



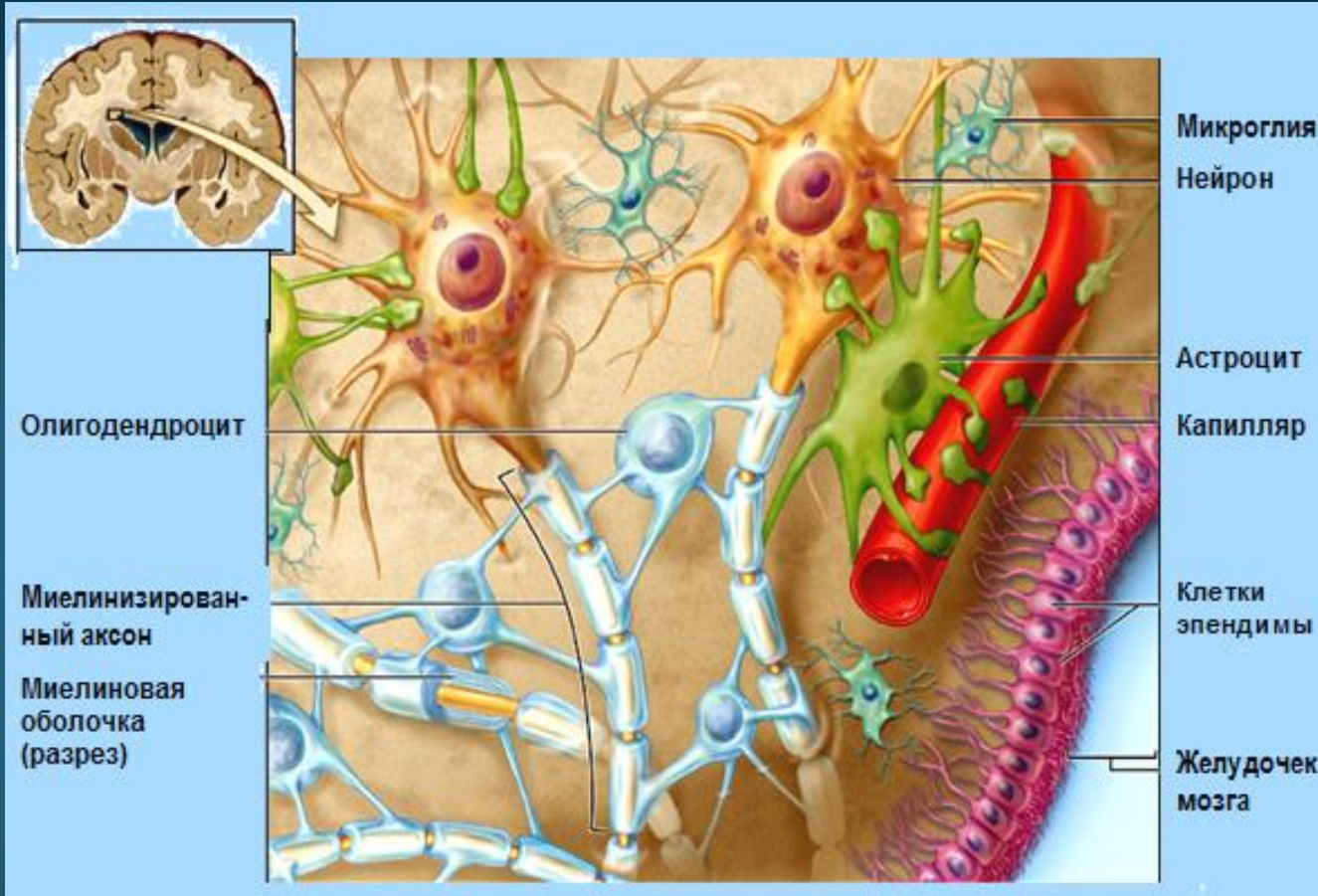
Патофизиологические основы нейродегенеративных заболеваний

(болезни Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз)

Галина Григорьевна Скибо

***Д.мед.наук, профессор, зав. отделом цитологии,
Институт физиологии им.А.А.Богомольца***

Нервная ткань



Особенности:

- формирует нервную систему (центральную и периферическую)

- клеточные элементы:
нейроны,
микроглия,
олигодендоциты (ЦНС),
астроциты,
эпендимальные клетки (ЦНС),
Шванновские клетки (ПНС)

- межклеточные контакты:
синапсы

Основная функция: *получение, переработка и передача информации, обеспечение гомеостаза организма*

100 млрд. нейронов/мозг

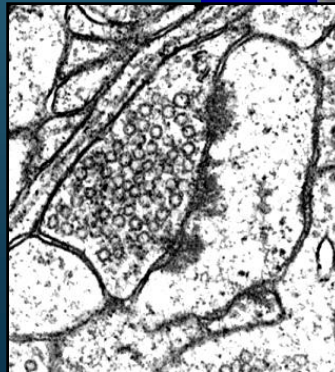
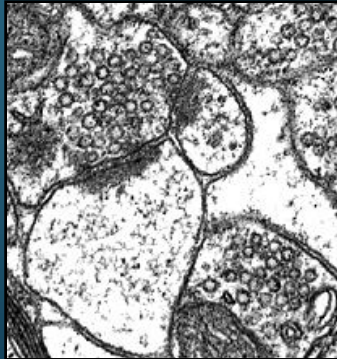
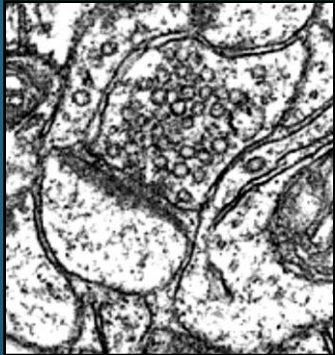
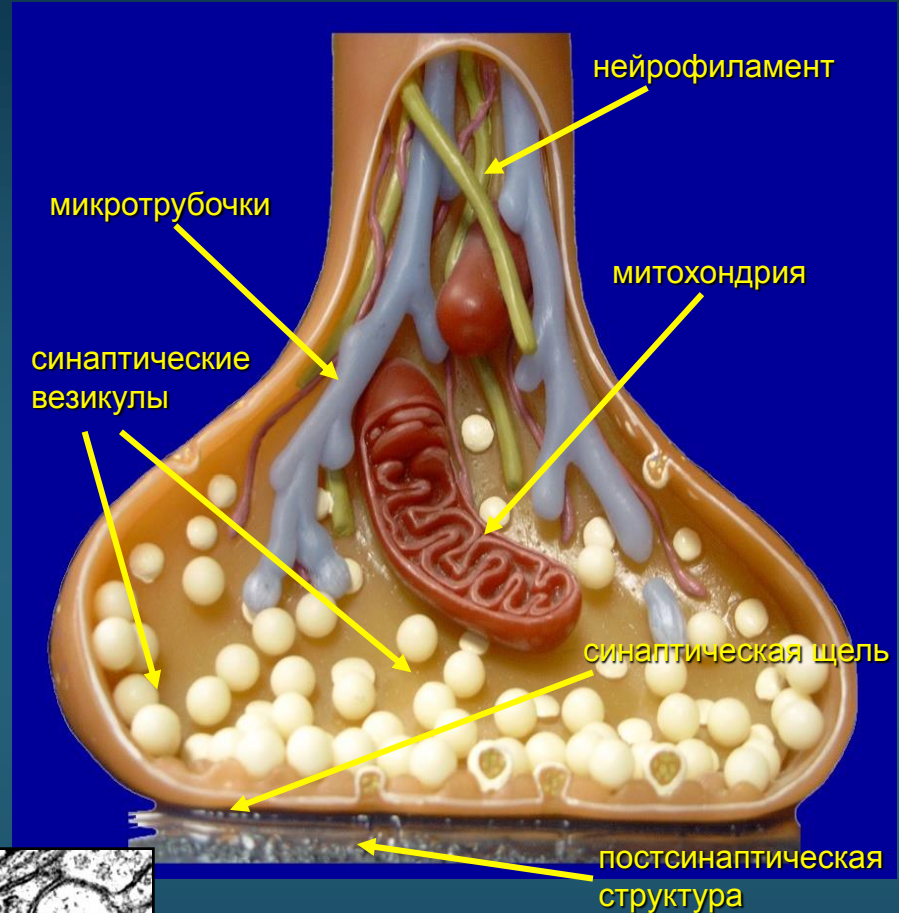
10-30 тыс. синапсов/нейрон

