

О.В. ЗАБАРА<sup>1</sup>, В.С. МЕЛЬНИК<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Університетська клініка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Розсіяний склероз — захворювання центральної та периферичної нервової системи? (огляд літератури)

Розсіяний склероз вважають хронічним автоімунним демієлінуючим захворюванням центральної нервової системи, але питання щодо залучення периферичної нервової системи при розсіяному склерозі досі є актуальним. Деякі дослідження свідчать, що при розсіяному склерозі наявна демієлінізація периферичних нервів. Є дані, що процес демієлінізації периферичних нервів при цьому захворюванні є більш поширеним, ніж вважалося раніше. Припускають, що периферична нейропатія в таких пацієнтів виникає внаслідок того самого патогенезу, що впливає на центральну нервову систему. Деякі автори повідомляють, що в пацієнтів були наявні антитіла до антигенів периферичного мієліну. Зміни в структурі периферичних нервів підтверджено за допомогою магнітно-резонансної томографії та нейрографії. Патологоанатомічні дослідження виявили зменшення товщини мієліну. Також описано нейрофізіологічні зміни при обстеженні периферичних нервів у пацієнтів із розсіяним склерозом за допомогою стимуляційної електронейроміографії.

Важливо вчасно діагностувати периферичну нейропатію, оскільки вона може ускладнити клінічну картину та перебіг розсіяного склерозу. Однак дані щодо частоти і ступеня ураження периферичної нервової системи при розсіяному склерозі є суперечливими, хоча сучасні дослідження демонструють можливий зв'язок між периферичними нейропатіями та розсіяним склерозом. Для кращого розуміння цього патогенезу необхідно провести додаткові дослідження ураження периферичних нервів при розсіяному склерозі, що дасть змогу поглибити знання про патофізіологію цього захворювання та поліпшити підходи до діагностики й лікування.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, нейропатія, демієлінізація, периферична нервова система, мієлін, електронейроміографія.

Розсіяний склероз (РС) є найпоширенішим хронічним демієлінуючим і нейродегенеративним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС). Таких хворих у світі понад 2 млн, зокрема близько 400 тис. у Сполучених Штатах [23]. І наразі лікування може лише змінити перебіг РС, а не вилікувати пацієнта [61]. Розсіяний склероз зазвичай дебютує в ранньому дорослому віці. На початку захворювання важко спрогнозувати особливості клінічного перебігу та швидкість розвитку інвалідизації [52, 79].

Нині РС розглядають як мультифакторне захворювання, серед чинників виділяють ендогенні

та екзогенні [8, 61]. Сучасні дослідження вказують на можливу роль у виникненні РС низки вірусів, особливо вірусу Епштейна—Барр (EBV) і герпесу 6-типу (HHV-6) [4]. Невідомо жодного підтвердженого генетичного чинника ризику, який зумовлює клінічний перебіг захворювання, однак відома низка генів, які визначають генетичну схильність до розвитку РС (найтісніший зв'язок між РС та 2 класом локусів HLA-системи) [61].

Близько 3/4 хворих на РС — жінки, що пояснюється, імовірно, більшою, ніж у чоловіків, схильністю до Th1-типу лімфоцитарної відповіді, яка лежить в основі патологічних автоімунних реакцій [2]. Установлено, що особи з хворим на РС родичем першого ступеня мають вищий ризик розвитку РС

Стаття надійшла до редакції 15 жовтня 2024 р.  
Статтю прийнято до друку 20 листопада 2024 р.

(від 2 до 4 % порівняно з близько 0,1 % у загальній популяції), а конкордантність у монозиготних близнюків становить від 30 до 50 % [61].

Одним з основних екологічних чинників ризику є географічна широта (більша захворюваність у помірнішому кліматі), що може відображувати сезонні зміни впливу сонячного світла, від чого залежить рівень вітаміну D. Також має значення забруднення твердими частинками довкілля, що пов'язано не лише із ризиком, а й з рецидивами РС [4, 14]. Куріння тютюну й ожиріння пов'язані з підвищеним ризиком розвитку РС [61]. Інші чинники ризику — спосіб життя, харчові звички та мікробіота кишечника [4, 11, 72].

Перебіг РС зазвичай складається з двох основних фаз, які чергуються, — загострення та ремісії, однак у частини пацієнтів має місце повільне та невинне прогресування неврологічного дефіциту, спричинене переважанням процесів дегенерації на тлі демієлінізації в ЦНС [3]. Рецидиви вважають клінічним виявом гострих запальних вогнищевих уражень, поширених у ЦНС, а прогресування свідчить про демієлінізацію, втрату аксонів і розвиток гліозу [18]. Диференціювання між цими фазами захворювання іноді може бути складним, оскільки, незважаючи на швидке часткове або навіть повне відновлення порушених неврологічних функцій, при детальному обстеженні пацієнта можна виявити незворотне прогресування неврологічного дефіциту [3].

