

Глава 3

ХРОМОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ

Хромосомное расстройство — основной тип генетических заболеваний, которые могут привести к врожденным порокам развития, умственной отсталости, выкидышам, мертворождению, бесплодию, онкологическим патологиям.

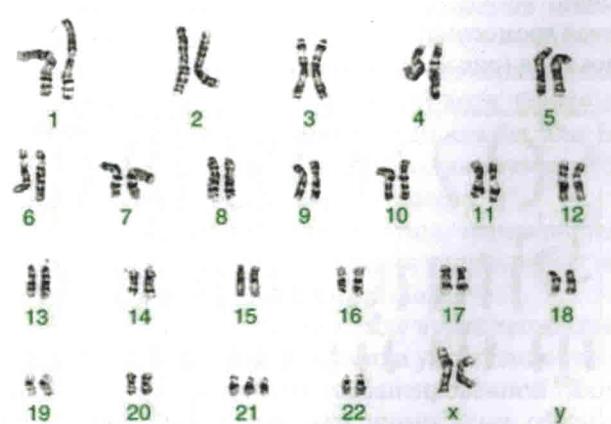
Хромосомные расстройства составляют две основные категории:

- * численные аномалии (анеуплоидия и полиплоидия);
- * структурные нарушения (структурная перестройка).

Наиболее распространенным типом клинически значимых нарушений хромосом считают анеуплоидию.

Аномалии числа хромосом

Анеуплоидия — отклонение нормального числа хромосом, приводящее к потере или увеличению одной либо нескольких отдельных хромосом из диплоидного набора, таких как моносомия и трисомия. Анеуплоидия обычно возникает при нарушении мейоза во время гаметогенеза. Самым хорошо изученным хромосомным заболеванием человека считают синдром Дауна (трисомия 21-й хромосомы, рис. 3.1).



47,xx,+21

Рис. 3.1. Женский кариотип при трисомии 21-й хромосомы

Синдром Шерешевского–Тернера — моносомию X-хромосомы (45,X) — встречают примерно в 1% всех зачатий, но 98% из них абортируется.

Наблюдают только три варианта аутосомной трисомии у живорожденных:

- трисомия 13-й, 18-й и 21-й хромосом.

Риск их возникновения напрямую связан с возрастом матери (чем старше мать, тем вероятнее возникновение трисомий). Трисомия 16-й хромосомы всегда приводит к гибели плода и бывает самым частым хромосомным нарушением для спонтанных выкидышей.

Полиплоидия — состояние, при котором клетка имеет более двух копий гаплоидного генома, таких как триплоидия (69 хромосом, рис. 3.2) и тетраплоидия (92 хромосомы). Полиплоидия, как правило, не совместима с жизнью, за исключением случаев мозаичной полиплоидии.

Нарушения структуры хромосом

Структурные аномалии хромосом возникают в результате разрыва хромосомы с последующим аномальным восстановлением. Они присутствуют примерно у 0,7–2,4 на 1000 больных с умственной отсталостью.

Существует несколько форм структурных аномалий:

- делеция;
- дупликация;
- инверсия;
- кольцевая хромосома;
- транслокация (рис. 3.3).