200 тыс. сигналов /секунда

Синапсы

Синапс — место контакта между двумя нейронами или между нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой. Служит для передачи нервного импульса между двумя клетками, причём в ходе синаптической передачи амплитуда и частота сигнала могут регулироваться.

Термин был введён в 1897 г. английским физиологом Чарльзом Шеррингтоном.

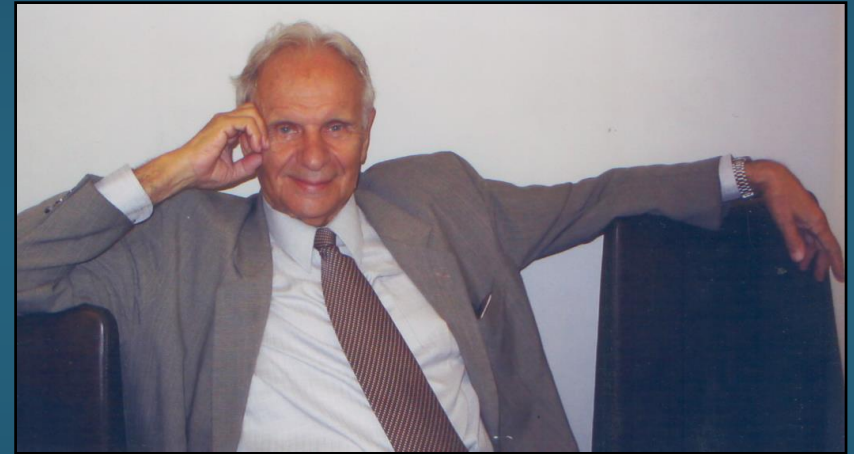




Пластичность мозга -

способность мозга изменять структуру и функцию в процессе обучения, индивидуального развития или повреждения. Пластичность проявляется в нормальных условиях, когда мозг начинает обрабатывать сенсорную информацию.

Термин
«пластичность мозга»
был введен Эрнесто
Лугаро в 1906 г.



Академик Костюк П.Г.

Нервная система отличается от всех других систем организма **исключительной изменчивостью структурных и функциональных характеристик ее элементов**, которые могут изменять свою форму, молекулярную организацию и взаимные связи в широком диапазоне времени – от секунд до часов и лет.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

– это заболевания, возникающие в результате **прогрессирующей дегенерации и гибели нейронов**, входящих в определенные структуры ЦНС, приводящие к разрыву связей между отделами ЦНС и дисбалансу в синтезе и выделении соответствующих нейромедиаторов и, как следствие, вызывающие нарушение памяти, координации движений и мыслительных способностей человека.

- **Длительный латентный период** в их развитии (от 6 до 8-10 лет), отсутствие действенных патогенетических методов лечения и абсолютно смертельный исход
- **Патогенез недостаточно понятен**. В большинстве случаев важным является взаимодействие генетических (наследственных) факторов и возраста
- Некоторые дегенеративные болезни поражают **определенные анатомические системы или взаимосвязанные нервные образования**. Патология может быть диффузной или, когда она фокальная, может быть и билатеральной, или симметричной
- Характерным признаком является накопление в нейронах «неправильных» белков – так называемая **протеинопатия**

ТИПЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Когнитивные расстройства (деменции)

А. Дегенерация коры головного мозга (болезнь Альцгеймера, ишемическая деменция, болезнь Пика)

Двигательные расстройства

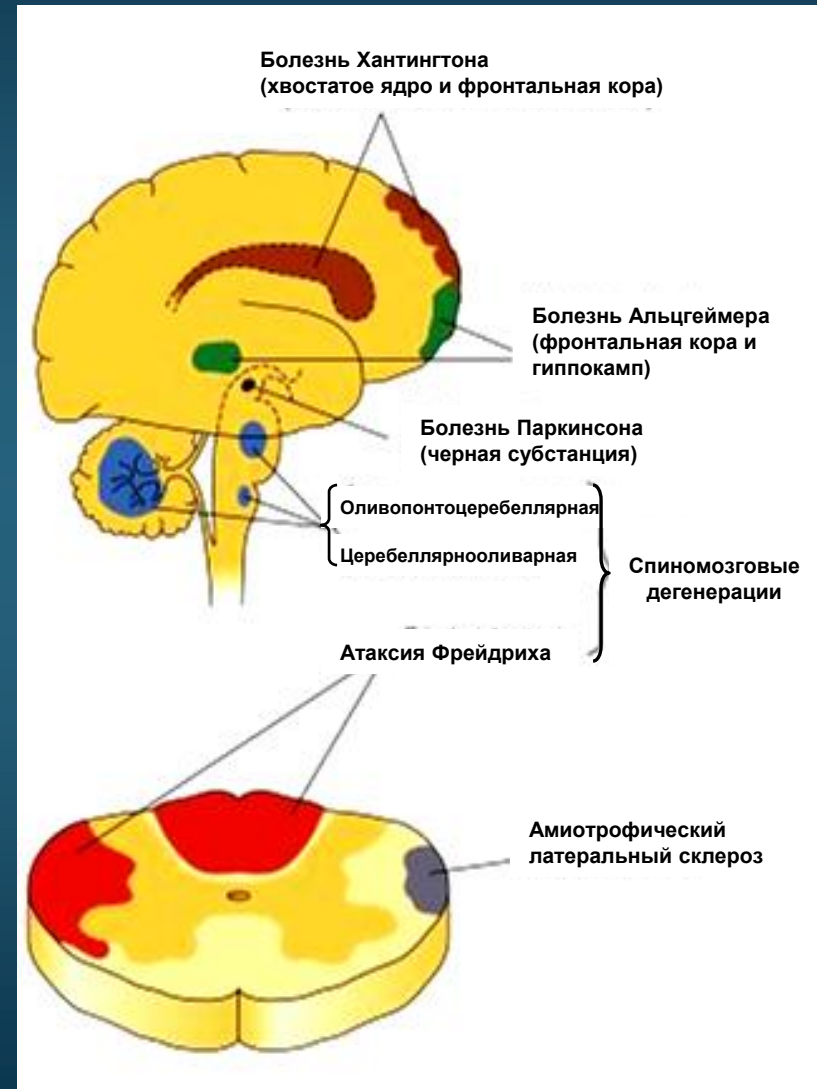
А. Дегенерация, охватывающая *substantia nigra* и базальные ганглии (болезнь Паркинсона)