Виділяють три основних типи клінічного перебігу РС: рецидивуюче-ремітуючий РС (РРРС), первинно-прогресуючий РС (ПРРС) та вторинно-прогресуючий РС (ВРРС) [46, 52]. Перший тип є найпоширенішим [13, 49, 54, 59, 71]. Перебіг захворювання характеризується раптовими загостреннями та періодами клінічної стабільності [3], однак у близько половини хворих з РРРС після чергового загострення неврологічний дефіцит не лише не відновлюється, а поступово поглиблюється, тобто перебіг змінюється на ВРРС, частота якого суттєво зростає в міру збільшення терміну захворювання та може досягати 90 % через 20—25 років від початку захворювання [73]. У близько 15—20 % хворих на РС захворювання невинно прогресує після появи перших симптомів РС (ПРРС) [3].

У пацієнтів із РС розвиток вогнищ демієлінізації в ЦНС може спричинити широкий спектр симптомів і синдромів, зумовлюючи значну клінічну гетерогенність. Клінічна картина захворювання може охоплювати неврит зорового нерва, сенсорні розлади, парези кінцівок, спастичність м'язів, порушення координації рухів, втому, когнітивні порушення, депресію, біль, порушення функції тазових органів і сексуальну дисфункцію [10, 49, 52, 76]. Хоча пусковий механізм РС залишається невідомим, загальноновизнано, що патогенез ґрунтується на активації автоагресії проти основного білка мієліну, що призводить до розвитку вогнищ

демієлінізації в ЦНС [42]. Провідну роль у цьому відіграють активовані Т-лімфоцити і В-лімфоцити [16], які проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і можуть пошкоджувати олігодендроцити, що виробляють мієлін, а також руйнувати мієлінову оболонку нервових волокон, що призводить до утворення вогнищ демієлінізації та розвитку неврологічного дефіциту [42]. Збільшення субпопуляції CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів Th17 відіграє значну роль у патогенезі захворювання. Ці клітини не лише продукують прозапальний цитокін інтерлейкін-17, а й можуть виробляти глутамат при контакті з олігодендроцитами в ЦНС [38, 42, 66].

Дедалі більше дослідників відзначають залучення структур периферичної нервової системи (ПНС) у процеси демієлінізації при РС, незважаючи на те, що мієлін у ЦНС та ПНС продукується різними типами клітин і має структурні відмінності [9, 43, 52].

Уперше термін «мієлін» використав Р. Вірхов у 1854 р. Це подвійна компактна мембрана, утворена субшарами, кожний з яких складається з бімолекулярного ліпідного шару, розташованого між двома мономолекулярними шарами білків [1]. Наявність мієліну є основною еволюційною ознакою хребетних, оскільки він є анатомічною основою для швидкої нервової провідності [12, 40]. У цьому контексті важливо зазначити, що мієлін — це не проста ізоляційна оболонка, а високоорганізована структура [12]. Мієлін становить ущільнення плазматичної мембрани гліальних клітин у вигляді розривної спіралі над аксонами, які утворюють мієлінові центральні або периферичні нервові волокна. Функціонально мієлінові оболонки ізолюють аксони від навколишніх клітин, підтримують гальмівну провідність електричних нервових імпульсів і значно збільшують швидкість нервової провідності. Мієлінові оболонки також називають міжвузловими сегментами, оскільки вони відокремлені один від одного немієлінованими аксональними сегментами, вузлами Ранв'є, де виникають потенціали дії [27]. Мієлін продукується шванівськими клітинами ПНС і олігодендроцитами ЦНС. Кожна шванівська клітина утворює єдину мієлінову оболонку навколо аксона, а кожний олігодендроцит утворює кілька оболонок (до 30 і більше) навколо різних аксонів. Уздовж одного аксона послідовні мієлінові оболонки утворюються різними олігодендроцитами [64]. Мієлін складається з близько 80 % ліпідів (переважно холестерину та змінних кількостей цереброзидів та фосфоліпідів) і 20 % білків. Залежно від розташування мієлін має різний склад. Так, мієлін ЦНС містить більше гліколіпідів і менше фосфоліпідів, ніж мієлін ПНС [48]. Відома лише невелика відмінність між ліпідним складом двох типів мієліну: у складі мієліну ЦНС та ПНС найпоширенішими ліпідами є холестерин, гліколіпіди (цереброзид і цереброзиду сульфат) і етаноламінгліцерофосфатиди. Мієлін ЦНС містить більше гліколіпідів та менше сфінгомієліну

