі (за допомогою маркерів спинномозкової рідини, які розглядаються нижче, або наявності уражень, що підсилюють і не підсилюють МРТ з гадолінієм) дозволить встановити діагноз РС [11, 12]. РРМС зазвичай включає періоди клінічних рецидивів, що збігаються з появою запальних уражень з варіабельним одужанням. СГМС описує пацієнтів, які спочатку мали рецидивуючий перебіг, але згодом накопичили інвалідність. Як первинний, так і вторинно-прогресуючий перебіг РС демонструє наростаючу клінічну інвалідизацію з рідшою запальною активністю [13]. Ці перебіги захворювання корисні для відбору когорт для клінічних досліджень, які можуть бути збагачені активністю захворювання/клінічними рецидивами (RRMS) або поступовим накопиченням інвалідності (дослідження прогресуючого РС), а також для регуляторних органів (наприклад, Управління з контролю за продуктами і ліками та Європейське агентство з лікарських засобів) при визначенні показань до модифікуючої терапії захворювання (DMT).

Згідно з переглянутими у 2017 році критеріями

McDonald, РС діагностується за наявністю Т2-зважених гіперінтенсивних уражень, поширених у просторі та часі, які можуть включати наявність ОКБ у спинномозковій рідині [14, 15, 16]. Пацієнти з РС можуть відчувати цілу низку симптомів і фенотипів із запальною активністю захворювання чи без неї при різних клінічних варіантах перебігу. Найпоширенішим перебігом захворювання є РРРС, на який припадає майже 85% усіх випадків [17, 18, 19, 20, 21]. Він характеризується періодами клінічної недієздатності, часто супроводжується активним запаленням ЦНС, за яким слідує варіабельне одужання [22, 23, 24]. Широкий спектр симптомів включає руховий дефіцит, втому, біль і порушення зору. Хоча клінічно пацієнт може перебувати в ремісії, активність захворювання на МРТ очевидна, що свідчить про те, що ураження, які сприяють вторинній нейродегенерації, відбуваються під час рецидивуючо-ремітуючої фази розсіяного склерозу. Це також узгоджується з атрофією головного мозку, що виникає на ранній стадії захворювання, яка може погіршуватися із запальною активністю чи без неї на всіх стадіях захворювання. У деяких пацієнтів, які спочатку мали рецидивуючий перебіг, згодом може розвинути поступова інвалідизація, що погіршується з часом (ППІ). У дослідженнях, що відзначають високу частку пацієнтів з РРМС, у яких згодом розвивається ПЗІ, діагноз РС було поставлено в епоху низької ефективності ПТЗТ. Прогнозується, що раннє застосування високоефективних ПМТ (тобто таких, що ефективніше знижують частоту рецидивів) запобігає накопиченню уражень, подальшій нейродегенерації, а також відтерміновує час до розвитку СГМС і пом'якшує темпи клінічного погіршення [25, 26, 30]. Менша частка (~15%) людей з РС мають ПГМС з поступово зростаючою інвалідизацією від початку захворювання. Як СГМС, так і ПГМС можуть включати запальну активність, що вимагає рутинного клінічного та періодичного МРТ-нагляду [27, 30, 35]. Хоча запальні явища, що спостерігаються за допомогою МРТ, є важливими для діагностики РС та моніторингу активності захворювання, існує клініко-рентгенологічний парадокс, який полягає в помірній кореляції інвалідизації з глобальним тягарем Т2-ураження при прогресуючому РС [1, 35]. Можливі механізми включають "критичні" ураження, що впливають на клінічно виражені шляхи (наприклад, кортикоспінальні) у стовбурі головного та спинного мозку, що впливають на ампутацію, та вторинні нейродегенеративні зміни (наприклад, нейроаксональні втрати та мітохондріальна дисфункція), що виникають як наслідок попередніх уражень.

Результати

Розсіяний склероз та нейродегенерація. Оскільки пацієнти відчують запалення і нейродегенерацію протягом усього перебігу хвороби, ці позначення адекватно відображають гетерогенність і складність патології РС. Затверджені на сьогодні ПМТ мають насамперед імуномодулюючу дію, послаблюючи проліферацію імун-

них клітин або їх екстравазацію в ЦНС, що знижує частоту і тяжкість запальних рецидивів та покращує якість життя. Небагато фармакологічних засобів довели свою ефективність для лікування прогресуючого захворювання [17, 18]. Дослідження, що вивчають нейродегенерацію при РС, спрямовані на з'ясування маркерів нейродегенерації, механізмів, що лежать в основі прогресуючого погіршення стану, та потенційних методів сприяння ремієлінізації та репарації. Запальні ураження можуть викликати вторинну нейродегенерацію, що характеризується втратою аксонів і нейронів. Більший об'єм Т2-ураження асоціюється з атрофією глибокої сірої речовини (наприклад, таламуса), а накопичення уражень спинного мозку - з атрофією верхніх відділів шийного мозку, що є предикторами погіршення клінічної інвалідизації [23, 24, 25, 26, 27]. Дані, отримані з посмертних тканин РС та на тваринних моделях, запропонували кілька механізмів нейродегенерації, включаючи хронічне запальне середовище, мітохондріальну дисфункцію та порушення здатності до ремієлінізації. Ступінь, до якого ці процеси відбуваються протягом усього перебігу захворювання, і рушійні механізми варіабельності одужання після запальних рецидивів у пацієнтів залишаються незрозумілими. У цьому огляді ми обговоримо деякі нейропатологічні характеристики РС, висвітливо переважні ознаки, які свідчать про прогресування захворювання, а також успіхи, досягнуті як при РС, так і на тваринних моделях захворювання, щоб зрозуміти й покращити нейродегенерацію та нейропротекцію. Однією з характерних ознак РС сьогодні залишається наявність вогнищевих демієлінізуючих уражень, які можна виявити в головному, зоровому та спинному мозку [30, 31, 32, 33]. Поєднання методів МРТ та гістопатологічного дослідження біоптатів і посмертних тканин дозволило виділити декілька підтипів захворювання, класифікацій ураження та нейродегенеративних ознак, які були використані для визначення та прогнозування клінічного перебігу і прогнозу РС. У пацієнта, який пережив типову демієлінізуючу подію, МРТ ефективна для виявлення поширення уражень у просторі та часі [34, 36]. Оскільки Т2-гіперінтенсивні ураження головного мозку з'являються і при інших станах, це може сприяти помилковій діагностиці [10, 37, 38]. Додаткові біомаркери були використані та запропоновані для покращення підтвердження клінічно визначеного РС.

Ознака центральної вени (ОЦВ) була запропонована для того, щоб відрізнити ураження РС від МРТ-мімікрії, таких як мікросудинні захворювання та мігрень, шляхом ідентифікації кровоносної судини в центрі гіперінтенсивного ураження Т2 [39]. У кількох дослідженнях оцінювали частоту, чутливість і специфічність CVS у розрізненні уражень, пов'язаних і не пов'язаних з РС, на різних МРТ-послідовностях, які виявляють неоднорідності поля, включаючи Т2-зважену, зважену на чутливість і фазову візуалізацію [40]. Хоча конкретний відсоток уражень, що містять СХВ, залежить від ділянки моз-

ку, вони зустрічаються значно частіше, ніж інші неврологічні або цереброваскулярні патології [40]. У всіх цих дослідженнях специфічність ССВ для РС становила приблизно 80% або вище, що спонукає до проведення досліджень, спрямованих на визначення узгодженості ССВ при РС у великій багатоцентровій популяції [7]. Смуги олігоклональних імуноглобулінів (ОІГ) у спинномозковій рідині (СМР) включені до останнього перегляду критеріїв МакДональда для допомоги в діагностиці РС шляхом виявлення активації В-клітин [7, 8]. Унікальні ОКБ, присутні в СМР і відсутні в сироватці крові (обидва отримані від пацієнта в один день), свідчать про інтра-текальну продукцію імуноглобулінів, спрямованих проти всюдисущих внутрішньоклітинних антигенів у клітинному смітті, що підтверджує наявність запалення ЦНС. Пацієнти з діагнозом CIS, які мають ОЦВ, мають більший ризик "конверсії" в розсіяний склероз [50]. ОЦВ не є специфічними для розсіяного склерозу, оскільки вони можуть бути виявлені при більш ніж 30 країнах [1, 24] але в цілому мають прогностичну цінність у поєднанні з МРТ, коли анамнез та обстеження ускладнюють встановлення діагнозу розсіяного склерозу. Отже, ці смуги можуть також уточнити клінічно визначений РС, коли тільки МРТ не може встановити діагноз.