Б. Дегенерация, охватывающая мозжечок и соединяющие пути (атаксия Фрейдриха, атаксия-телеангиэктазия)

В. Дегенерация моторных нейронов (амиотрофический латеральный склероз)

Г. Дегенерация базальных ганглиев (болезнь Хантингтона)

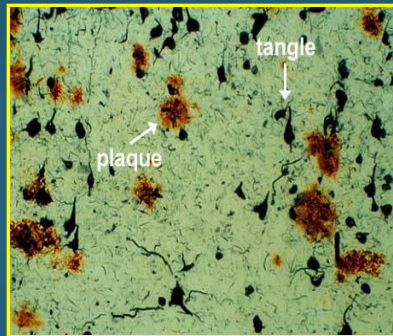
Д. Множественная системная атрофия. Может проявляться как В. (стриатонигральная дегенерация), либо как дисфункция автономных систем (синдром Шая-Драгера)
Рассеянный склероз



Нейродегенеративные заболевания как протеинопатии

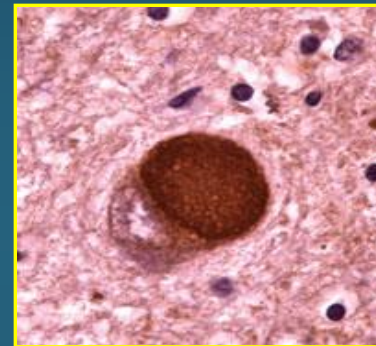
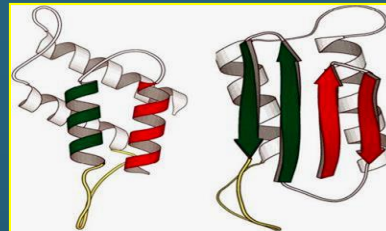
Ключевым моментом в патогенезе нейродегенеративных болезней является отложение **патологических белков** в мозге.

Так, определенные клеточные протеины, которые в норме являются растворимыми, за счет нарушения пространственной структуры превращаются в нерастворимые и откладываются в ткани мозга в виде **нерастворимых фибриллярных депозитов**. Эти депозиты могут быть идентифицированы на срезах и являются специфическими для определенных групп заболеваний.

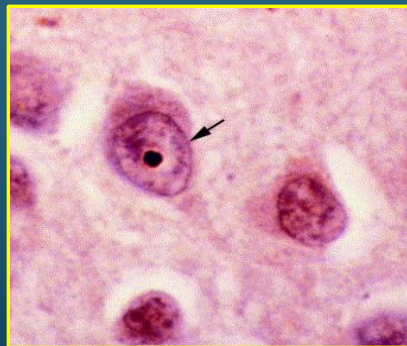


Болезнь Альцгеймера:
бляшки и клубки

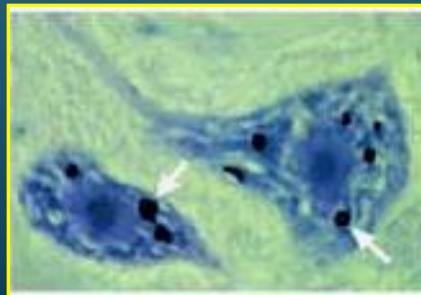
α -спираль \rightarrow α -спираль + β -складчатый слой ~ 40%



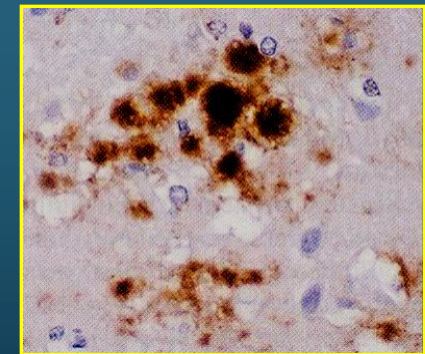
Болезнь Паркинсона
Тельца Леви



Болезнь Хантингтона:
внутриядерные включения

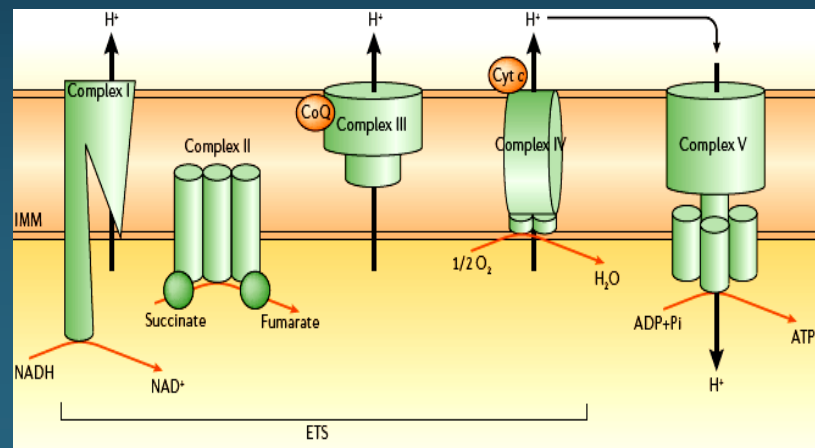
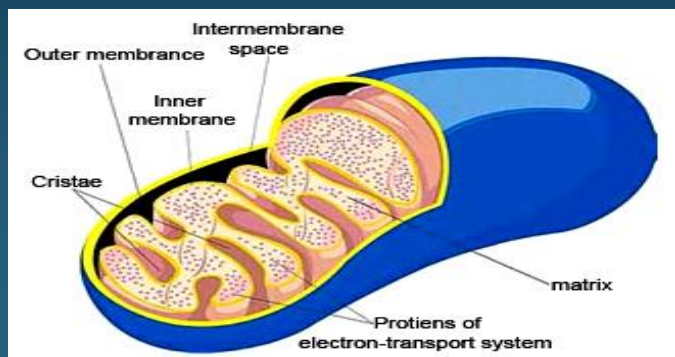