Т а б л и ц я 1

## Порівняння ліпопротеїдного складу мієліну центральної та периферичної нервової системи, % (27)

Ліпідний склад	ЦНС	ПНС	Білковий склад	ЦНС	ПНС
Холестерин	46	41	Основний білок мієліну	8	18
Фосфоліпиди:	33	42	Мієлін-асоційований глікопротеїн	1	0,20
плазмалоген	13	13	Протеоліпідний білок	17	0,20
фосфатидилхолін	7	10	Периферичний мієліновий білок 2	—	0,30
сфінгомієлін	6	13	Білок мієліну 0	—	45
Гліколіпиди:	20	12	Глікопротеїн мієліну олігодендроцитів	1	—
цереброзид	17	10	Періаксин	—	16
сульфатидні	3	1	Циклічна нуклеотидна фосфатаза	4	0,30
Гліцерофосфатиди	7	7	Клодін 11	1	—
Інші ліпиди	1	5	Інші білки	68	20

Т а б л и ц я 2

## Класифікація нервових волокон

Тип волокна	Діаметр, мкм	Швидкість, м/с	Характеристики
A $\alpha$ і A $\beta$	A $\alpha$ : 12—20 A $\beta$ : 6—12	A $\alpha$ : 72—120 A $\beta$ : 36—72	Товсті волокна Мієлінові Пропріоцепція, легкий дотик
A $\delta$	1—6	4—36	Середні по товщині Злегка мієлінізовані Ноцицепція
C	0,2—1,5	0,4—2,8	Тонкі волокна Немієлінізовані Температура, дотик, ноцицепція

порівняно з мієліном ПНС [50, 69] (табл. 1). Таким чином, мієлін ЦНС і ПНС має унікальний, але частково перехресний ліпідний і білковий профіль [52].

При РС демієлінізація є результатом імуноопосередкованого ураження, спрямованого на олігодендроцити й мієлін, що виробляється ними [26, 29]. Високий рівень глутамату може спричинити пошкодження олігодендроцитів, оголюючи мієлінові антигени, які стають мішенню для автореактивних лімфоцитів [66], що призводить до розвитку хронічного запалення в ЦНС [7, 42]. Зокрема ліпиди та білки, що перекриваються, можна розглядати як спільну мішень у процесі демієлінізації ЦНС і ПНС під час РС [52, 58]. Оскільки центральний і периферичний мієлін має багато спільних молекул, таких як основний білок мієліну й асоційований із мієліном глікопротеїн [20, 32, 35, 53], це може призвести до автоімунної реактивності до антигенів мієліну як у ЦНС, так і в ПНС [52]. Порівняно з ЦНС периферичні нерви мають набагато кращу здатність до регенерації та ремієлінізації, що значною мірою залежить від шванівських клітин [80]. Одночасно вони забезпечують архітектурну структуру нервів, що розвиваються,

зокрема кровоносні судини та ендоневральний, периневральний і епіневральний шари [12].

Електрофізіологічні властивості аксона додатково визначаються параметрами якості мієліну, такими як товщина та довжина, а в здорових нервах товщина мієлінової оболонки пропорційна калібру аксона [12].

Периферичні нервові волокна класифікують на 4 підкласи відповідно до діаметра волокна, швидкості провідності й ступеня мієлінізації [6] (табл. 2). A $\alpha$ -волокна й A $\beta$ -волокна вважають товстими нервовими волокнами, тоді як A $\delta$ -волокна і C-волокна — тонкими. Серед тонких волокон мієліновані A $\delta$ -волокна демонструють вищу швидкість провідності (4—36 м/с), ніж немієлінізовані C-волокна (0,4—2,8 м/с) [74], що зумовлено більшим діаметром і наявністю мієліну [15, 45].

Відомо, що при РС неврологічний дефіцит може виявлятися центральними та периферичними симптомами [9, 17, 31], хоча зазвичай вважається захворюванням, обмеженим ЦНС. У кількох дослідженнях встановлено, що деякі пацієнти з РС також мають демієлінізацію в ПНС [21, 33, 39, 47, 52,

63]. Однак дані щодо частоти й ступеня ураження ПНС при РС суперечливі [47].

Згідно з однією з теорій залучення ПНС при РС — це антигенна перехресна реактивність, яка може зумовлювати периферичну демієлінізацію [60]. Не з'ясовано, периферичні неврологічні симптоми — це результат демієлінізації в ЦНС чи первинного ураження периферичних нервів [9, 34]. Є припущення, що периферична нейропатія при РС виникає внаслідок того самого патогенезу, що впливає на ЦНС [5, 22, 47, 56, 67]. Це було досліджено за допомогою електродіагностичних тестів. Незначна демієлінізація аксонів ПНС може бути наявна в значній кількості пацієнтів з РС [9, 47]. Хоча основною мішенню при РС є демієлінізація аксонів у ЦНС, існують докази того, що РС може потенційно впливати на ПНС: дані одного з досліджень доводять, що амплітуда проведення по периферичних рухових нервах може зменшуватися під час прогресування РС [9].