Після встановлення діагнозу розсіяного склерозу існує критична потреба у моніторингу нової активності захворювання та оцінці відповіді на лікування. Послідовності МРТ, що відображають Т2-зважене, ослаблене рідиною відновлення інверсії (FLAIR) та Т1-зважене з гадолінієвим підсиленням або без нього, використовуються як для діагностики РС, так і для моніторингу ознак активності захворювання [1]. Зокрема, підвищення вмісту гадолінію свідчить про руйнування гематоенцефалічного бар'єру і корелює із запаленням [4]. Послідовність FLAIR пригнічує сигнал від спинномозкової рідини, який є гіперінтенсивним при Т2-зваженому зображенні, що дозволяє краще виявляти перивентрикулярні ураження [41, 42]. Кількість та об'єм Т2-уражень також є практичними показниками ефективності лікування в клінічних дослідженнях [43]. Оскільки патологія РС є гетерогенною, а МРТ не завжди може зафіксувати чітку специфічну для захворювання активність, були запропоновані додаткові методи виявлення запальної активності на додаток до МРТ, щоб допомогти в моніторингу клінічних змін. Хемоатрактант В-клітин CXCL13 у спинномозковій рідині асоціюється з переходом від CIS до дефінітивного РС [40]. Крім того, рівні цієї молекули в сироватці крові та спинномозковій рідині пов'язані з активністю захворювання, кількістю рецидивів та оцінкою за розширеною шкалою інвалідності (EDSS), що свідчить про її потенціал як маркера запальних загострень при РС [43]. Легкий ланцюг нейрофіламентів (NfL) у сироватці крові (sNfL) або спинномозковій рідині також вказує на пошкодження нейронів або аксонів, оскільки нейрофіламенти є важливими каркасними білками цитоскелету аксона, які втрачаються під час пошкод-

ження [40]. Хоча sNfL та CSF NfL не є специфічними для РС (і тому не використовуються для цілей діагностики), було показано, що вони підвищені протягом усього перебігу захворювання і пов'язані з показниками за шкалою EDSS [40, 41]. sNfL, зокрема, є менш інвазивним для дослідження, ніж СМР, і корелює з активністю ураження, рецидивами та пошкодженням аксонів [40]. На рівень sNfL впливає активність захворювання, що ускладнює його використання як предиктора переходу від рецидивуючого до прогресуючого перебігу захворювання [40]. Незважаючи на це, передбачається, що sNfL має прогностичну цінність для прогнозу захворювання та відповіді на лікування [43]. Окрім точної діагностики і лікування запальної активності при РС, існує потреба в маркерах, які можуть прогнозувати та виявляти прогресуюче погіршення стану, постійну інвалідність, спричинену нейродегенерацією. Кількісна оцінка атрофії ЦНС за допомогою МРТ є одним з таких показників.

Нейродегенерація в різних ділянках сірої та білої речовини виникає на ранніх стадіях перебігу РС і пов'язана з когнітивною дисфункцією та загальним погіршенням клінічної інвалідизації [44, 45, 46]. Витончення кори та глибока атрофія сірої речовини в таких структурах, як хвостатий мозок, путамен, таламус, гіпокамп, є одними з найбільш ранніх предикторів прогресування захворювання і можуть бути виявлені навіть під час CIS [47]. Атрофія таламуса, що спостерігається за допомогою МРТ, виникає на ранніх стадіях захворювання і є одним з найсильніших корелятивів прогресування хвороби [48]. Атрофія шийного відділу спинного мозку також є важливим показником прогресування захворювання, прогнозуючи перехід у СХСШ навіть за відсутності клінічних рецидивів або іншої активності захворювання [49]. Крім того, велике ретроспективне дослідження Genova та ін. (2019) показало, що T2-ураження, заміщені ЦСВ (так звані "атрофовані об'єми T2-ураження"), збільшують ймовірність переходу в СПМС. Тому ці показники нейродегенерації та прогресування захворювання можуть дати важливу інформацію для клінічних втручань та майбутніх методів лікування прогресуючого захворювання. Зорова система також слугує неінвазивним індикатором нейродегенерації при РС. Оптична когерентна томографія (ОКТ) сітківки вимірює структурну цілісність і товщину окремих клітинних шарів сітківки [45, 46]. Витончення сітківки корелює з клінічною інвалідністю та атрофією мозку при РС незалежно від неврити зорового нерва [15], що свідчить про корисність цього показника для оцінки нейродегенерації. Більша швидкість дегенерації внутрішнього та зовнішнього ядерних шарів у пацієнтів з прогресуючим РС незалежно від віку [48], а також зв'язок з клінічною інвалідністю [49] додатково підтримують вивчення візуального шляху для розпізнавання нейродегенеративних змін на ранніх стадіях перебігу РС. Вимірювання функції нейронів також дозволило оцінити ступінь демієлінізації при РС. Зорові викликані потенціали (ЗВП) вимірюють реакцію нейронів на зоровий стимул [50]. При

РС демієлінізація в зоровій системі, включаючи зоровий нерв, зорову радіацію або латеральне генікулярне ядро таламуса, є поширеним явищем і відображається у вигляді затримки часу відповіді на ЗВП [41, 42]. За допомогою цього показника також можна оцінити відновлення нервової функції [30]. Запізнілі ВЕП асоціюються з вищими показниками за EDSS, що дозволяє припустити, що вони також можуть мати прогностичну цінність щодо погіршення перебігу захворювання [31]. Рівень гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) у сироватці крові підвищений у пацієнтів з прогресуючим перебігом РС і пов'язаний з тривалістю захворювання та клінічною інвалідизацією [40]. Рівні GFAP корелюють з НФЛ, навантаженням ураження та об'ємом мозку як для білої, так і для сірої речовини при прогресуючому РС, що дозволяє припустити, що GFAP може бути індикатором прогресування захворювання [50]. Слід зазначити, що сила кореляції між GFAP та прогресуванням захворювання не встановлена, оскільки попередні дослідження вказують на слабкий або помірний зв'язок між сироватковим GFAP та збільшенням інвалідизації [1, 10, 24].

МРТ залишається стандартом діагностики та моніторингу запальної активності та нейродегенерації при РС [28]. Хоча EDSS та частота рецидивів часто є первинними показниками результату в клінічних дослідженнях, докази активності захворювання за допомогою МРТ також є первинним або вторинним показником результату для визначення ефективності фармакологічної терапії [32, 33, 34, 35]. Кожен показник результату має свої обмеження, але ці дослідження припускають, що визначення клінічно вираженого РС і виявлення нейродегенеративних змін може відбуватися точніше і швидше в поєднанні з біомаркерами сироватки крові і спинномозкової рідини, що в свою чергу може поліпшити загальну якість лікування.