Амиотрофический латеральный склероз:
внутриклеточные агрегаты



Прионные бляшки

Накопление белковых агрегатов и нарушение функций митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях

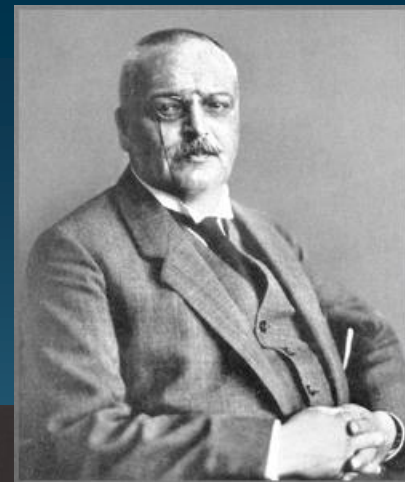


Заболевание	Вид инклюзий	Агрегированный белок	Митохондриальные дисфункции
Болезнь Альцгеймера	Амилоидные бляшки	Амилоид $-\beta$ ($A\beta$)	Дефекты в комплексах III и V
	Нейрофибриллярные клубки	Тау-протеин	
Болезнь Паркинсона	Тельца леви	α -синуклеин	Дефекты в комплексах I и IV
Амиотрофический латеральный склероз	Нейрофиламенты СОД-1	СОД-1	Нарушение комплексов I и IV
Болезнь (хорея) Хантингтона	Внутриядерные инклюзии	Хантингтин (с повторами полиГлу)	Дефекты в комплексе II

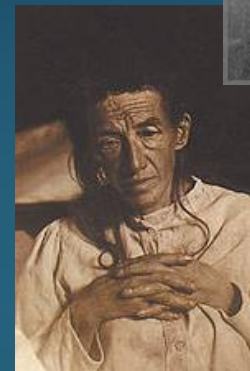
Болезнь Альцгеймера

В 1901 году немецкий психиатр **Алоис Альцгеймер** отметил случай болезни, которая впоследствии была названа его именем. Анализ заболевания пятидесятилетней Августы Д. он опубликовал впервые в 1907 году, после того как пациентка, за которой он наблюдал, скончалась.

В течение последующих пяти лет в медицинской литературе появилось ещё одиннадцать похожих описаний, причём авторы некоторых из них уже использовали термин «болезнь Альцгеймера».



Алоис Альцгеймер
1864-1915



Августа Д., пациентка Алоиса Альцгеймера, 1901 г.



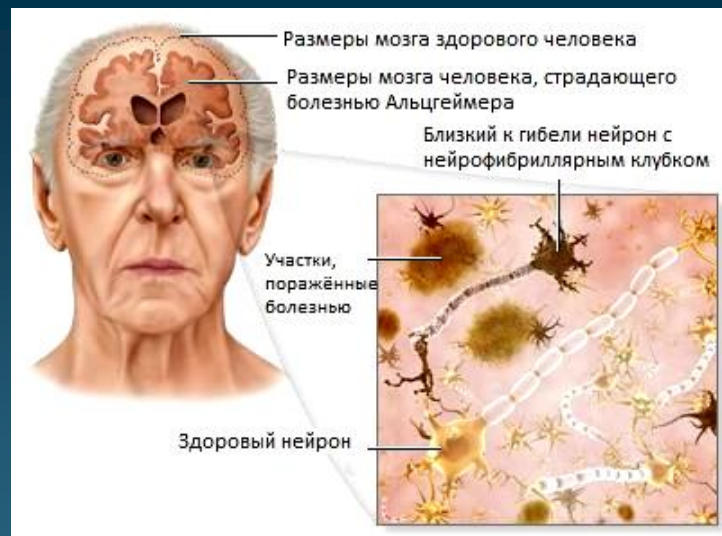
Эмиль Крепелин
1856-1926

Эмиль Крепелин был первым, кто назвал болезнь Альцгеймера самостоятельным заболеванием. В 1910 году он выделил её в качестве подтипа сенильной деменции в восьмом издании своего учебника по психиатрии, дав ей параллельное название «пресенильная деменция».

Болезнь Альцгеймера

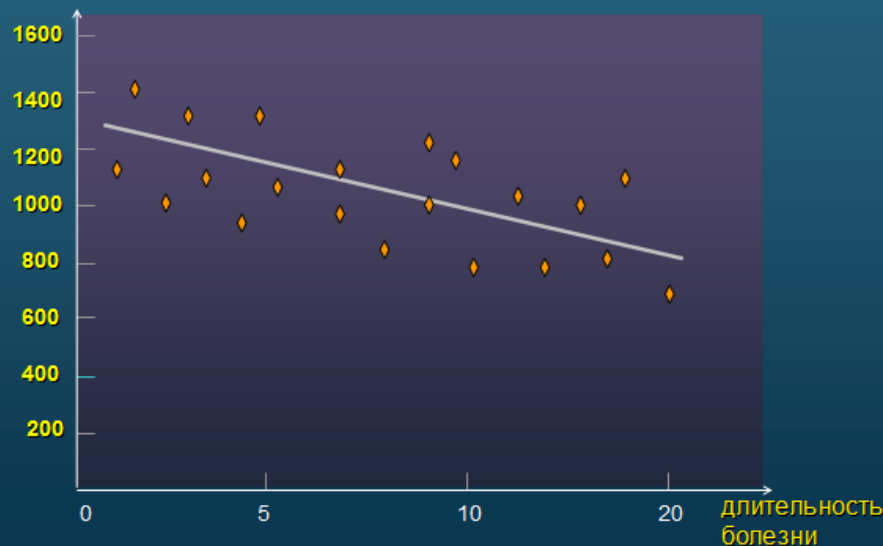
Болезнь Альцгеймера - дегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся прогрессирующим снижением интеллекта, расстройством памяти и изменением поведения.

По оценкам ВОЗ в мире около **18 миллионов человек** страдает болезнью Альцгеймера.