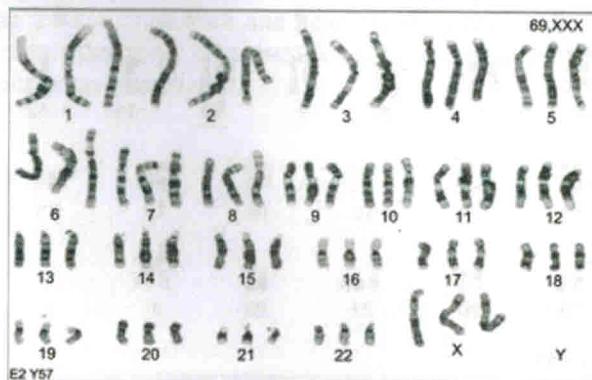


Рис. 3.2. Кариотип при триплоидии хромосомы

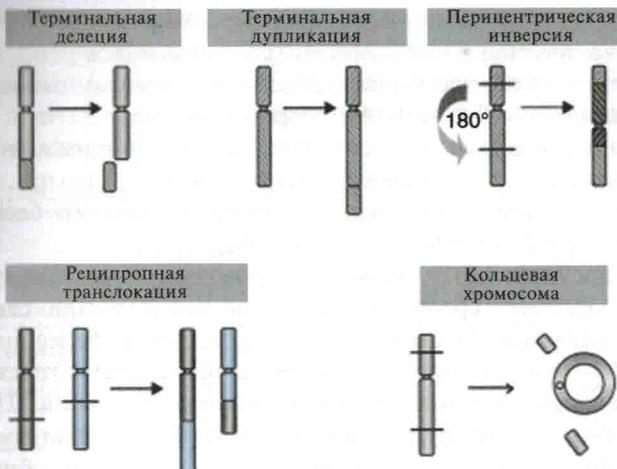


Рис. 3.3. Нарушения структуры хромосом

Делеция — потеря сегмента хромосомы в результате отрыва (утраты интерстициального фрагмента) или разрыва с утратой интерстициального сегмента.

Дупликация — добавление сегмента хромосомы. Делеция приводит к моносомии, а дупликация — к трисомии для генов, расположенных в области мутации. Микроскопическое исследование может идентифицировать достаточно крупные делеции или дупликации (не менее 5 Мб). Для диагностики мутации меньшего размера применяют флуоресцентную гибридизацию *in situ* — FISH (от англ. fluorescence *in situ* hybridization), хромосомный микроматричный анализ или секвенирование экзона. Изохромосома представляет перевернутое дублирование одного плеча хромосомы с потерей другого плеча.

Инверсия — часть нормальной хромосомы, перевернутая на 180°. Мутация возникает в результате отрыва части хромосомы и прикрепления к месту отрыва противоположным концом.

Транслокация — обмен сегментами между двумя хромосомами. Если при транслокации не происходит потеря или увеличение генетического материала, транслокацию называют сбалансированной. Люди со сбалансированными транслокациями или инверсиями обычно фенотипически здоровы, но всегда передают мутации своему потомству, так как при оплодотворении таких гамет возникают несбалансированные хромосомные мутации.

Хромосомная патология — это фенотип, возникающий в результате изменения количества или структуры хромосом.

В настоящее время частота встречаемости хромосомных синдромов составляет примерно 9,2 на 1000 новорожденных.

Несбалансированные перестройки могут сопровождать врожденные аномалии и нарушения психического развития. Сбалансированные мутации — основная причина первичного бесплодия в связи с повышенным риском выкидышей.

Частота анеуплоидии у живых новорожденных составляет 3:1000, но резко возрастает среди мертворожденных или при самопроявленных выкидышах. В связи с этим при трех и более повторных выкидышах семьяная пара должна быть обследована генетиком на предмет сбалансированных транслокаций или инверсий. Примерно в 10% случаев (разброс составляет 8,5–12%, по данным разных исследователей) у одного из родителей в такой паре обнаруживают сбалансированную мутацию. В «норме» хромосомные нарушения обнаруживаются в структуре 4–5% сперматозоидов и 12–15% ооцитов. В случае вредного влияния окружающей среды, а также с увеличением возраста количество хромосомных нарушений в гаметах нарастает.

В последние годы в связи с бурным развитием методов секвенирования генов открыты и описаны многочисленные микроделекции и микродупликации. В результате получено объяснение случаев нарушения обучения в школе (пограничная умственная отсталость), синдромов множественных пороков развития. В настоящее время известно несколько сотен хромосомных нарушений, и это число растет с каждым годом, поскольку новые методы молекулярной генетики позволяют обнаруживать более сложные и более мелкие хромосомные перестройки, дупликации и делеции.

Наиболее хорошо изучены хромосомные нарушения, приводящие к эпилепсии. В табл. 3.1 для примера представлены частые хромосомные причины эпилепсии.

Цитогенетические тесты диагностируют хромосомные нарушения с различной степенью детализации. Современное кариотипирование имеет более высокое разрешение и точность диагностики, чем даже десять лет назад, не говоря о рубеже XIX–XX веков, когда с помощью световой микроскопии были открыты самые известные хромосомные синдромы. FISH позволяет исследовать богатые генами теломерные области хромосом. Амплификация зондов с многократным лигированием — MLPA (от англ. Multiplex Ligation-dependent

Probe Amplification) или сравнительная геномная гибридизация — CGH (от англ. Comparative Genome Hybridization) способны обнаруживать микрохромосомные нарушения. Многие хромосомные аномалии мозаичные, и диагноз может быть поставлен по биопсии кожи, когда исследование лимфоцитов отрицательны.