Патологія перебігу розсіяного склерозу. РС діагностується після доклінічної фази невідомого періоду часу, коли запальна активність може мати місце, але не досягає клінічного порогу. Виявлені за допомогою МРТ запальні ураження, що викликають клінічні симптоми, які з часом зникають, сприяють рецидивуючо-ремітуючому перебігу захворювання. Однак, незважаючи на ремісію клінічних симптомів, субклінічна запальна активність, що виявляється на МРТ, все ще може мати місце і сприяє накопиченню тягаря захворювання та втраті об'єму головного мозку (коричнева лінія та червоний пунктир відповідно). Зрештою, хвороба може досягти вторинного прогресуючого перебігу, який характеризується збільшенням інвалідизації та атрофією мозку, незважаючи на меншу кількість запальних явищ. Ця фаза захворювання є важливою сферою досліджень, оскільки фізіологічні механізми ремієлінізації та відновлення аксонів не можуть подолати пошкодження, які в підсумку призводять до прогресування хвороби при РС.

Добре відомо, що ураження при РС мають різні фенотипи, які значною мірою залежать від стану імунної

клітинної інфільтрації, гліальної активації та демієлінізації [1, 5]. Ці запальні характеристики також пов'язані з втраченою аксонів [2] і були використані для класифікації моделей ураження як активних, хронічно активних або хронічно неактивних [5].

Активні ураження характеризуються гіперклітинністю, містять великі інфільтрати макрофагів, Т- і В- клітин, часто в периваскулярних манжетах і в центрі демієлінізованих ділянок [1]. Макрофаги та мікроглія містять поглинені фрагменти мінорних та основних білків мієліну, таких як мієлін-асоційований глікопротеїн (MAG) та протеліпопротеїн (PLP) відповідно. Ця демієлінізуюча активність і характер запалення при активних або ранніх демієлінізуючих ураженнях можуть бути додатково розділені на чотири патерни. Було показано, що ураження I і II типів досить схожі між собою, запалення характеризується переважно Т-клітинними і макрофагальними інфільтратами. Зокрема, при ураженнях II типу, які найчастіше зустрічались, спостерігалось значне відкладення імуноглобулінів (Ig) і комплементу в ділянках деградації мієліну, чого не спостерігалось при ураженнях I типу [5, 10, 37].

Демієлінізовані ділянки зосереджені біля вен і венул, що підкреслює роль інфільтрованих імунних клітин через проникний гематоенцефалічний бар'єр у патології ураження [1]. Ураження III типу, навпаки, позбавлені відкладення Ig і комплементу, хоча все ще мають запальну активність, що характеризується Т-клітинною і макрофагальною інфільтрацією з мікрогліальною активацією. Межі ураження III типу нечітко окреслені, навколо запалених судин у демієлінізованій ділянці зберігаються обідки мієліну, є ознаки деградації та апоптозу олігодендроцитів. Нарешті, рідкісні ураження IV типу, подібні до III типу, містять Т-лімфоцити та макрофаги і не мають відкладень Ig або комплементу.

Демієлінізовані ділянки пов'язані з відмиранням олігодендроцитів, про що свідчать маркери фрагментації ДНК, але морфологічні ознаки апоптозу, які спостерігались в ураженнях III типу, відсутні. Ці гетерогенні активні ураження зустрічаються переважно при РРРС і на ранніх стадіях захворювання, хоча деякі з них також виявляються при прогресуючих формах РС. Чотири патерни активних уражень підкреслюють різні гістопатологічні зміни, які відбуваються при РС, що спостерігаються в тканині мозку після смерті. Ці активні ураження зустрічаються при всіх формах захворювання (за винятком рідкісного патерну IV, який був виявлений лише при хронічному перебігу хвороби [1, 5, 25].

Хронічні активні ураження характеризуються гіпоцелюлярними демієлінізованими центрами, що містять реактивні астроцити та гіперклітинні обідки [1, 5], підгрупа яких містить багату залізом активовану мікроглію та макрофаги. На МРТ деякі ураження можуть містити парамагнітний обідок, який асоціюється з повільним розширенням ураження, що також називають "тлінням". Мікроглія/макрофаги по краях хронічних активних вогнищ

у посмертній тканині містять продукти деградації мієліну, тоді як тліючі вогнища, як правило, мають меншу демієлінізуючу активність [2, 50]. Тліючі ураження також частіше спостерігаються при прогресуючому перебігу РС і тому можуть свідчити про сповільнену демієлінізацію зі збільшенням аксональної та нейрональної дегенерації [40]. Запальний обідок хронічних активних уражень був оцінений на предмет клітинних взаємодій, які можуть сприяти нейродегенерації. За допомогою секвенування одноядерної РНК з посмертного мозку хворих на РС виявили, що активована мікроглія та астроцити, пов'язані з хронічними активними ураженнями, мають нейродегенеративні транскрипційні профілі. Зокрема, компонент активації комплементу C1q був ідентифікований у зонах активної демієлінізації, а його транскрипт виявився підвищеним в активованих астроцитах і мікроглії, пов'язаних з краями хронічних активних уражень. Ці дослідження допомагають зрозуміти, як може відбуватися нейродегенерація в ураженнях із запальною активністю.

Патологія ураження білої та сірої речовини при розсіяному склерозі. Ознаки ураження кори головного мозку спостерігаються як при рецидивуючих, так і при прогресуючих формах РС, причому ураження в корі головного мозку чи в юкстакортикальних ділянках становлять приблизно 20-25% усіх уражень і виявляються в 90% випадків РС за даними посмертного аналізу. Залежно від локалізації в головному мозку визначено сім типів ураження кори [1], які спрощено до трьох основних категорій [42]. Тип I (лейкострикулярні або юкстакортикальні) є найпоширенішим типом ураження кори головного мозку, вони починаються в підкірковій білій речовині, але поширюються в кору і залишаються нижче поверхні мозку. Тип II (інтракортікальні) ураження знаходяться в межах кори і не поширюються на поверхню кори або підкіркову білу речовину. Ці ураження зазвичай є периваскулярними [47]. Тип III ураження характеризується обширною субпікальною демієлінізацією у вигляді стрічок, що перетинають кілька звивин, або клинів, що починаються на поверхні мозку. Доведено, що цей тип ураження є специфічним для РС порівняно з іншими демієлінізуючими захворюваннями [25, 31, 50]. Юкстакортикальні та інтракортікальні ураження є периваскулярними й опосередковані інфільтрацією периферичних імунних клітин, тоді як субпікальні ураження, ймовірно, є результатом демієлінізації під впливом ще не ідентифікованого фактора ЦСР [47]. Четвертий тип ураження кори також був класифікований з обширною демієлінізацією по всій корі, але без поширення на субпікальну білу речовину. Хоча цей тип демієлінізації кори зустрічається не так часто, він підкреслює ступінь, до якого може бути уражена кора головного мозку без суттєвих ознак активності захворювання в субпікальній білій речовині. Крім того, посмертний аналіз підгрупи хворих на РС був класифікований як мієлострикулярний РС. Ця підгрупа визначається як така, що демонструє демієлінізовані ураження в корі та спинному мозку без значної демієлінізації в підкірковій білій речовині, незважаю-

чи на підкіркову T2-гіперінтенсивність МРТ [1, 10, 15]. Характеристика патології сірої речовини при РС дала уявлення про багатофакторні запальні та дегенеративні процеси, які сприяють клінічній інвалідазації.

Ураження кори відрізняються від ураження білої речовини, оскільки зазвичай мають менше інфільтруючих та резидентних імунних клітин, а також неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр [25, 26]. Демієлінізовані ділянки кори демонструють перерізані нейрити та апоптозні нейрони, які корелюють із запальною активністю [40], а більший тягар ураження кори асоціюється з когнітивними порушеннями та прогресуванням клінічної інвалідазації при РС [1, 25]. Хоча кортикальні ураження можуть мати меншу кількість інфільтруючих імунних клітин, ектопічні В-клітинні фолікулоподібні структури спостерігаються в мозкових оболонках тканин РС поблизу субпіальних уражень [36]. Це свідчить про патологічну гуморальну відповідь, яка може сприяти патології кори головного мозку. Крім того, хоча запальні інфільтрати можуть бути меншими порівняно з ураженнями білої речовини, аналіз показав, що Т-клітинне запалення, мікрогліальна активація та оксидативний стрес є характерними ознаками ураження кори, які призводять до демієлінізації та втрати аксонів [28]. Перехресні перешкоди між периферичними імунними клітинами та резидентною мікроглією або астроцитами можуть сприяти менінгеальному запаленню та формуванню ураження кори, що призводить до різних типів ураження кори [18].