Імовірна представленість запальної нейропатії при РС свідчить про спільний автоімунний патогенез, що підтримується аутоантитілами до нейрофасцину-155 [70]. Загальне імунопатогенне тло підтверджується асоціацією хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії (ХЗДП) і РС [30]. Існує низка повідомлень про пацієнтів із РС та супутньою демієлінізуювальною нейропатією, але частота її у популяції хворих на РС невідома. Ці дослідження свідчать про те, що помірна демієлінізація периферичних нервів при РС є поширенішим явищем, ніж вважають, але зазвичай залишається субклінічною [47]. Доведено, що полінейропатія дрібних волокон пов'язана з кількома аутоімунними захворюваннями, але її не досліджували при РС [28]. В одному дослідженні встановлено, що більшість периферичних нейропатій виникли пізніше ніж через 10 років від початку РС. Припускають, що РС і периферична демієлінізуювальна нейропатія не були спричинені реакцією Т-клітин, специфічною для спільного антигену, а периферична демієлінізуювальна нейропатія була ускладненням РС, зумовленим поширенням епітопу Т-клітинної реакції від мієлінового антигену ЦНС до мієлінового антигену ПНС. І навпаки, хоча РС є захворюванням, опосередкованим патологічними змінами в Т-клітинній імунній відповіді, ймовірно, периферична нейропатія як ускладнення РС має інший механізм розвитку та опосередковується гуморальним імунітетом [78]. Полінейропатії, що виникають одночасно з РС, можуть бути не діагностовані належним чином, що призводить до поглиблення інвалідизації пацієнтів [70]. Слід пам'ятати, що ураження ПНС при РС може бути також пов'язане з недостатнім харчуванням або токсичним впливом лікарських препаратів, тому її діагностика важлива для пацієнтів із РС [44, 60]. Діагностика полінейропатій у пацієнтів з РС є складною та, ймовірно, недостатньо вивченою. Її розпізнавання має важливе значення,

оскільки деякі полінейропатії можуть регресувати на тлі специфічної терапії [70].

Зазвичай клінічні ознаки нейропатії в пацієнтів із РС відсутні, але обстеження нервової провідності дає змогу діагностувати субклінічне ураження периферичних нервів (у 28 % випадків), що виявляється зниженням швидкості проведення, збільшенням дистальної латентності та затримкою пізніх відповідей (F-хвилі). Патологічний процес при РС не обмежується демієлінізацією волокон ЦНС, а поширюється також на нервові корінці, рухові та чутливі волокна периферичних нервів [41, 51].

Недавнє експериментальне дослідження на моделі РС продемонструвало значне пошкодження периферичних сенсорних нейронів [36, 77], а також виникнення демієлінізації ЦНС після демієлінізації ПНС на тваринних моделях [30, 37]. Клінічні та нейрофізіологічні спостереження неодноразово описували дисфункцію периферичних нервів при РС, а патологоанатомічні дослідження підтвердили демієлінізацію периферичних нервів при біопсіях або автопсіях пацієнтів із РС [52], зменшення товщини мієліну [57], наявність явищ гострої демієлінізації з інвазією мієлінових оболонок макрофагами та запаленням за участю мононуклеарних клітин [39] у периферичних нервах [52].

Периферична моторна та сенсорна аксональна дегенерація при РС залишається предметом дискусії [9]. Порушення провідності в периферичних нервах, що вказують на демієлінізацію, спостерігалися в пацієнтів із РС [47]. Магнітно-резонансна томографія виявила більшу частоту аномалій ПНС у пацієнтів із РС порівняно з контрольною групою [33]. Ці спостереження свідчать про те, що загальний патологічний процес може лежати в основі демієлінізації ЦНС і ПНС у пацієнтів із РС. Дослідження з використанням магнітно-резонансної нейрографії показали, що в пацієнтів із РС значно частіше реєструють ураження сідничного, великогомілкового та малогомілкового нервів порівняно зі здоровими особами контрольної групи [33, 52]. Як показали три недавніх дослідження візуалізації з використанням кількісної магнітно-резонансної нейрографії, зміни периферичних нервів можна виявити на різних стадіях РС [25, 33, 55]. Патерн кількісних параметрів магнітно-резонансної нейрографії свідчить про переважну демієлінізацію та є аргументом на користь гіпотези запальної ко-демієлінізації ПНС [24]. Пацієнти з РС страждають від різних типів нейропатичного болю, найтяжчим з яких є тригемінальна невралгія, що значною мірою впливає на якість життя [19, 68]. Так, за допомогою магнітно-резонансної томографії в 79,2 % хворих на РС виявлено контрастне підсилення трійчастого нерва, яке поширювалося на дистальну частину нерва, що вказувало на патологію периферичного мієліну [52, 75]. Наведені дані свідчать про складніший патогенез захворювання з принаймні двома механізмами демієлінізації в пацієнтів із тригемінальною невралгією та РС.