Таблица 3.1. Нарушения, связанные с эпилепсией

Нарушения	Расчетная заболеваемость
Пермиссальная делеция хромосомы 1p36	1 на 5000
Синдром Вольфа–Хиршхорна (4p-)	1 на 50 000
Синдром Ангельмана	1 на 15 000
Синдром инверсионной дупликации 15 (IDIC 15)	1 на 30 000
Синдром Миллера–Дикера (del 17p13.3)	1 на 300 000 (приблизительно)
Кольцевая хромосома 14	Неизвестно/очень редко
Кольцевая хромосома 20	Неизвестно/очень редко

Механизмы, посредством которых хромосомные поражения вызывают нарушения психического развития и эпилепсию, связаны либо с аномальной функцией нормального количества нейронов, либо опосредованно через формирование аномалий головного мозга. Например, при синдроме Ангельмана мозг сформирован нормально, но нейроны обладают повышенной возбудимостью, в то время как делеция 17p13.3 нарушает нормальное развитие коры и приводит к формированию лисенцефалии, полимикрогрии, фокальных кортикальных дисплазий.

Поведенческий фенотип — это совокупность неврологических симптомов, нарушений интеллектуального и физического развития, эпилепсии, врожденных пороков и малых аномалий развития, характерных для определенного хромосомного или генетического синдрома. Ряд генетических синдромов выражает поведенческий фенотип. Иными словами, люди с определенным синдромом внешне не похожи друг на друга, но обладают сходным поведением и уровнем психического развития. К примеру, синдром Дауна можно заподозрить по внешним признакам (антимонголоидный разрез глаз, поперечная складка ладони). А синдромы Ретта, Ангельмана, Мартина–Белл отличает специфическое поведение, зная которое, можно заподозрить соответствующую аномалию. Так, синдром Уильямса известен сочетанием отличного уровня

развития речи и чрезмерной эмпатии, для синдрома Прадера–Вилли характерны приступы гнева и обсессивно-компульсивные черты, и синдром Ангельмана ассоциирован со смеющимся лицом («синдром счастливой куклы») и гиперактивностью. Известны генетическая основа, патогенез, генотипические и фенотипические корреляции этих синдромов. Изучение поведенческих фенотипов позволяет понять влияние генов на развитие личностных характеристик человека и их роль в девиациях поведения.

3.1. Хромосомные аномалии

3.1.1. Неврологические нарушения при аномалиях числа аутосом

Трисомия 13 (синдром Патау). Характерен черепно-лицевой диморфизм (узкий лоб, тригоноцефалия), позднее закрытие родничков и швов черепа. Отмечают микрофтальм, расщепление лица и нёба, полидактилию. Внешние признаки строения черепа отражают грубые нарушения морфогенеза нервной трубы: выявляют голопрозэнцефалию (в 14,5% случаев), аринэнцефалию с микроцефалией. В 75% случаев отмечают аплазию или гипоплазию мозолистого тела и зрительных нервов, гипоплазию червя мозжечка. Во всех случаях наблюдают глубокий интеллектуальный дефицит, снижение двигательной активности, эпилептические приступы с паттерном гипсаритмии при ЭЭГ, мышечную гипотонию и угнетение физиологических рефлексов, вплоть до полной арефлексии.

Трисомия 18 (синдром Эдвардса) характеризуется микроцефалией, микрополигирией, гипоплазией мозолистого тела, голопрозэнцефалией. Можно отметить дизрафический статус (чаще в виде *spina bifida* и спинномозговых грыж). На первом году отмечают мышечную гипотонию, позже формируется спастический тетрапарез. Характерна дисфагия, из-за чего детей кормят через зонд или гастростому.

Трисомия 21 (синдром Дауна). Аномалии мозга нехарактерны. Независимо от этиологии (транслокация, мозаичная или регулярная трисомия) при синдроме Дауна отмечают низкий интеллект, мышечную гипотонию, гипорефлексию (рис. 3.4, 3.5). В головном мозге обнаруживают уменьшение числа нейронов в 1,5 раза по сравнению с нормой. Нейроны увеличены и диспластичны, что способствует раннему старению мозга. Патоморфологические исследования мозга 35-летних больных с синдромом Дауна выявили изменения мозга, характерные для дегенерации Альцгеймера. Описаны случаи эпилепсии, который клинически соответствует синдрому Леннокса–Гасто.