Застереженням щодо обтяження ураження кори головного мозку як показника прогресування РС є його нечітка ідентифікація за допомогою МРТ. Тому аналіз ураження кори головного мозку проводився переважно посмертно [14, 19]. Вогнищеві ураження з'являються при будь-якому перебігу РС у багатьох глибоких ділянках сірої речовини, таких як гіпоталамус, хвостатий мозок, путамен, мигдалина [41, 45, 49]. Гістопатологія та МРТ таламуса в посмертному мозку хворих на РС підтверджують, що об'єм таламуса краще корелює з пошкодженням у позаталамічних ділянках, ніж з ураженням безпосередньо в таламусі [35]. Це свідчить про те, що атрофія сірої речовини може бути наслідком втрати еферентних та аферентних аксональних шляхів у трактах білої речовини. Оскільки втрата аксонів є основним компонентом накопичення інвалідності при РС, виявлення атрофованих ділянок, що можуть прогнозувати прогресування захворювання, допоможе виявити пацієнтів з РС, які мають більший ризик нейродегенеративних змін.

Відомо, що перерізання аксонів і подальша дегенерація відбуваються в межах демієлінізованих уражень та корелюють з клінічною інвалідацією [14]. Крім того, валлерівська дегенерація на ранніх стадіях захворювання сприяє втраті аксонів після демієлінізації їхніх дистальних аналогів [28, 29, 30].

Поява нових уражень на МРТ може відбуватися навіть під час клінічної ремісії. Ці "субклінічні" ураження свідчать про запалення ЦНС, що триває, незважаючи на частко-

во відновлений або непрогресуючий неврологічний статус. Ураження, розташовані в промовистих місцях, можуть бути меншими за кількістю, але становлять більший ризик інвалідазації та прогресуючого погіршення стану [1]. Моніторинг демієлінізуючих уражень важливий для відстеження активності захворювання, відповіді на лікування та ризику прогресування, але їх варіабельний розвиток та клінічні прояви обмежують їх використання в якості раннього предиктора погіршення перебігу захворювання. Тривале запалення та демієлінізація при РС сприяє втраті аксонів та нейродегенерації, що призводить до атрофії ЦНС. Атрофія таламуса і спинного мозку були визначені як незалежні предиктори більшої клінічної інвалідазації та коротшого часу до прогресування захворювання. Атрофія таламуса та спинного мозку спостерігається при всіх перебігах РС [5], що робить їх корисними як ранні візуалізаційні маркери нейродегенеративних змін. Оцінка атрофії таламуса і спинного мозку також враховує нейродегенерацію, яка може відбуватися незалежно від пошкодження від вогнищевих демієлінізуючих уражень, і фіксує пошкодження від субклінічних уражень, які сприяють прогресуванню захворювання. МРТ-біомаркери атрофії ЦНС на ранніх стадіях захворювання допоможуть визначити прогноз захворювання на індивідуальній основі та підкреслити необхідність нейропротекторної терапії на дуже ранній стадії захворювання.

Протягом усього перебігу РС існує потенціал для погіршення перебігу хвороби без явної активності захворювання у вигляді нових/збільшених вогнищ ураження або клінічних рецидивів. Таке "тихе прогресування" є підступним і може бути пояснене ураженням клінічно виражених ділянок, таких як кортикоспінальний тракт [9], внаслідок вторинної втрати нейроаксонів як наслідок попередньої активності захворювання; активності захворювання, що впливає на ділянки, які рідко візуалізуються (наприклад, спинний мозок) [3]; і обмеженої роздільної здатності зображень або затемнення артефактами. Нейродегенеративні зміни можна візуалізувати за витонченням кори головного мозку, атрофією всього головного мозку та окремих його ділянок (наприклад, таламуса), а також атрофією спинного мозку (наприклад, верхньої частини поперечного перерізу шийного відділу спинного мозку). Як уже згадувалося, атрофія таламуса, виміряна за допомогою МРТ, і втрата нейронів у посмертній тканині також спостерігаються при РС незалежно від вогнищевих уражень [4]. Крім того, було показано, що атрофія таламуса відбувається на ранніх стадіях перебігу РС значно швидше, ніж у здорових осіб, у лонгitudному дослідженні понад 500 осіб з РС показали, що атрофія шийного відділу спинного мозку, зокрема, прогнозує перехід до ССРК, оскільки темпи атрофії спинного мозку були збільшені за 4 роки до переходу від РРРС до ССРК. Крім того, прискорення темпів атрофії спинного мозку на 1% асоціювалося з більш ніж 50% скороченням часу до тихого прогресування і переходу в ССД. Зменшення площі шийного відділу спинного мозку також асоціюється зі

збільшенням інвалідності з часом, незалежно від навантаження на спинний мозок [5]. Слід зазначити, що ураження спинного мозку може також слугувати фактором ризику посилення атрофії ЦНС при прогресуючому РС. Ураження в критичних ділянках кортикоспінального тракту, таких як бічні відділи спинного мозку, пов'язані з прогресуючими руховими порушеннями, що пояснюються кількома або навіть одним ураженням [2, 5]. Разом ці дані підкреслюють, що нейроаксональні втрати в головному і спинному мозку пов'язані з підвищеним ризиком погіршення перебігу захворювання, а атрофія таламуса і спинного мозку може бути корисною візуалізаційною ознакою, яка дозволяє виявити прогресування РС.

Незважаючи на ці досягнення в прогнозуванні прогресування захворювання, для розробки нейропротекторних стратегій необхідно з'ясувати основні механізми, що призводять до нейродегенерації. Моделі демієлінізуючого захворювання на тваринах дали корисне розуміння взаємозв'язку між демієлінізацією, пошкодженням аксонів і нейродегенерацією, а також того, як сприяти ремієлінізації та відновленню аксонів.

Мієлінові аксони потребують належної підтримки з боку олігодендроцитів для кластеризації натрієвих каналів для сольової провідності, що збільшує швидкість передачі сигналу [9], зменшує пошкодження аксонів під час впливу навколишнього середовища [1, 5, 9] та підтримує метаболічну функцію. Отже, при розсіяному склерозі та тваринних моделях демієлінізуючого захворювання втрата олігодендроцитів та мієлінової оболонки порушує належну функцію аксонів та метаболізм. Оскільки втрата аксонів є головним чинником, що сприяє прогресуванню неврологічних порушень при РС [1, 5], захист цілісності аксонів є важливим напрямком досліджень. Дані, отримані на тваринних моделях демієлінізуючого захворювання, дали важливе розуміння факторів, що призводять до нейродегенерації, та потенційних механізмів нейропротекції, включаючи ремієлінізацію та/або відновлення функції нейронів.

Експериментальні дослідження розсіяного склерозу - відтворення на тваринах процесів запалення, мієлінізації та нейродегенерації. Хоча жодна модель на тваринах не може повністю відтворити всі аспекти РС, існує кілька моделей для вивчення запальних, демієлінізуючих та нейродегенеративних явищ, що дозволяє краще зрозуміти патологію РС та розробити більш ефективні терапевтичні стратегії. Найчастіше використовується модель експериментального аутоімунного енцефаломієліту (EAE), що є адаптивною імуноопосередкованою моделлю, у якій мієлін-реактивні Т-клітини, що проникають у ЦНС, ініціюють аутоімунну демієлінізацію та втрату аксонів [1, 15, 14]. При активній індукції пептидами мієлінового олігодендроцитарного глікопротеїну (MOG) у мишей C57BL/6J EAE призводить до висхідного паралічу внаслідок демієлінізуючого ураження переважно спинного мозку. За цим слідує хронічна фаза захворювання, що представляє собою стійку демієлінізацію після піку

інфільтрації імунними клітинами.