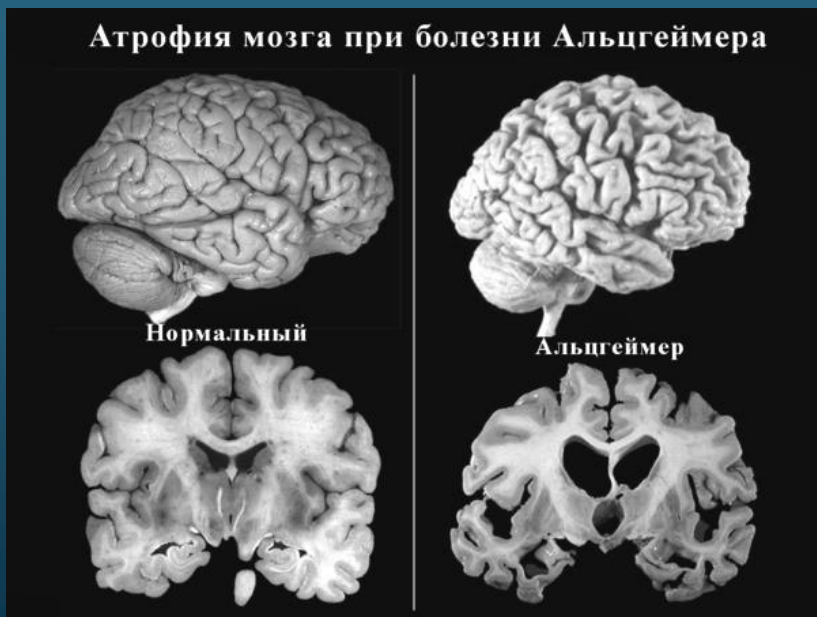


Снижение массы мозга при болезни Альцгеймера (возраст 70-90)

Масса мозга, г.

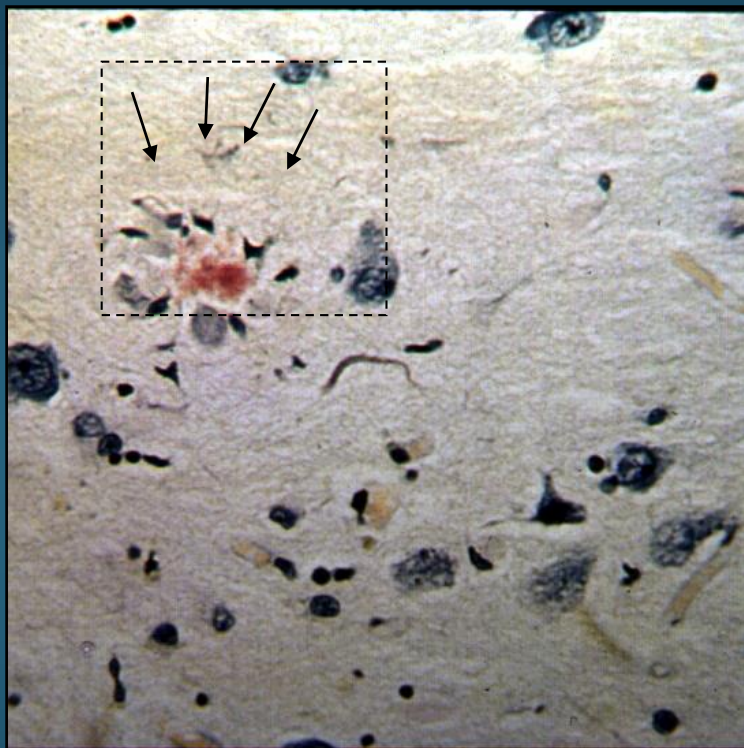


Атрофия мозга при болезни Альцгеймера



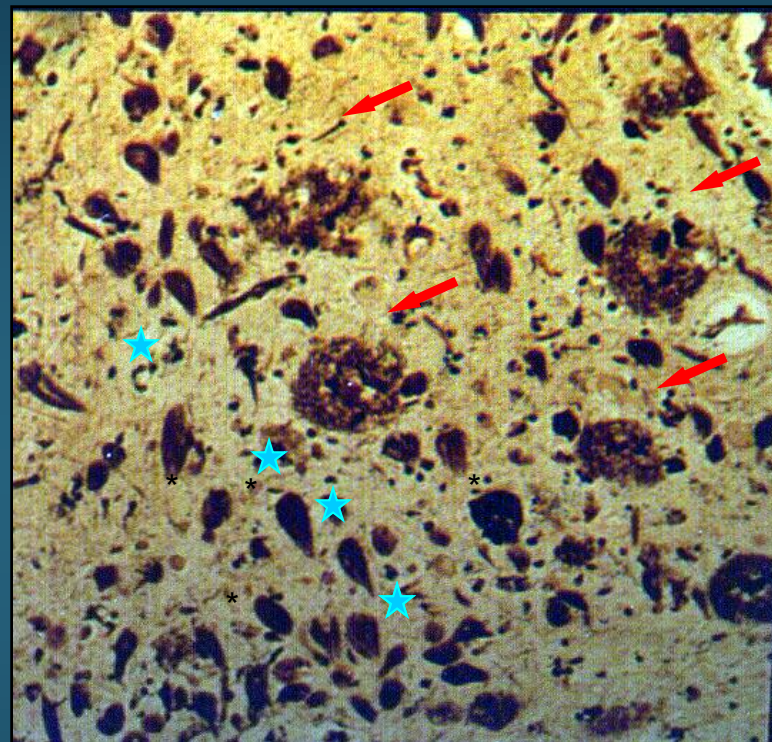
Болезнь Альцгеймера

всегда сопровождается **протеинопатией** — накоплением в тканях мозга ненормально свёрнутых белков — **бета-амилоида** и **тау-белка**



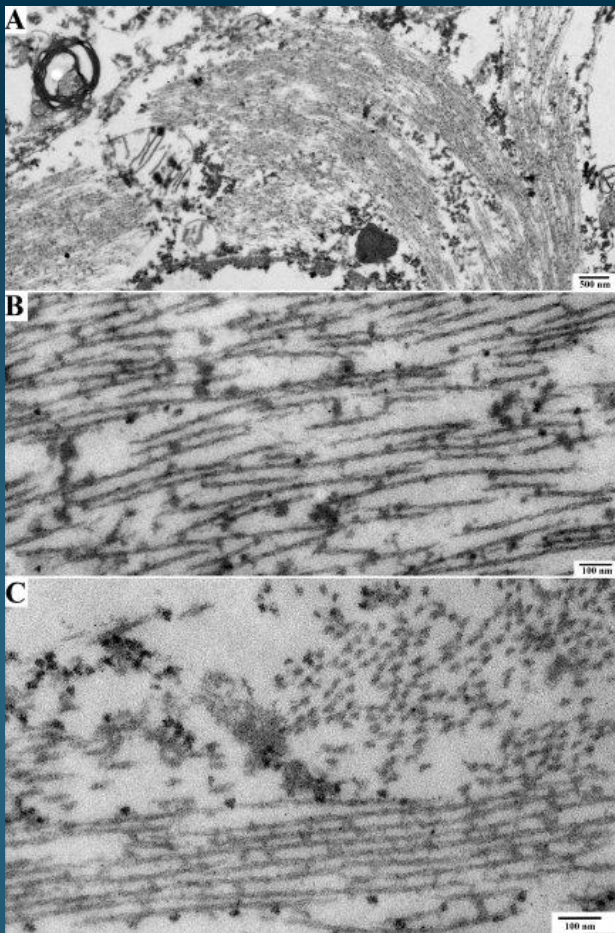
Нейритные бляшки: Некоторые бляшки имеют центр, состоящий из отложений бета-амилоидного белка. Этот белок может откладываться вокруг кровеносных сосудов.