Рис. 3.4. Синдром Дауна, стигмы



Рис. 3.5. Ребенок с синдромом Дауна

3.1.2. Нарушения числа половых хромосом

Синдром 45X0 (синдром Тернера). Ведущие проявления — дисгенезия яичников, задержка роста и низкая масса тела. При рождении можно отметить отеки тыльной поверхности кистей и стоп, крыловидные складки на шее и низкий рост волос, эпикант, ptоз, лагофтальм или экзофтальм, гипертелоризм. Встречают аномалии глаз в виде микрофтальма, колобомы век, катараракты; на коже — телеангиэкзазии. Можно выявить сращения позвонков. Неврологические симптомы характеризуются мышечной гипотонией. Психическое развитие проходит в замедленном темпе. Патоморфологических изменений в мозге не находят. Психологическое тестирование детей выявляет нормальный уровень интеллекта. Легкие нарушения отмечены примерно у 1/3 пациентов, что, вероятно, зависит от социальных факторов и условий воспитания. Нейropsихологические исследования выявляют дисфункцию ассоциативных зон коры, в основном задних отделов правой гемисфера. Верbalные и неверbalные функции в пределах нормы. Отмечают улучшение высших психических функций при лечении гормональными препаратами.

Синдром XXY (синдром Клейнфелтера) характеризуют дисгенезия гонад у мальчиков. Тело имеет специфическое строение — долиностомелию. Выявляют патологию зрения в виде пигментной дегенерации сетчатки, колобом. Психическое развитие в подавляющем большинстве случаев нормальное, иногда отмечают задержку. В раннем возрасте типично замедление темпов двигательного развития, позже — угасание постуральных рефлексов, повышение мышечного тонуса и олигобрадикинезия. Дети поздно начинают говорить, часто после 5 лет. Отмечают нарушение контакта, вялость, замкнутость, неуверенность при выполнении заданий. В большинстве случаев дети эмоционально незрелые, с нарушением регуляции поведения, агрес-

сий. Характерны тики и навязчивости (привычные патологические действия, например онихофагия). В неврологическом статусе выявляют нарушение координации. При психологическом исследовании выявляют снижение уровня вербального интеллекта, в то время как невербальный интеллект соответствует норме. Это препятствует хорошей успеваемости в школе. У больных с синдромом Клайнфелтера обнаружены нарушения восприятия трехмерного пространства и отмечена корреляция между снижением интеллекта и падением уровня половых гормонов. Синдром Клайнфелтера генетически гетерогенен: описано большое количество наблюдений с наличием 3–4 X-хромосом и увеличением числа Y-хромосом. В подобных случаях нарушения нервно-психического развития более выражены.

Для пациентов с кариотипом XXXXY характерны умственная отсталость, микроцефалия, брахицефалия, мышечная гипотония, нарушения зрения, агрессивность. В ряде случаев встречают эпилепсию. Характерны нарушения речи. Общей патологией поведения считают агрессивность. Таким образом, чем больше число X-хромосом, тем более выражены неврологические и поведенческие изменения.

Синдром XYY обычно характеризуется нормальным фенотипом; дети развиваются по возрасту. Отмечают гиперстеническое сложение и высокий рост. Неврологические симптомы непостоянны. Можно отметить задержку развития речи, эпилепсию. А. Брюн и К. Густавсон (1972) приводят наблюдение за физически здоровым ребенком с кариотипом XYY. У него отмечались задержка психического развития, трудности в школе, высокая эмоциональность, безынициативность, утомляемость, трудности в установлении контактов в школе с товарищами, раздражительность при отсутствии агрессивности. Фенотип: большие, низко посаженные уши, короткие мизинцы. Неврологическое обследование выявило локальные спазмы, которые возникали при точных движениях. Внезапно на фоне физического здоровья ребенок в 11-летнем возрасте умер, причиной смерти послужила остановка сердца. При патолого-анатомическом исследовании была обнаружена липома на ножке в левой коронарной артерии сердца, которая вызвала ишемию миокарда. Масса мозга — 1710 г, без признаков отека или увеличенного внутричерепного давления. Во фронтальной и центральной суправентрикулярных бороздах отмечалось уплощенное строение извилин (извилины широкие и прямые), утончение мозолистого тела, расширение желудочковой системы. Кора большого мозга утолщена, особенно в лобных и центральных долях, извилины в этой области прямые. Гистологически II и IV слои коры лобной

коры слабо разграничены, слои содержат гетеропопуляцию нейронов, некоторые из них большие и треугольные. Нейроны имели расположение в виде колонн, граница между молекулярным и II кортикальным слоями не определена, в молекулярном слое — большое скопление патологических клеток, незрелых нейронов.