Альтернативно EAE можна індукувати за допомогою протеоліпопротеїнового пептиду (PLP) у мишей SJL/J, який аналогічно індукує Т-клітинну аутоімунну відповідь на мієлін і висхідний параліч, але супроводжується патологією головного мозку та рецидивуючим клінічним фенотипом [44, 45]. EAE також індукували у щурів Льюїса, що проявляється гострим паралічем зі спонтанним відновленням, або у бабаків, що дозволяє досліджувати демієлінізуючу хворобу у нелюдських приматів і може забезпечити важливе терапевтичне розуміння методом індукції демієлінізації є ін'єкція вірусу. Для вивчення РС вірус енцефаломієліту мишей Тейлера (TMEV) є поширеним вірусним методом вивчення ефектів запальної демієлінізації, ремієлінізації та втрати.

Існують також моделі, які дозволяють досліджувати демієлінізацію та втрату аксонів без вираженої запальної реакції, що допомагає визначити механізми, які лежать в основі демієлінізації та ремієлінізації. Ці моделі використовують демієлінізацію, спричинену хімічними речовинами чи токсинами, за якою слідує ремієлінізація - відновлення, що може спостерігатися в деяких моделях EAE та вірусних моделях лише частково або не спостерігатися взагалі. Дві важливі моделі, хоча існують і інші, - це демієлінізація, спричинена купризонами та лізолецитином. Купризон - це хелатор міді, який, потрапляючи в організм собаки протягом декількох тижнів, викликає обширну демієлінізацію, часто досліджувану в мозолистому тілі. Коли нормальна дієта чау-чау відновлюється, успішну ремієлінізацію можна вивчати за відсутності адаптивної імунної відповіді [5, 9]. Аналогічно, за демієлінізацією, спричиненою лізолецитином, слідує ремієлінізація. Цей токсин розщеплює ліпиди і вводиться для індукції вогнищевих демієлінізуючих уражень [8, 9]. У зв'язку з цим процеси ремієлінізації можна досліджувати порівняно з тканиною, що має нормальний вигляд. Загалом ці моделі дають уявлення про патологічні та репаративні механізми, які відбуваються або, у випадку ремієлінізації, не відбуваються при РС. Разом дослідження з використанням цих моделей можуть допомогти з'ясувати цільові механізми дегенерації при РС для сприяння відновленню та репарації.

Як уже згадувалося, модель EAE у мишей лінії C57BL/6J є однією з найпоширеніших моделей для тестування терапевтичних засобів для лікування РС. У моделі EAE мітохондріальна дисфункція в аксонах є наслідком демієлінізації ще до того, як проявиться явна аксональна патологія. Мітохондріальний трафік є важливим компонентом нейронного мітостазу: механізму підтримки здорового, функціонуючого пулу мітохондрій, необхідного для загального здоров'я аксона. Крім того, в деяких аксонах аберантне накопичення мітохондрій може відбуватися до явної демієлінізації або структурних змін аксона, що може бути спричинене активними формами кисню, які утворюються під час гострого запалення [1, 5, 45]. Також було показано, що мітохондріальний трафік пору-

шується в межах запальних уражень після пошкодження аксона, що свідчить про те, що це явище є як раннім, так і постійним фактором, що сприяє аксональній дисфункції при ЕАЕ. Порушення аксонального мітохондріального трафіку також очевидні в моделі лізолецитин-індукованої демієлінізації - токсин-індукованого способу втрати мієліну, який не ініціюється периферичною запальною реакцією. Ці дослідження також продемонстрували, що посилення біогенезу та транспорту мітохондрій нейронів зменшує аксональну дегенерацію, що свідчить про те, що належний мітохондріальний транспорт має важливе значення для відновлення та захисту аксонів під час нейрозапалення та демієлінізації. Дефіцит дихального ланцюга, зміни вмісту мітохондрій та мутації мітохондріальної ДНК також спостерігалися в посмертних зразках кори головного та спинного мозку при прогресуючому перебігу РС. Це свідчить про наявність стійких змін у функції мітохондрій, що сприяють прогресуючій аксональній дегенерації. Ці дослідження підкреслюють важливість раннього виявлення РС для оптимізації терапевтичних стратегій, які захищають аксон після немисливих демієлінізуючих подій [1, 10, 15, 16, 45].

Втрата синаптичних білків спостерігається після демієлінізації в посмертних зразках мозку при РС та в моделі ЕАЕ [23, 25]. Вважають, що демієлінізація та пошкодження аксонів запускають комплемент-опосередковану мікрогліальну відповідь, яка слугує для очищення дисфункціональних синапсів, пошкоджених аксонів та напружених/вмираючих нейронів. Втрата синаптичних зв'язків спостерігається в гіпокампі при ЕАЕ разом з атрофією гіпокампа та дифузною демієлінізацією за відсутності інфільтруючих Т-лімфоцитів. При розсіяному склерозі спостерігається атрофія гіпокампа, особливо області CA1, що корелює з погіршенням виконання завдань на пам'ять [25, 40]. Втрата синаптичних зв'язків за допомогою імунофлуоресценції та електронної мікроскопії також спостерігається в дорсальному латеральному генікулярному ядрі (ЛГЯ) таламуса при ГАС, і нещодавно ми показали, що об'єм таламуса при РС (і зокрема ЛГЯ) корелює з нейропрацевдатністю. Це дозволяє припустити, що в моделі ЕАЕ, як і в РС, нейродегенерація може відбуватися за межами ділянок, безпосередньо схильних до вогнищевих демієлінізуючих уражень. Підвищене ГАМК-опосередковане тонічне гальмування спостерігається в гіпокампі під час ЕАЕ, що знижує збудливість гіпокампа та довготривале потенціювання [48, 50]. Втрата синапсів та зміна синаптичної передачі мають наслідки для когнітивного погіршення навчання та пам'яті, що має важливе значення для РС, оскільки когнітивні зміни очевидні як у рецидивуючо-ремітуючій, так і в прогресуючій фазах захворювання [6, 7, 8, 9].

У купризонавій моделі демієлінізації спостерігається зниження синаптичної передачі в гіпокампі та зоровій корі. Однак після припинення купризонавої дієти, яка сприяє ремієлінізації, синаптична передача відновлюється. Це свідчить про те, що ремієлінізація має потенціал

для поліпшення нервової провідності, але викликає питання, чи відновлюється сам аксон після хронічної демієлінізації. Продемонстровано критичне вікно для відновлення після демієлінізації, після якого функція аксона не може повністю відновитися. Ці дані узгоджуються зі стійким пошкодженням аксонів і зниженням ефективності ремієлінізації. У сукупності це підкреслює критичний період для ремієлінізації, що свідчить про необхідність раннього втручання регенеративних стратегій для збереження цілісності аксонів.