На срезе амилоид виден как аморфный материал, окрашенный в розовый цвет (Конго красный), окруженный реактивными микроглиальными клетками (указаны стрелками).



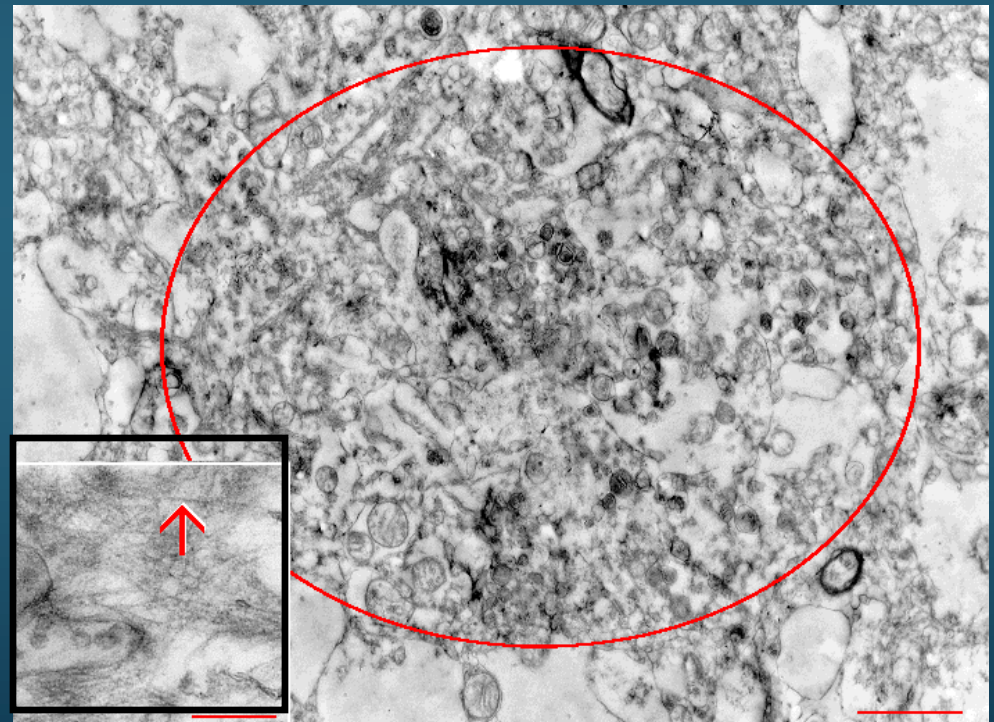
Нейрофибрилярные клубки (звездочки) и **нейритные бляшки** (стрелки) при болезни Альцгеймера.

Гиппокамп пациента с выраженной деменцией (импрегнация серебром). Клубки расположены внутри нейронов, а бляшки - внеклеточно



Ультраструктурный анализ патологических включений

Нейритная (сенильная, амилоидная) бляшка в ткани церебрального кортекса. Амилоидные филаменты представлены на вставке
Scale = 2 μm , (200 nm in inset).



Электронные микрофотографии **нейрофибрилярных клубков**.
(A) Цитоплазма нейронов, содержащая **нейрофибрилярные клубки**
(B, C) Фото высокого разрешения **нейрофибрилярных клубков** показывают продольно и поперечно расположенные филаменты

Генетика болезни Альцгеймера

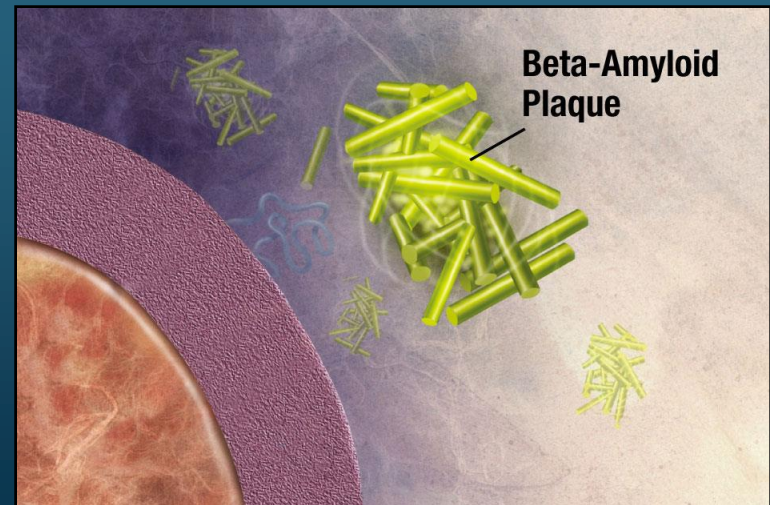
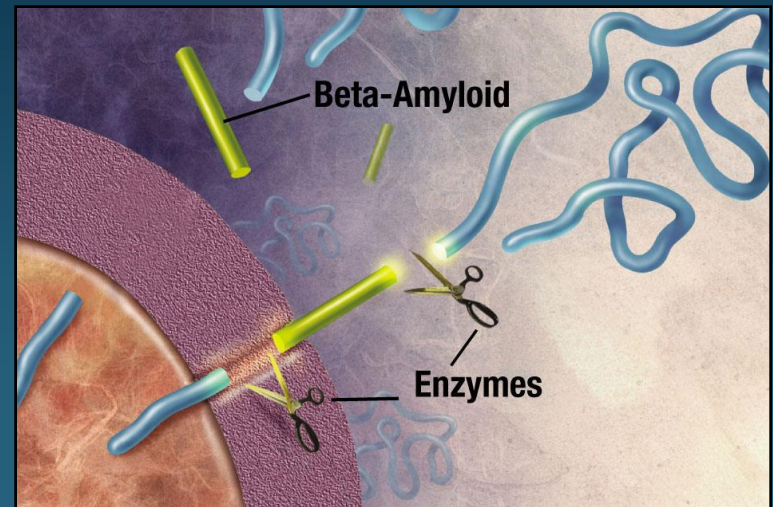
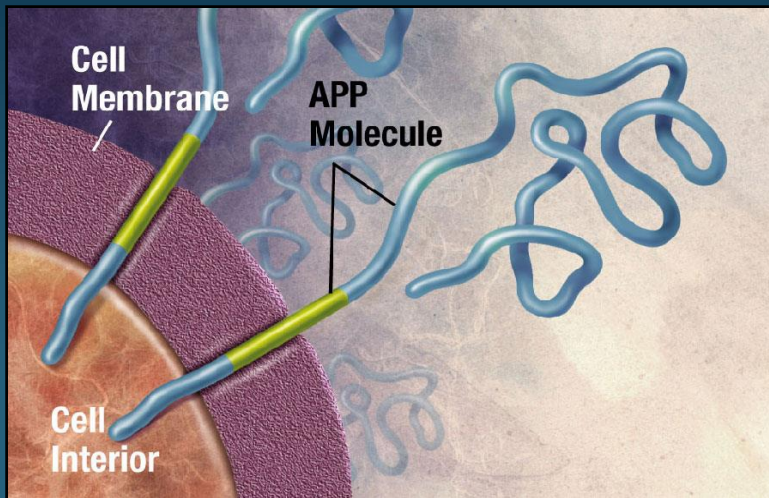


В 1990-е годы были обнаружены гены, связанные с болезнью Альцгеймера.