Синдром полисомии X. При кариотипе 47,XXX, как правило, нет нарушений психического развития. Как и в случаях других аномалий хромосом, нарушения становятся выраженным при увеличении числа добавочных X-хромосом. Почти у 1/3 пациентов в первые годы жизни наблюдают задержку двигательного и речевого развития, мышечную гипотонию. У 2/3 пациентов отмечены психозы во взрослом возрасте и легкий дефицит интеллекта. Лиц с кариотипом 48,XXXX характеризуют задержкой психоречевого развития, при ЭЭГ регистрируют замедление ритма.

Умственная отсталость, сцепленная с X-хромосомой (фрагильная X-хромосома), впервые описана в 1969 г. Дж. Белл. Частота встречаемости этого синдрома среди детей с умственной отсталостью — от 2 до 10% в разных странах, этот показатель уступает по частоте лишь болезни Дауна. Характерны легкие фенотипические особенности: удлиненное лицо, выступающие лобные бугры, гипоплазия средней части лица в прогенеи, увеличенным подбородком, оттопыренные уши, низкий рост, макроорхизм. Задержка интеллектуального развития варьирует от умеренной степени до грубой (10–50%). Патогномоничен аутизм. Для больных с развитой речью характерна монотонная комментирующая речь в виде монолога. Мышечный тонус низкий. При ЭЭГ можно обнаружить центротемпоральные спайки в центральных отделах.

Контрольные вопросы

1. Приведите примеры аномалий числа хромосом.
2. Перечислите структурные аномалии хромосом.
3. В родовом зале осмотрен новорожденный мальчик. Родился от 1-й нормально протекавшей беременности у матери 39 лет, 1-х срочных родов, с массой 2900 г, длиной 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Отмечаются стигмы дизэмбриогенеза, антимонголоидный размер глаз, поперечная складка ладони. В неврологическом статусе умеренно сниженный тонус мышц. Проведена НСГ — патологии не выявлено.

Глава 9

АУТОИММУННЫЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

9.1. Острые диссеминированные энцефаломиелиты

Острые диссеминированные энцефаломиелиты характеризуются диффузным поражением нервной системы вследствие острой монофазной иммунной реакции. Выделяют псевдотуморозное течение с клинической картиной объемного образования задней черепной ямки, острый рассеянный энцефаломиелит с многоочаговым поражением спинного и головного мозга и панэнцефалит.

Заболевание развивается на фоне респираторной инфекции или гнойных синуситов у детей с отягощенным перинатальным анамнезом (ипоксия-ишемия мозга, родовая травма), после вакцинаций; крайне редко — у здорового ребенка.

Псевдотуморозный энцефалит характеризуется подострым началом: выраженная вялость, сонливость, головная боль, повторная рвота. Постепенно (5–7 дней) происходит изменение состояния сознания, нарастает дезориентация во времени и пространстве. Преобладают симптомы поражения мозжечка в виде атаксии, дисметрии, скандированной речи, отмечаются пирамидные расстройства в виде транзиторного гемипареза. В островом периоде наблюдаются преходящие нарушения функций глазодвигательного и лицевого нервов. Как правило, МРТ не выявляет изменений.

Рассеянный энцефаломиелит также характеризуется постепенным началом в течение 7–9 дней у детей раннего возраста начало более стремительное. Больные жалуются на упорные головные боли, повторную рвоту. Затем развиваются генерализованные клонико-тонические судороги, кома или выраженные расстройства психики. Нарушаются ориентация во времени и пространстве, эмоционально-волевые и интеллектуальные функции. Двигательные расстройства характеризуются центральными парезами или гиперкинезами в мышцах лица, рук; выражены расстройства в виде опсоклонуса. Мозжечковая атаксия наблюдается редко. Миелит проявляется нарушением мочеиспускания по центральному типу (задержка мочи) и нижним спастическим парапарезом. МРТ в островом периоде выявляет отек, сглаженность борозд и извилин

большого мозга, а также понижение плотности белого вещества. Через 6 нед от начала заболевания на МРТ визуализируются очаги в лобных долях, мозжечке, мозолистом теле, базальных ядрах и спинном мозге. В дальнейшем у детей развивается атрофия головного мозга.