Одним із методів зменшення демієлінізації та пошкодження аксонів є захист олігодендроцитів під час нейрозапалення. Важливою причиною загибелі нейронів та олігодендрогліальних клітин є надлишок внутрішньоклітинного кальцію, спричинений надмірною активацією іонотропних глутаматних рецепторів. Іонотропний глутаматний рецептор типу AMPA, зокрема, робить олігодендроцити особливо чутливими до цього явища, яке називається "екситотоксичністю" [8, 9]. Глобальні нокаут субодиниць глутаматних рецепторів AMPA-типу або фармакологічні антагоністи AMPA-рецепторів при ЕАЕ зменшують тяжкість захворювання у мишей. Індуковане видалення субодиниці GluA4 зі зрілих олігодендроцитів до розвитку ЕАЕ призводило до зменшення клінічних симптомів, демієлінізації та втрати мієлінізованих аксонів. Це свідчить про те, що захищаючи олігодендроцити від клітинної загибелі, аксони, які вони мієлінізують, також захищені. При РС досліджували методи зменшення екситотоксичної загибелі клітин, включаючи антагоністи AMPA і NMDA рецепторів та методи виведення глутамату [7]. Оскільки глутамат є найбільш поширеним збудливим нейромедіатором у ЦНС, застосування цих методів у клінічному лікуванні РС було ускладнене. Проте ці дослідження підкреслюють, що захист аксонів може бути досягнутий шляхом сприяння цілісності олігодендроцитів, що також було метою стратегій ремієлінізації.

Іншим бар'єром для ремієлінізації поза прямим впливом запального середовища є клітинне старіння. Раніше було показано, що невдалий рекрутинг і диференціювання OPC в цілому сприяє порушенню ремієлінізації при хронічному РС [4, 5, 6]. Диференціація OPC частково залежить від макрофагального та мікрогліального кліренсу зрілих залишків мієліну, оскільки сам мієлін може пригнічувати диференціацію OPC. Ремієлінізація після демієлінізації, спричиненої лізолецитином, посилюється за рахунок стимуляції проліферації та диференціації OPC у старих мишей при стимуляції молодими макрофагами за допомогою парабіозу. Крім того, це дослідження показало підвищений кліренс залишків мієліну у старих мишей після демієлінізації під впливом макрофагів від молодих мишей. Маркери старіння також були виявлені в нейронних клітинах-попередниках і OPC, які сприяють порушенню ремієлінізації при прогресуючому РС і на мишачих моделях. Дослідження було спрямоване на подолання впливу старіння на регенеративну здатність OPC за допомогою лікування метформіном, імітатором

голодування. Їхні результати показали як *in vitro*, так і при експериментальній демієлінізації з використанням бромистого етидію у шурів, що лікування метформіном посилювало диференціацію, ремієлінізацію та підвищувало метаболічну функцію мітохондрій. У сукупності ці дані свідчать про те, що аксональна дегенерація є важливим фактором прогресування РС, а зменшення демієлінізації та сприяння ранній ремієлінізації може захистити мієлінізовані аксони, відновити функцію нейронів і запобігти прогресуванню захворювання [2, 6].

Обговорення

Множинний склероз та когнітивна дисфункція, її оцінка. Нейрофізіологія множинного (розсіяного) склерозу активно вивчається всього 20 років, з яких лише останні 7-10 націлені на з'ясування чіткого механізму захворювання, ураження сірої речовини та розвитку когнітивної дисфункції [14].

Когнітивні порушення - ранній маркер несприятливих довгострокових наслідків. Первинна оцінка прогресування захворювання при РС в основному зосереджена на клінічних симптомах та фізичних функціях пацієнта. Однак значущість когнітивних порушень при РС стає все більш визнаною, особливо на ранніх стадіях захворювання. Майже у половини пацієнтів з РС виявляються когнітивні порушення, які найчастіше проявляються у формі зниження швидкості обробки інформації та погіршення оперативної і відстроченої пам'яті. Також можуть бути порушені вербальна плавність мови та виконавчі функції. Когнітивні порушення можуть бути присутніми у значній частині пацієнтів ще до появи клінічних симптомів, іноді за роки до цього, і можуть слугувати раннім маркером активності захворювання [15, 16].

Значний вплив на функції пацієнта. Когнітивний дефіцит може стати значним обтяженням для життя пацієнтів з РС. Когнітивні порушення можуть призводити до обмежень на робочому місці та в соціальному оточенні, незалежно від рівня фізичної інвалідності. Дослідження показують, що у пацієнтів з РС когнітивні порушення часто призводять до скорочення робочого часу або навіть звільнення з роботи. Крім того, такі пацієнти частіше стикаються з більшою кількістю розлучень, низькою самооцінкою та меншою соціальною активністю [19, 20].

Патогенез когнітивних порушень. Останні досягнення в технології МРТ підкреслили важливість пошкодження сірої речовини, додатково до ураження білої речовини, у патогенезі когнітивних порушень. Дослідження на ЗТ МРТ показали, що гіпоінтенсивні ураження кори Т1 є поширеним явищем у пацієнтів з РС і можуть передбачати погіршення результатів нейропсихологічних тестів. Використання МРТ зі станом 7Т також забезпечило додаткові докази тісного зв'язку між ураженням кори головного мозку і когнітивними порушеннями у цій групі пацієнтів. Останні дослідження також показали, що об'єм глибокої сірої речовини, зокрема таламуса, у пацієнтів з РС менший, ніж у здорових людей, і це пов'язано з пору-

шенням швидкості обробки інформації, робочої пам'яті та візуально-просторової пам'яті [21].

Вплив неврологічного резерву на ранні когнітивні порушення. Незважаючи на сильні кореляції між результатами МРТ та когнітивними функціями у пацієнтів з РС, патофізіологічні зміни, які лежать в основі когнітивних порушень, є дуже варіабельними. Лише від 33% до 50% варіабельності можна пояснити результатами МРТ. Когнітивний резерв, здатність компенсувати патологічне пошкодження і підтримувати неврологічні функції при наявності захворювання, може пояснювати індивідуальні відмінності в когнітивних порушеннях і їх обмежену кореляцію з результатами МРТ. Рівень освіти також корелює з рівнем когнітивного резерву на початковому етапі. Особи з високим когнітивним резервом можуть зберігати функції, незважаючи на неврологічне ураження, а отже, здатні витримувати більший тягар хвороби до розвитку когнітивних порушень порівняно з особами з низьким когнітивним резервом, які не можуть компенсувати еквівалентний обсяг неврологічного ураження.

На основі досліджень, проведених у пацієнтів з CIS та ранніми RRMS, вважається, що раннє втручання проти когнітивного зниження допомагає зберегти інтактні когнітивні функції та відтермінувати погіршення когнітивних функцій [22].

Оцінка когнітивних функцій у клінічній практиці. Початкові ознаки когнітивних порушень є малопомітними і стандартні компоненти неврологічних обстежень не дозволяють їх адекватно виявити.

Короткий міжнародний опитувальник для оцінки когнітивних функцій при розсіяному склерозі (BICAMS), який можна заповнити за 15-30 хвилин, доступний і рекомендований для використання. BICAMS розроблений для міжнародного використання і наразі валідований 14 країнами для комплексної когнітивної оцінки. BICAMS оцінює швидкість обробки інформації (SDMT), миттєву вербальну пам'ять (CVLT-II) та миттєву візуальну пам'ять (BVRT-R) [36, 37, 38, 39, 40].

Тест символно-цифрових модальностей (SDMT) є надійним інструментом, який чутливий до когнітивних порушень і займає ≤ 5 хвилин для виконання. Він може бути виконаний підготовленим медичним працівником і не потребує участі невролога. Крім того, спостерігається сильна кореляція з показниками МРТ, зокрема, розширенням третього шлуночка та втратою об'єму таламуса [38, 39, 40].

Під час заповнення SDMT пацієнту надають сторінку, яка містить ключ, що поєднує однозначні цифри 1-9 з 9 символами. Завдання пацієнта полягає в тому, щоб протягом відведеного часу написати або усно повідомити правильне число в пробілах.

Каліфорнійський тест вербального навчання-II (CVLT-II) оцінює вербальну пам'ять, а Короткий тест візуально-просторової пам'яті (BVRT-R) - візуально-просторову пам'ять. Обидва тести характеризуються високою чутливістю, мають хороші нормативні дані, скориговані за віком

та статтю, і можуть бути виконані за 5-10 хвилин [43, 44, 45, 46, 47, 49].