Щонайменше у 5 % пацієнтів із РС ураження периферичних нервів підтверджується змінами при електронейроміографії [78], за іншими даними, цей показник може становити 74,2 % [9, 44, 60]. Найчастішими електрофізіологічними відхиленнями, які спостерігали в пацієнтів в іншому дослідженні, були низька амплітуда М-відповіді при стимуляції ліктьового та литкового нервів і знижена швидкість проведення збудження по великогомілковому та литковому нервах. Електрофізіологічні порушення виявлені в 15 (16,5 %) із 91 обстеженого нерва [5]. Результати ще одного дослідження свідчать про підвищення мінімальної латентності F-хвилі та низьку амплітуду М-відповіді при стимуляції малогомілкового нерва [65]. Крім того, нейрофізіологічні дослідження показали, що близько 30 % обстежених пацієнтів із РРРС мали принаймні одну аномалію стандартної швидкості нервової провідності по великогомілковому, литковому або малогомілковому нервах [28, 52]. В іншому дослідженні виявлено ураження як чутливих, так і рухових нервів аксонально-дем'єлінізуючого характеру. Сенсорні порушення були виразнішими, ніж моторні: при обстеженні чутливих нервів спостерігалися більші відмінності. Сенсорні амплітуди

в усіх досліджуваних чутливих нервах були значно нижчими, ніж у контрольній групі. Крім того, зареєстровано сповільнення швидкості сенсорної провідності та збільшення латентності сенсорної відповіді в ліктьовому й литковому нервах [56].

Є дані, що молодші пацієнти, які страждають на РС протягом тривалого періоду, сприйнятливіші до розвитку деяких периферичних неврологічних розладів, особливо до подовженої латентності моторної відповіді з ліктьового та великогомілкового нервів, а також сенсорної відповіді із серединного нерва [62].

## Висновки

Залученість периферичної нервової системи при розсіяному склерозі є суперечливим питанням. Хоча сучасні дослідження демонструють можливий зв'язок між периферичними нейропатіями та перебігом розсіяного склерозу, ці дані потребують подальшого вивчення. Для повнішого розуміння цього аспекту необхідно провести додаткові дослідження залучення ПНС при РС. Це дасть змогу розширити знання про патофізіологію розсіяного склерозу та, ймовірно, поліпшити підходи до діагностики й лікування.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. З., В. М.; літературний пошук та набір матеріалу — О. З.; написання тексту — О. З., В. М.; редактування — В. М.*

## Література

1. Григорова ІА, Соколова ЛІ, Герасимчук РД та ін. Неврологія: нац. підручник. К.: Медицина; 2014. С. 346-358. ISBN 978-617-505-300-3.
2. Негрич ТІ, Шоробура МС, Негрич НО, Щур МБ, Кирилюк СЯ. Особливості перебігу розсіяного склерозу в жінок у період вагітності та вплив патогенетичного лікування на стан плода й новонародженого. Міжнародний неврологічний журнал. 2013;55(1):45-52. <http://www.mif-ua.com/archive/article/41226>.
3. Adamec I, Crnošija L, Junaković A, Skorić MK, Habek M. Progressive multiple sclerosis patients have a higher burden of autonomic dysfunction compared to relapsing remitting phenotype. *Clinical Neurophysiology*. 2018 Aug;129(8):1588-94. doi: 10.1016/j.clinph.2018.05.009.
4. Albatineh AN, Alroughani R, Al-Temaimi R. Predictors of multiple sclerosis severity score in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2020 Sep 1;22(5):233-8. doi: 10.7224/1537-2073.2019-054.
5. Anlar O, Tombul T, Kisli M. Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2003 Sep;43(6):349-51. PMID: 14535047.
6. Arcilla CK, Tadi P. Neuroanatomy, Unmyelinated Nerve Fibers. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119348.
7. Arneith B. Contributions of T cells in multiple sclerosis: what do we currently know? *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4587-93. doi: 10.1007/s00415-020-10275-x.
8. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):103-14. doi: 10.1055/s-0036-1579693.
9. Ayromlou H, Mohammad-Khanli H, Yazdchi-Marandi M, et al. Electrodiagnostic evaluation of peripheral nervous system changes in patients with multiple sclerosis. *Malays J Med Sci*. 2013 Jul;20(4):32-38. PMID: PMC3773350; PMID: 24043994.
10. Barin L, Salmen A, Disanto G, Babičić H, Calabrese P, Chan A, et al. Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:112-21. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.013.
11. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):263-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
12. Bosch-Queralt M, Fledrich R, Stassart RM. Schwann cell functions in peripheral nerve development and repair. *Neurobiology of Disease*. 2023 Jan;176:105952. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105952.
13. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*. 2005;252(suppl 5):v3-v9. doi: 10.1007/s00415-005-5002-7.
14. Calderon-Garciduenas L, Leray E, Heydarpour P, Torres-Jardon R, Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: the clinical impact on children and beyond. *Rev Neurol*. 2016;172:69-80. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.008.
15. Cascio MA, Mukhdomi T. Small Fiber Neuropathy. [Updated 2022 Dec 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 35881752.
16. Cayrol R, Wosik K, Berard JL, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule promotes leukocyte trafficking into the central nervous system. *Nat Immunol*. 2008 Feb;9(2):137-45. doi: 10.1038/ni1551.
17. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1221-31. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08220-X.
18. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1430-8. doi: 10.1056/NEJM200011163432001.
19. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019 Feb 19;20(1):20. doi: 10.1186/s10194-019-0969-0.
20. Diaz-Villoslada P, Shih A, Shao L, Genain CP, Hauser SL. Autoreactivity to myelin antigens: myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a