Панэнцефалит манифестирует тонико-клоническими судорогами в 4–7-й день от начала острого респираторного заболевания. Затем развивается коматозное состояние, продолжающееся не более 3 сут. При выходе из комы развиваются двигательные нарушения в виде приступов спастических парезов или анизорефлексии. Течение этой формы, как правило, благоприятное.

Диагностика основана на клинической картине заболевания. Лабораторные исследования выявляют неспецифичные изменения: умеренный лейкоцитоз и повышение СОЭ в крови; умеренное снижение содержания белка в ЦСЖ. Нарастание титра IgG-антител к общему белку миелина в сыворотке крови свидетельствует о хронизации процесса.

Лечение симптоматическое. Для терапии отека мозга назначают дегидратационные средства (маннитол, фуросемид), глюкокортикоиды (метилпреднизолон) курсом не менее 4 нед. В дальнейшем необходима поддерживающая терапия преднизолоном до снижения уровня IgG-антител в крови. Возможно сочетание иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии (интерфероны и иммуноглобулины).

9.2. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание головного и спинного мозга, характеризующееся развитием рассеянных во времени и пространстве очагов демиелинизации аутоиммунного и нейродегенеративного происхождения, следствием которых является инвалидизация пациентов и снижение качества жизни.

Эпидемиология. Распространенность заболевания различна в разных географических зонах. Самая низкая заболеваемость регистрируется в экваториальных странах. С удалением от экватора частота заболевания нарастает в любом полушарии. Особенно это проявляется у жителей Северной Европы и в наибольшей степени — у скандинавов. В северных штатах США распространенность заболевания превышает 100 случаев на 100 000 населения, в то время как в южных — только 20 на 100 000 жителей. Точные данные о частоте заболевания на территории РФ отсутствуют, в некоторых регионах частота составляет 35–70 случаев на 100 000 населения. У детей РС встречается редко — в 6–9 % всех

случаев заболевания. С 1980-х гг. отмечено увеличение показателей распространенности и заболеваемости РС. Это увеличение может быть связано как с улучшением диагностики благодаря внедрению новых методов подтверждения диагноза, так и с истинным повышением числа заболевших. При отсутствии адекватного современного лечения через 10 лет до 50% пациентов имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет более 50% имеют трудности в самостоятельном передвижении, а при длительности РС более 20 лет — проблемы в самообслуживании.

Эtiология и патогенез. РС считается полиэтиологичным заболеванием. Предложено несколько теорий, объясняющих происхождение РС:

- генетическая предрасположенность к иммунным реакциям против антигенов мозга;
- вирусная инфекция (прямое повреждение олигодендроглии ретровирусами, вирусом простого герпеса 6-го типа);
- бактерии (наличие перекрестных антигенов, изменение микробиома кишечника);
- недостаток витамина D, особенности диеты.

В основе патогенеза РС лежат аутоиммuneные реакции, преимущественно клеточно-опосредованные, которые приводят к развитию хронического воспалительного процесса в ЦНС, сопровождающегося разрушением миелина (демиелинизацией).

Патоморфология. Многочисленные склеротические бляшки (рис. 9.1). Наиболее часто бляшки расположены в перивентрикулярной области, боковых и задних канатиках шейного и грудного отделов спинного мозга, мозжечке и стволе мозга. Серое вещество поражается в меньшей степени. Склеротические бляшки имеют разный возраст, в отличие от ценофазного повреждения при постинфекционном и поствакцинальном энцефаломиелите; они распространяются от посткапиллярных венул.

Кроме демиелинизации, имеется умеренное повреждение аксонов, приводящее к атрофии. Когда интенсивность иммунных реакций стихает, натриевые каналы перераспределяются вдоль аксона и происходит частичная ремиелинизация. При этом возникает «теневая склеротическая бляшка» с резкой демиелинизацией в центре и меньшей — по краям. Старая, неактивная бляшка сероватого цвета, плотная на ощупь, характеризуется реактивной пролиферацией астроцитов, уменьшением олигодендроцитов. В некоторых случаях по краям старой бляшки могут наблюдаться новые зоны отека и периваскулярной инфильтрации, что указывает на возможность роста старых очагов.