Для виконання тесту CVLT-II пацієнти отримують список з 16 важливих питань, на які вони повинні відповісти.

Розсіяний склероз є дуже варіабельним захворюванням з початком нейродегенерації на ранніх стадіях, яка прискорюється з активністю хвороби і, ймовірно, підступно продовжується протягом усього перебігу хвороби. Механізми, що лежать в основі цієї патології, і гетерогенність клінічного перебігу у пацієнтів досі залишаються незрозумілими, що вимагає проведення досліджень для з'ясування шляхів дегенерації і потенціалу відновлення. Хоча історично РС вивчався в білій речовині головного мозку, оскільки вона є частою локалізацією запальних уражень, це не пояснює повністю інвалідизацію або перехід до прогресуючого перебігу РС. Хоча ДМТ зменшують кількість рецидивів запалення, необхідна терапія для запобігання пошкодженню аксонів і прогресуванню захворювання.

Атрофія головного та спинного мозку є видимим показником нейродегенерації, а залучення глибокої сірої речовини та спинного мозку тісніше пов'язане з прогресуванням захворювання. Патологія сірої речовини, включаючи ураження кори головного мозку окремо від білої речовини, також є кращим предиктором прогресування захворювання, ніж глобальний тягар ураження.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розсіяний склероз - хвороба з нейродегенеративним походженням, яка постійно прогресує з активністю захворювання.

2. Патологічні механізми і клінічні прояви РС ще не повністю зрозумілі та вимагають подальших досліджень.

3. Нейродегенерація проявляється у вигляді атрофії мозку та спинного мозку, що пов'язана з прогресією зах-

ворювання.

4. Важливо розуміти механізми ранньої нейродегенерації для розвитку нових стратегій нейропротекції.

5. Запальний процес у РС викликає окислювальний стрес і мітохондріальну дисфункцію, що призводить до незворотних ушкоджень нейронів та аксонів.

6. Дослідження показують, що захист олігодендроцитів може зменшити демієлінізацію і втрату аксонів, сприяючи ремієлінізації.

7. Наложна клітинна сигналізація і підтримка є ключовими для ремієлінізації, що може бути критично важливим на ранніх стадіях для запобігання нейродегенерації та когнітивних порушень.

Майбутні дослідження можуть стати важливим етапом у створенні інноваційних методів лікування та управління розсіяним склерозом, що значно покращить прогнози для мільйонів людей у всьому світі. Розуміння механізмів нейродегенерації при розсіяному склерозі є ключовим для виявлення нових мішеней для нейропротекції та розробки ефективних терапевтичних підходів. На особливу увагу заслуговує вивчення ролі мітохондрій і впливу їхньої дисфункції на розвиток хвороби, а також на можливість використання їх у процесах нейропротекції та ремієлінізації. Розробка нових діагностичних методик дозволить виявляти нейродегенеративні процеси на ранніх стадіях розсіяного склерозу, що в свою чергу допоможе краще зрозуміти зв'язок цих процесів з клінічними проявами та прогнозом захворювання. Крім того, розвиток експериментальних методів нейропротекції може суттєво сприяти запобіганню нейродегенерації та збереженню функцій нервової системи у пацієнтів з розсіяним склерозом. Вивчення впливу нейродегенерації на когнітивні функції є ще одним важливим напрямком, який відкриває можливості для розробки нових методів реабілітації та підтримки таких пацієнтів.

Список посилань - References

- [1] Alty, J., Farrow, M., & Lawler, K. (2020). Exercise and dementia prevention. *Practical neurology*, 20(3), 234-240. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002335>
- [2] Amezcua, L. (2022). Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(4), 1083-1103. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001157>
- [3] Amin, M., & Hersh, C. M. (2023). Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegenerative disease management*, 13(1), 47-70. <https://doi.org/10.2217/nmt-2021-0058>
- [4] Andaloro, A., Russo, M., Pastura, C., Sessa, E., Calatizzo, P., Maggio, M. G., & Bramanti, P. (2022). Is there a correlation between dyslipidemia and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis? *The International journal of neuroscience*, 132(2), 201-206. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1807980>
- [5] Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roque-Figuels, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., ... & Cullum, S. (2021). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD010783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub3>
- [6] Barros, C., & Fernandes, A. (2021). Linking Cognitive Impairment to Neuroinflammation in Multiple Sclerosis using neuroimaging tools. *Multiple sclerosis and related disorders*, (47), 102622. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102622>
- [7] Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 860-871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- [8] Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 860-871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- [9] Cantuti-Castelvetri, L., Gokce, O., & Simons, M. (2022). Reparative inflammation in multiple sclerosis. *Seminars in immunology*, (59), 101630. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101630>
- [10] Cavaco, S., Ferreira, I., Moreira, I., Santos, E., Samoes, R., Sousa, A. P., ... & Martins da Silva, A. (2022). Cognitive dysfunction and mortality in multiple sclerosis: Long-term retrospective review. *Multiple sclerosis (Houndmills,*