На **1-й хромосоме** локализован ген пресенилина-2 (**PSN-2**), на **14-й** – ген-пресенилина-1 (**PSN-1**) и на **21-й хромосоме** – амилоидного предшественника (**β -APP**).

- Мутации в гене **PSN-1** оказались ответственными за 60–70% всех ранних (пресенильных) случаев семейной формы БА. Мутации в гене PSN-1 обязательно проявляются в возрасте от 30 до 50 лет
- Мутации в гене **PSN-2** более редки. Мутации в гене PSN-2 вовлечены в развитие более редких как ранних, так и поздних семейных форм болезни Альцгеймера.
- Носители мутаций в **гене APP** встречаются в 3–5% всех семей с пресенильным типом заболевания. Наследование этого признака происходит по аутосомно-доминантному типу.
- Ген **APOE**, кодирует ApoE, белковый компонент нескольких плазменных липопротеинов. Аллель e4 **APOE** увеличивает восприимчивость к несемейной болезни Альцгеймера.

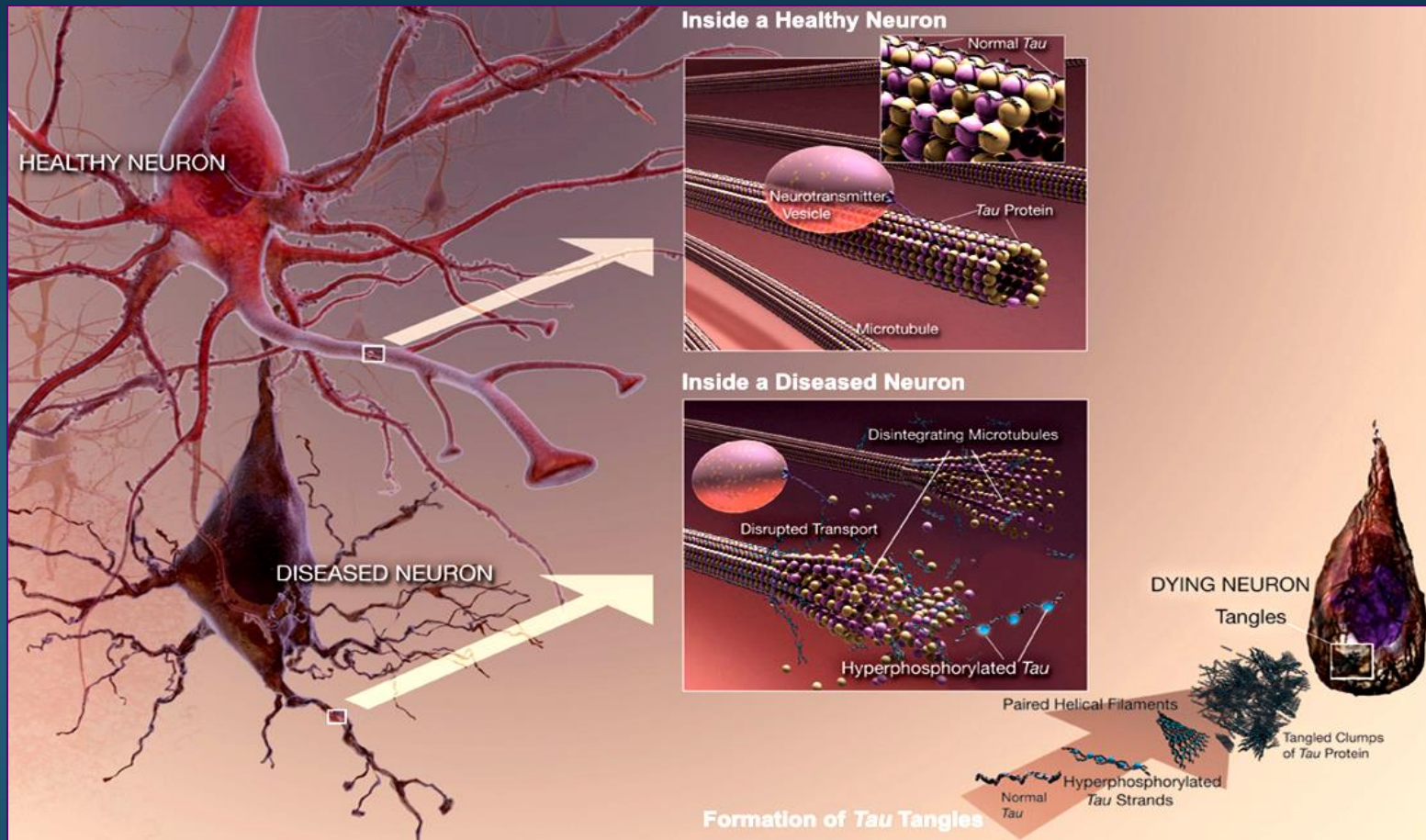
Образование амилоидной бляшки



Amyloid precursor protein (APP) – один из многих белков, встроенных в поверхностную мембрану. В некоторых клеточных компартментах, а также с внешней стороны мембраны α -, β - и γ -секретазы разрезают этот белок на отдельные фрагменты.