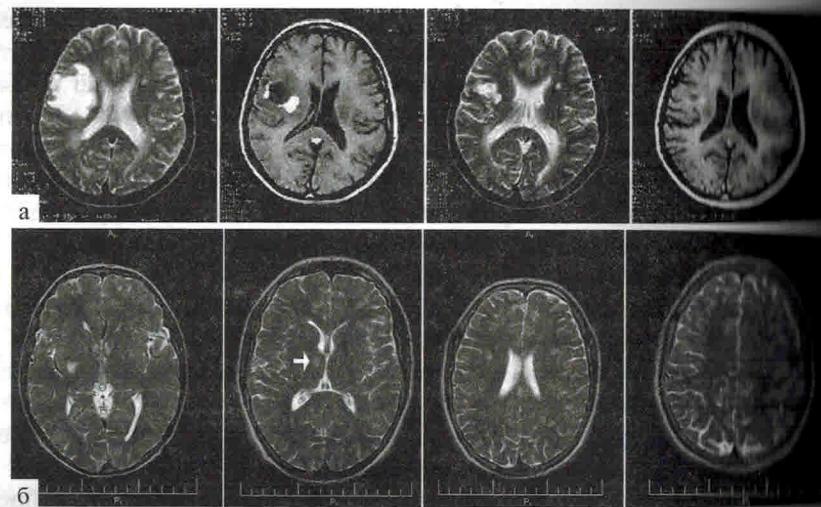


Рис. 9.1. Склеротические бляшки (МРТ головного мозга): а – изменения МРТ на фоне гормональной терапии; б – последовательность

Клиническая картина отражает особенности многоочагового демиелинизирующего процесса. В типичных случаях симптоматика постепенно развивается в течение нескольких дней, стабилизируется, и затем подвергается полному или частичному регрессу в течение нескольких недель. В большинстве случаев заболевание проявляется различными сочетаниями симптомов поражения двигательных и чувствительных проводящих путей, мозжечка, черепных нервов, нарушений функций газовых органов, аффективных и когнитивных расстройств.

Наиболее частые жалобы – нарушение походки, головная боль, повышенная утомляемость при физической нагрузке, повышение температуры тела после ванны или приема пищи (повышенная чувствительность к перегреванию – феномен Ухтоффа), депрессия.

Поражение зрительного нерва: односторонний оптический нейрит (часто при ретробульбарной локализации очага – ретробульбарный неврит), часто в сочетании с болью при движении глазного яблока и снижением остроты зрения или появлением скотом, длившимся от 3 до 4 нед; менее характерными являются двусторонний оптический нейрит без боли или с постоянной болью, полная и стойкая потеря зрения, отек диска зрительного нерва и другие изменения на глазном дне.

Поражение ствола головного мозга приводит к развитию **симптомов поражения черепных нервов**, чаще всего глазодвигательного, отводящего, лицевого и тройничного, а также заднего продольного пучка. При этом развиваются межъядерная офтальмоплегия, нистагм (центральный), парез отводящего нерва, гипестезия половины лица; менее характерно снижение слуха, невралгия тройничного нерва, центральный или периферический парез лицевого нерва.

Глазодвигательные нарушения. Тотальная офтальмоплегия – ограничение движений глазного яблока на стороне пораженного заднего продольного пучка. У молодых людей она почти патогномонична для РС.

Двусторонняя невралгия тройничного нерва – патогномоничный симптом РС. Невралгия тройничного нерва является следствием появления болячки в ядре V черепного нерва или в зоне входа волокон нерва.

Периферический парез мышц лица и косоглазие возникают при сочетанном повреждении VII и VI нервов соответственно.

Нарушения слуха возникают редко. **Головокружение** иногда столь выражено, что больные не могут встать с постели. Выявляется нистагм, обычно асимметричный, с роторным компонентом.

Поражение мозжечка и его путей: статическая и динамическая мозжечковая атаксия – неустойчивость при ходьбе, дисметрия и промахивание в координаторных пробах, мегалография, асинергии, интенсивное дрожание, мозжечковая дизартрия (скандированная речь). В тяжелых случаях может появиться дрожание рук, головы и туловища, которое иногда наблюдается и в покое. Тремор обусловлен очагами в стволе мозга в области путей от мозжечка к красным ядрам и таламусу. Трубная атаксия приводит к невозможности ходить.

Триада Шарко включает нистагм, скандированную речь, интенсивный тремор.

При выявлении **пентады Марбурга** отмечается отсутствие брюшных рефлексов, определяются тазовые нарушения, характерно побледнение височных половин диска зрительного нерва.