- Basingstoke, England), 28(9), 1382-1391. <https://doi.org/10.1177/13524585211066598>
- [11] Charest, K., Tremblay, A., Langlois, R., Roger, E., Duquette, P., & Rouleau, I. (2020). Detecting Subtle Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis with the Montreal Cognitive Assessment. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 47(5), 620-626. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.97>
- [12] Choi, S., Guo, L., & Cordeiro, M. F. (2021). Retinal and Brain Microglia in Multiple Sclerosis and Neurodegeneration. *Cells*, 10(6), 1507. <https://doi.org/10.3390/cells10061507>
- [13] Chou, Y. H., Sundman, M., Ton That, V., Green, J., & Trapani, C. (2022). Cortical excitability and plasticity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies. *Ageing research reviews*, (79), 101660. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101660>
- [14] Colella, D., Guerra, A., Paparella, G., Cioffi, E., Di Vita, A., Trebbastoni, A., ... & Bologna, M. (2021). Motor dysfunction in mild cognitive impairment as tested by kinematic analysis and transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 132(2), 315-322. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.028>
- [15] De Meo, E., Portaccio, E., Giorgio, A., Ruano, L., Goretti, B., Niccolai, C., ... & Amato, M. P. (2021). Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*, 78(4), 414-425. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4920>
- [16] Dong, Y., D'Mello, C., Pinsky, W., Lozinski, B. M., Kaushik, D. K., Ghorbani, S., ... & Yong, V. W. (2021). Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nature neuroscience*, 24(4), 489-503. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00801-z>
- [17] Dreyer-Alster, S., Gal, A., & Achiron, A. (2022). Optical Coherence Tomography Is Associated With Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 42(1), e14-e21. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001326>
- [18] Duan, H., Jing, Y., Li, Y., Lian, Y., Li, J., & Li, Z. (2023). Rehabilitation treatment of multiple sclerosis. *Frontiers in immunology*, (14), 1168821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1168821>
- [19] Ghadiri, F., Ebadi, Z., Asadollahzadeh, E., & Naser Moghadasi, A. (2022). Gut microbiome in multiple sclerosis-related cognitive impairment. *Multiple sclerosis and related disorders*, (67), 104165. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104165>
- [20] Goris, A., Vandebergh, M., McCauley, J. L., Saarel, J., & Cotsapas, C. (2022). Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *The Lancet. Neurology*, 21(9), 830-842. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00255-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00255-1)
- [21] Grigorova, I. A., & Sokolova, L. I. (Ed.). (2020). *Неврологія: підручник*. (3-тє видання) [Neurology: A Textbook (3rd ed.)]. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво "Медицина" - All-Ukrainian specialized publishing house "Medicine". ISBN: 978-617-505-777-3 (9786175057773)
- [22] Huang, X., Zhao, X., Li, B., Cai, Y., Zhang, S., Wan, Q., & Yu, F. (2022). Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of sport and health science*, 11(2), 212-223. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.05.003>
- [23] Jackson, D. A., Nicholson, R., Bergmann, C., Wilken, J., Kaczmarek, O., Bumstead, B., ... & Gudesblatt, M. (2023). Cognitive impairment in people with multiple sclerosis: Perception vs. performance - factors that drive perception of impairment differ for patients and clinicians. *Multiple sclerosis and related disorders*, (69), 104410. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104410>
- [24] Kaufmann, M., Schaupp, A. L., Sun, R., Coscia, F., Dendrou, C. A., Cortes, A., ... & Fugger, L. (2022). Identification of early neurodegenerative pathways in progressive multiple sclerosis. *Nature neuroscience*, 25(7), 944-955. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01097-3>
- [25] Khine, W. W. T., Voong, M. L., Ng, T. K. S., Feng, L., Rane, G. A., Kumar, A. P., ... & Lee, Y. K. (2020). Mental awareness improved mild cognitive impairment and modulated gut microbiome. *Ageing*, 12(23), 24371-24393. <https://doi.org/10.18632/aging.202277>
- [26] Korakas, N., & Tsolaki, M. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 29(2), 55-67. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000097>
- [27] Kuhlmann, T., Moccia, M., Coetzee, T., Cohen, J. A., Correale, J., Graves, J., ... & Reich, D. S., (2023). Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *The Lancet. Neurology*, 22(1), 78-88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00289-7)
- [28] Lanz, M., Hahn, H. K., & Hildebrandt, H. (2007). Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology*, 254(2), 1143-1148. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2011-8>
- [29] Lenne, B., Donze, C., Massot, C., & Degraeve, B. (2023). Impact of physical activity, physical fitness and exercises on cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A review of evidence and underlying mechanisms. *Revue neurologique*, S0035-3787(23)01037-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.06.003>
- [30] Levine, K. S., Leonard, H. L., Blauwendraat, C., Iwaki, H., Johnson, N., Bandres-Ciga, S., ... & Nalls, M. A. (2023). Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. *Neuron*, 111(7), 1086-1093.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.029>
- [31] Li, H., Chen, K., Yang, L., Wang, Q., Zhang, J., & He, J. (2023). The role of plasma cortisol in dementia, epilepsy, and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. *Frontiers in endocrinology*, (14), 1107780. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1107780>
- [32] Lisak, M., Spiljak, B., Pasic, H., & Trkanjec, Z. (2021). Cognitive Aspects in Multiple Sclerosis. *Psychiatria Danubina*, 33(13), 177-182.
- [33] Longley, W. A. (2022). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Australian journal of general practice*, 51(4), 233-237. <https://doi.org/10.31128/AJGP-08-21-6146>
- [34] Lott, S., Koszalinski, R., Hurt, M., & Harris, R. (2022). Looking Beyond Physical Disability: Cognitive Impairment in Persons With Multiple Sclerosis. *Rehabilitation nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses*, 47(5), 179-186. <https://doi.org/10.1097/RNJ.0000000000000382>
- [35] Makhani, N., & Tremlett, H. (2021). The multiple sclerosis prodrome. *Nature reviews. Neurology*, 17(8), 515-521. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00519-3>
- [36] Matthews, P. M., Block, V. J., & Leocani, L. (2020). E-health and multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 33(3), 271-276. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000823>
- [37] McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., & Rae-Grant, A. D. (2021). Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*, 325(8), 765-779. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858>
- [38] McGrath, K., Lee, J., Steinmetz, M., Lonser, R. R., & Resnick, D. K. (2022). Degenerative Spine Disorders and Multiple Sclerosis. *Neurologic clinics*, 40(2), 249-259. <https://doi.org/>

- 10.1016/j.ncl.2021.11.004
- [39] Meca-Lallana, V., Gascon-Gimenez, F., Ginestal-Lopez, R. C., Higuera, Y., Tellez-Lara, N., ... & Perez-Mirallas, F. (2021). Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(12), 5183-5193. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05165-7>
- [40] Olek, M. J. (2021). Multiple Sclerosis. *Annals of internal medicine*, 174(6), ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC202106150>
- [41] Ostolaza, A., Corroza, J., & Ayuso, T. (2021). Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Multiple sclerosis and related disorders*, (50), 102815. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102815>
- [42] Perez Palmer, N., Trejo Ortega, B., & Joshi, P. (2022). Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *The Psychiatric clinics of North America*, 45(4), 639-661. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.010>
- [43] Pozzilli, C., Pugliatti, M., Vermersch, P., Grigoriadis, N., Alkhawajah, M., Airas, L., & Oreja-Guevara, C. (2023). Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: A position paper. *European journal of neurology*, 30(1), 9-21. <https://doi.org/10.1111/ene.15593>
- [44] Rosca, E. C., & Simu, M. (2020). Montreal cognitive assessment for evaluating cognitive impairment in multiple sclerosis: a systematic review. *Acta neurologica Belgica*, 120(6), 1307-1321. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01509-w>
- [45] Sandi, D., Friccka-Nagy, Z., Bencsik, K., & Vecsei, L. (2021). Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Symptoms of Silent Progression, Biomarkers and Neuroprotective Therapy-Kynurenines Are Important Players. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(11), 3423. <https://doi.org/10.3390/molecules26113423>
- [46] Sun, M., Wang, L., Hu, Y., Wang, X., Yan, S., Guo, Y., Li, J., Xie, Z., & Li, B. (2022). Cognitive Impairment Mediates the Association between Dietary Inflammation and Depressive Symptoms in the Elderly. *Nutrients*, 14(23), 5118. <https://doi.org/10.3390/nu14235118>
- [47] Travers, B. S., Tsang, B. K., & Barton, J. L. (2022). Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Australian journal of general practice*, 51(4), 199-206. <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-21-6103>
- [48] Varma-Doyle, A. V., Lukiw, W. J., Zhao, Y., Lovera, J., & Devier, D. (2021). A hypothesis-generating scoping review of miRs identified in both multiple sclerosis and dementia, their protein targets, and miR signaling pathways. *Journal of the neurological sciences*, (420), 117202. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117202>
- [49] Ward, M., & Goldman, M. D. (2022). Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 28(4), 988-1005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001136>
- [50] Williams, T., Zetterberg, H., & Chataway, J. (2021). Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of neurology*, 268(9), 3212-3222. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09917-x>

NEURODEGENERATION AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS

Spivak Y.

Annotation. *In most cases, treatment does not take into account the state of cognition, which always accompanies the patient in the form of cognitive disorders of varying degrees of severity. To date, there is no established system for the comprehensive examination of patients with multiple sclerosis that includes not only the management of classic syndromes but also the diagnosis and treatment of cognitive disorders. The objective is to review scientific sources on multiple sclerosis, analyze the latest data on the characteristics of cognitive dysfunction and neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. From the databases PubMed, ScienceDirect, UpToDate, Web of Science, and Scopus, 50 sources were selected and reviewed that met the query conditions: the most recent publications (within the last 5 years) or publications on this issue regardless of age. It is currently known that cognitive disorders, as a result of neurodegeneration, significantly affect the quality of life of patients with multiple sclerosis. This generates significant scientific interest, as their presence can delay diagnosis, alter the progression of neurological deficits, reduce physical activity, and exacerbate the severity of primary disease symptoms. Cognitive function is understood as the most complex mechanisms by which the process of rational cognition of the surrounding environment and interaction with it is carried out. To assess the state of cognition, both a series of cognitive tests for multiple sclerosis and the evaluation of gray matter atrophy in MRI studies can be helpful. Thus, the literature analysis showed that the issue of the impact of neurodegeneration and cognitive dysfunction on the course of multiple sclerosis is relevant and requires further study.*

Keywords: *multiple sclerosis, cognitive dysfunction, neurodegeneration, white matter, gray matter, cerebral cortex.*