- prevalent autoantigen. *J Neuroimmunol.* 1999 Sep 1;99(1):36-43. doi: 10.1016/S0165-5728(99)00099-5.
21. Drake ME Jr. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis. *J Natl Med Assoc.* 1987 Jun;79(6):672-3. PMID: 3039153; PMID: PMC2625532.
  22. Eisen A, Paty D, Hoirch M. Altered supernormality in multiple sclerosis peripheral nerve. *Muscle Nerve.* 1982 May-Jun;5(5):411-4. doi: 10.1002/mus.880050513.
  23. Feigin VL, et al. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16:877-97. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
  24. Foelsleitner O, Hayes JC, Weiler M, et al. Evolution of peripheral nerve changes in early multiple sclerosis—a longitudinal MR neurography study. *Front. Neurol.* 2024 May;15:1335408. doi: 10.3389/fneur.2024.1335408.
  25. Foelsleitner O, Jäger LB, Schwarz D, et al. Peripheral nerve involvement at first diagnosis of multiple sclerosis: a prospective MR neurography study. *Invest Radiol.* 2023 Feb 1;58(2):173-9. doi: 10.1097/RLI.0000000000000915.
  26. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Nov;9(11):839-55. doi: 10.1038/nrn2480.
  27. García-García ÓD, Carriel V, Chato-Astrain J. Myelin histology: a key tool in nervous system research. *Neural Regen Res.* 2024 Feb;19(2):277-81. doi: 10.4103/1673-5374.375318.
  28. Gartzén K, Katzarava Z, Diener HC, Putzki N. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 May;18(5):789-91. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03149.x.
  29. Ghezzi L, Bollman B, De Feo L, et al. Schwann cell remyelination in the multiple sclerosis central nervous system. *Lab Invest.* 2023 Jun;103(6):100128. doi: 10.1016/j.labinv.2023.100128.
  30. Hassan A, El-Mazny A, Saher M, Ismail II, Almuqbil M. Co-occurrence of Guillain-Barre syndrome and multiple sclerosis: a rare case report. *Dubai Med J.* 19 April 2021;4(1):31-5. doi: 10.1159/000512773.
  31. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:263-83. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5.
  32. Jahn O, Tenzer S, Werner HB. Myelin proteomics: molecular anatomy of an insulating sheath. *Mol Neurobiol.* 2009 Aug;40(1):55-72. doi: 10.1007/s12035-009-8071-2.
  33. Jende JME, Hauck GH, Diem R, et al. Peripheral nerve involvement in multiple sclerosis: Demonstration by magnetic resonance neurography. *Ann Neurol.* 2017 Nov;82(5):676-85. doi: 10.1002/ana.25068.
  34. Kamm C, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. *Autoimmunity Reviews.* 2012 Jan;11(3):196-202. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.012.
  35. Kerlero de Rosbo N, Milo R, Lees MB, Burger D, Bernard CC, Ben-Nun A. Reactivity to myelin antigens in multiple sclerosis. Peripheral blood lymphocytes respond predominantly to myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Clin Invest.* 1993 Dec;92(6):2602-8. doi: 10.1172/JCI116875.
  36. Khan A, Kamran S, Ponirakis G, et al. Peripheral neuropathy in patients with multiple sclerosis. *PLOS ONE* 2018 Mar;13(3):1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0193270.
  37. Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler.* 2010 Jul;16(7):855-61. doi: 10.1177/1352458510369146.
  38. Larochelle C, Wasser B, Jamann H, et al. Pro-inflammatory T helper 17 directly harms oligodendrocytes in neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;118(34):e2025813118. doi: 10.1073/pnas.2025813118.
  39. Lassmann H, Budka H, Schnaberth G. Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1981 Feb;38(2):99-102. doi: 10.1001/archneur.1981.00510020057008.
  40. Leshner RT, Chapter 21 – Emergency Use of Electromyography. Editor(s): Pellock JM, Myer EC. *Neurologic Emergencies in Infancy and Childhood (Second Edition).* Butterworth-Heinemann; 1993. P. 405-409. ISBN 9780750694193. doi: 10.1016/B978-0-7506-9419-3.50026-X.
  41. Lisnic V, Gavriiliuc M, Odainic O, Mistic O, Nemțan V. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiological study. *Curierul Medical.* 2009;3(3):4-7. ISSN 1875-0666.
  42. Liu R, Du S, Zhao L, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:996469. doi: 10.3389/fimmu.2022.996469.
  43. Lublin FD, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Neurology in clinical practice.* In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. 5th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2008. P. 1584-1612.
  44. Maathuis EM, Henderson RD, Drenthen J, et al. Optimal stimulation settings for CMAP scan registrations. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2012;7:4. doi: 10.1186/1749-7221-7-4.
  45. Madsen CS, Finnerup NB, Baumgärtner U. Assessment of small fibers using evoked potentials. *Scand J Pain.* 2014 Apr 1;5(2):111-8. doi: 10.1016/j.sjpain.2013.11.007.
  46. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007 Oct;6(10):903-12. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0.
  47. Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Hayakawa S, Sawai S, Hattori T. Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2008 Aug;119(8):1829-33. doi: 10.1016/j.clinph.2008.04.010.
  48. Muzio MR, Fakoya AO, Cascella M. Histology, Axon. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32119275.
  49. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):938-52. doi: 10.1056/NEJM200009283431307.
  50. O'Brien JS, Sampson EL. Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin. *J Lipid Res.* 1965 Oct;6(4):537-44. PMID: 5865382.
  51. Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Jan;87(1):29-36. doi: 10.1136/jnnp-2014-309831.
  52. Oudejans E, Luchicchi A, Strijbis EMM, Geurts JJG, van Dam AM. Is MS affecting the CNS only? *Neurology, Neuroimmunology, Neuroinflammation.* 2021 Jan;8(1). doi: 10.1212/NXI.0000000000000914.
  53. Patzig J, Jahn O, Tenzer S, et al. Quantitative and integrative proteome analysis of peripheral nerve myelin identifies novel myelin proteins and candidate neuropathy loci. *J Neurosci.* 2011 Nov 9;31(45):16369-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4016-11.2011.
  54. Peterson L, Fujinami R. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1-2):37-44. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.015.
  55. Pietsch AM, Viehöver A, Diem R, et al. Quantification and proximal-to-distal distribution pattern of tibial nerve lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis: assessment by MR neurography. *Clin Neuroradiol.* 2023 Jun;33(2):383-92. doi: 10.1007/s00062-022-01219-1.
  56. Pogorzelski R, Baniukiewicz E, Drozdowski W. Subkliniczne uszkodzenie obwodowego układu nerwowego u chorych na stwardnienie rozsiane [Subclinical lesions of peripheral nervous system in multiple sclerosis patients]. *Neurol Neurochir Pol.* 2004 Jul-Aug;38(4):257-64. Polish. PMID: 15383952.
  57. Pollock M, Calder C, Allpress S. Peripheral nerve abnormality in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1977 Jul;2(1):41-8. doi: 10.1002/ana.410020107.
  58. Poser CM. The peripheral nervous system in multiple sclerosis. A review and pathogenetic hypothesis. *J Neurol Sci.* 1987 Jun;79(1-2):83-90. doi: 10.1016/0022-510x(87)90262-0.
  59. Prajwal P, Marsool MDM, Asharaf S, et al. Comparison of recent updates in genetics, immunology, biomarkers, and neuroimaging of primary-progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis and the role of ocrelizumab in the management of their refractory cases. *Health Sci Rep.* 2023 Jul 12;6(7):e1422. doi: 10.1002/hsr2.1422.
  60. Raftari S, Saeidi M. Evaluation of electrodiagnostic changes in patient with multiple sclerosis. *Reviews in Clinical Medicine.* 2014;1(2):66-70. doi: 10.17463/RCM.2014.02.006.
  61. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169-80. doi: 10.1056/NEJMr1401483.
  62. Saeidi M, Raftari S, Roudbary S, Rezaeitalab F, Hatamian H. Peripheral neuro electrodiagnostic abnormalities in patients with multiple sclerosis: a cross sectional study. *Caspian J Neurol Sci.* 2016; 2 (4):41-8 doi: 10.18869/acadpub.cjns.2.7.41.
  63. Saito H, Kobayashi K, Mochizuki H, Ishii T. Axonal degeneration of the peripheral nerves and postganglionic anhidrosis in a patient