Поражения пирамидного пути. В зависимости от локализации бляшек на протяжении аксонов пирамидного пути могут наблюдаться гемипарезы и парапарезы, реже монопарезы. Может отмечаться синдром Броун-Секара (половинное поражение спинного мозга). Характерен нижний парапарез, развивающийся вследствие расположения склеротических бляшек в боковых столбах спинного мозга. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, больше в ногах. Спастичность возрастает при наполнении мочевого пузыря или на холода. Характерно

изменение степени пареза в течение дня: одни больные отмечают усиление слабости мышц к вечеру, другие — утром. Сухожильные и периостальные рефлексы асимметрично повышенены, выражены патологические стопные рефлексы. Рефлексогенные зоны резко расширены, выявляются клонусы стоп и коленных чашечек. Снижение брюшных рефлексов, особенно асимметричное, является ранним симптомом поражения пирамидного пути.

Иногда пирамидные симптомы сочетаются с *периферическим парезом*.

Поражение спинного мозга: моно- и гемипарезы, нижний парез, потеря чувствительности по проводниковому типу, симптом Лермита, императивные позывы на мочеиспускание, неудержание мочи, задержка мочеиспускания; менее характерны полный поперечный миелит, сегментарные нарушения чувствительности, радикулопатии, снижение вибрационной чувствительности, сенситивная атаксия, недержание кала. **Поражение головного мозга** сопровождается *когнитивным дефицитом* (снижение памяти и внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов) и *аффективными нарушениями* (депрессия, эйфория, апатия). Эксрапирамидные нарушения и эпилептические приступы развиваются редко.

Нарушение чувствительности пациенты описывают образно: «холодные иглами», онемение, «мертвая кожа», «лед внутри ноги», «холод на разбитом стекле» и т.д. Отмечаются парестезии, головные боли. При смене позы возникает чувство прохождения электрического тока по спине или в конечностях (симптом Лермита). Хроническая корешковая боль в спине возникает из-за гемипареза или спазма, вынужденные положения и дегенеративных изменений в диске. Она усиливается ночью и при жаркой погоде. При неврологическом осмотре выявляются нарушение глубокой чувствительности в конечностях, снижение болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах конечностей, болевая гиперестезия и гиперпатия.

Расстройства функции тазовых органов — императивные позывы на задержку мочеиспускания, запор, на поздних стадиях — недержание мочи и кала.

Типы течения рассеянного склероза

Ремиттирующее течение характеризуется обострениями, сменяющимися ремиссиями. В период ремиссии неврологические симптомы могут редуцироваться или сохраняться, но не развиваются новые проявления.

Иторично-прогрессирующее течение обычно сменяет ремиттирующее течение, характеризуется нарастающей необратимой инвалидизацией.

Первично-прогрессирующее течение характеризуется постоянным прогрессированием без четко очерченных обострений, с возможными периодами стабилизации, во время которых не происходит нарастания неврологического дефицита. Симптомы могут нарастать в течение 1 года. Для диагностики используют критерии МакДональда 2017 г.

У детей и подростков практически всегда наблюдается ремиттирующее течение, иногда с активным началом по типу острого рассеянного менингомиелита (ОРЭМ), с переходом в вторично-прогрессирующее течение. Первично прогрессирующее течение при начале РС в возрасте до 16 лет встречается крайне редко.

Дополнительно выделяют неактивный РС (без обострений и признаков активности по данным МРТ), активный РС (наличие обострений или признаков активности по данным МРТ), РС с прогрессированием и без прогрессирования.

С учетом особенностей течения выделяют особые формы РС.

Блокачственный РС (болезнь Марбурга) — острая форма тяжелого течения, характеризующаяся быстрым усилением инвалидизации без ремиссий и в самых тяжелых случаях — развитием летального исхода в течение нескольких месяцев от момента начала заболевания. Характерно развитие массивных очагов в стволе мозга. Вариант по типу болезни Марбурга может начинаться сразу после дебюта РС или менять на определенном этапе типичное течение РС. Частота развития такого варианта РС не превышает 5%.

Быстропрогрессирующий РС. В течение 1 года наблюдения имеют место два обострения или более с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением одного контрастируемого очага на МРТ головного и/или спинного мозга в режиме Т1 или увеличением количества очагов в режиме Т2 в сравнении с предшествующим исследованием либо более.

Диагностика

Необходимы подробный сбор анамнеза (уровень доказательности С), неврологический осмотр (уровень доказательности С), оценка функций с применением специальных шкал (уровень доказательности А), офтальмологическое обследование.

Проводится МРТ головного мозга, по показаниям спинного мозга, контрастированием для исключения иной природы неврологического заболевания, а также для установления соответствия процесса критери-