- with multiple sclerosis. *Tohoku J Exp Med*. 1990 Nov;162(3):279-91. doi: 10.1620/tjem.162.279.
64. Salzer J.L., Zalc B. Myelination. *Current Biology*. 2016 Oct 24;26:20pR971-R975. doi: 10.1016/j.cub.2016.07.074.
65. Sarova-Pinhas I, Achiron A, Gilad R, Lampi Y. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995;91:234-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb06996.x.
66. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Wiendl H. Therapeutic uses of anti- $\alpha$ 4-integrin (anti-VLA-4) antibodies in multiple sclerosis. *Int Immunol*. 2015 Jan;27(1):47-53. doi: 10.1093/intimm/dxu096.
67. Shefner JM, Mackin GA, Dawson DM. Lower motor neuron dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve*. 1992 Nov;15(11):1265-70. doi: 10.1002/mus.880151108.
68. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Jan;13(1):320. doi: 10.1007/s11910-012-0320-5.
69. Spritz N, Singh H, Geyer B. Myelin from human peripheral nerves. Quantitative and qualitative studies in two age groups. *J Clin Invest*. 1973 Feb;52(2):520-3. doi: 10.1172/JCI107210.
70. Suanprasert N, Taylor BV, Klein CJ, et al. Polyneuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:284-90. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.026.
71. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1039-42. PMID: 10871010; PMCID: PMC7973892.
72. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-36. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
73. Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, et al. The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. *Neurol Sci*. 2003;24 (Suppl 5):s268-s270. doi: 10.1007/s10072-003-0171-6.
74. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev*. 1979 Oct;59(4):919-57. doi: 10.1152/physrev.1979.59.4.919.
75. van der Meijs AH, Tan IL, Barkhof F. Incidence of enhancement of the trigeminal nerve on MRI in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002 Feb;8(1):64-7. doi: 10.1191/1352458502ms7750a.
76. Wang G, Marrie RA, Fox RJ, et al. Treatment satisfaction and bothersome bladder, bowel, sexual symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:16-21. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.006.
77. Wang IC, Chung CY, Liao F, et al. Peripheral sensory neuron injury contributes to neuropathic pain in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Rep* 2017;7:42304. doi: 10.1038/srep42304.
78. Warabi Y, Yamazaki M, Shimizu T, Nagao M. Abnormal nerve conduction study findings indicating the existence of peripheral neuropathy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Biomed Res Int*. 2013;2013:847670. doi: 10.1155/2013/847670.
79. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112(Pt 1):133-46. doi: 10.1093/brain/112.1.133.
80. Zhou Y, Notterpek L. Promoting peripheral myelin repair. *Exp Neurol*. 2016 Sep;283(Pt B):573-80. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.007.

O.V. ZABARA<sup>1</sup>, V.S. MELNYK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Multiple sclerosis — a disease of the central and peripheral nervous system? (literature review)

Multiple sclerosis is considered a chronic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. However, the issue of peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis is still relevant. Some studies suggest that demyelination of peripheral nerves is present in multiple sclerosis. In addition, the described data suggest that the process of peripheral nerve demyelination in this disease is more widespread than suspected. It is hypothesized that peripheral neuropathy in such patients results from the same pathogenesis affecting the central nervous system. Some studies have reported that patients had antibodies to peripheral myelin antigens. Changes in the structure of peripheral nerves were confirmed by magnetic resonance imaging and neurography. At the same time, pathologic studies were performed that revealed decreased myelin thickness. Some neurophysiological abnormalities in the examination of peripheral nerves in patients with multiple sclerosis using nerve conduction studies are also described.

It is important to diagnose peripheral neuropathy in time, as it can complicate the clinical picture and multiple sclerosis types. However, the data on the frequency and extent of peripheral nervous system damage in multiple sclerosis remain controversial and not fully understood, although current studies demonstrate a possible link between peripheral neuropathy and multiple sclerosis. To better understand this pathogenesis, additional research on peripheral nerve damage in multiple sclerosis is needed, which will deepen knowledge of the pathophysiology of this disease and improve approaches to diagnosis and treatment.

**Keywords:** multiple sclerosis, neuropathy, demyelination, peripheral nervous system, myelin, nerve conduction studies.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Забара ОВ, Мельник ВС. Розсіяний склероз — захворювання центральної та периферичної нервової системи? (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2024;4:5-11. doi: 10.30978/UNJ2024-4-5.

Zabara OV, Melnyk VS. (Multiple sclerosis — a disease of the central and peripheral nervous system? (literature review). Ukrainian Neurological Journal. 2024;4:5-11. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-5>. Ukrainian.