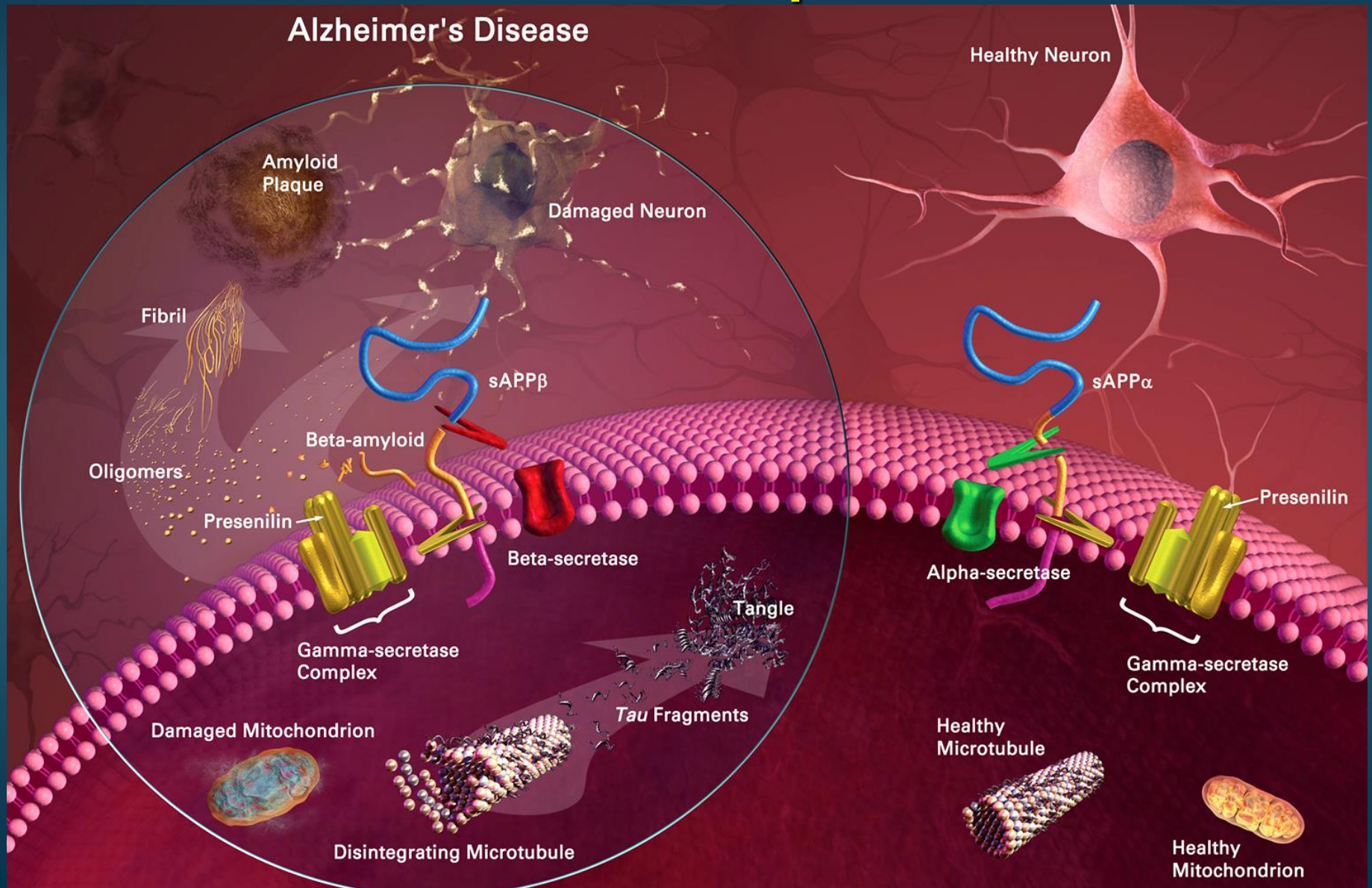
Патологический процесс связан с последовательной **фрагментацией APP - β - и γ -секретазами**. При этом образуются фрагменты белка длиной в 42 аминокислоты, которые обладают способностью к **агрегации** с образованием бляшек. Амилоидные бляшки посредством ряда **нейротоксических** механизмов поражают паренхиму головного мозга.

Формирование нейрофибриллярных клубков



Нейрофибриллярные клубки образуются **гиперфосфорилированием тау-белка**. В норме **тау-белок связывается с микротрубочками** и принимает участие в их формировании и стабилизации. При **гиперфосфорилировании** этот белок не может выполнять свою функцию, микротрубочки становятся **нестабильными** и начинают **распадаться**. Несвязанный **тау-белок** формирует скопления - **нейрофибриллярные клубки**

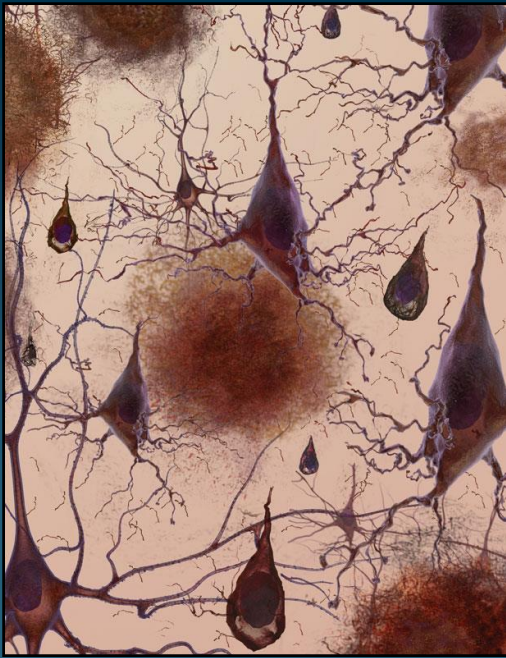
Клеточная патология при болезни Альгеймера



Механизмы формирования патологического β -амилоида и нейрофибриллярных клубков



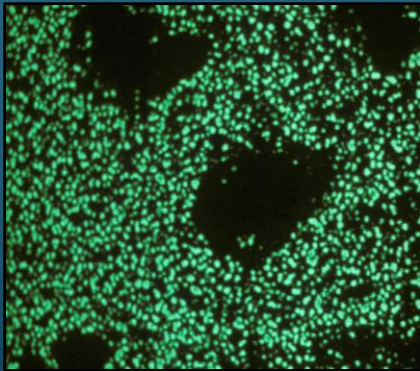
Потеря связей между клетками и клеточная гибель



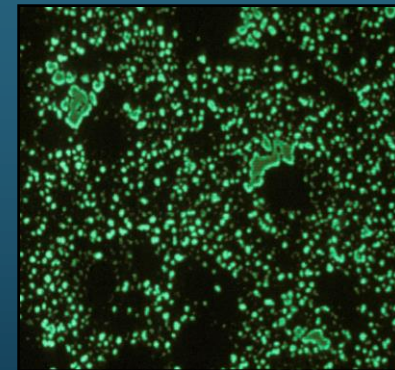
Третьим основным признаком **болезни Альцгеймера** является постепенная **потеря связей между нейронами**, а поскольку нейроны не могут функционировать изолированно друг от друга, они погибают.

После гибели нейронов определенные области мозга начинают сморщиваться (атрофия мозга). На финальной стадии болезни повреждается почти весь мозг.

Уменьшение количества синаптических терминалей при болезни Альцгеймера



Нормальная кора



Изменения при болезни Альцгеймера

Синаптические терминалы коры головного мозга (конфокальная микроскопия).
Иммуногистохимия с использованием антител к синаптофизину. .
Каждая зеленая метка соответствует пресинаптическому окончанию

Клиническая картина

1. **Дебют** обычно медленный и может длиться от нескольких месяцев до 2-4 лет. Характеризуется появлением и постепенным нарастанием *расстройств памяти*. Разрушение памяти протекает, согласно закону Рибо: сначала разрушение памяти касается недавних воспоминаний, затем оно распространяется на все стороны умственной деятельности, позднее захватывает чувствования и привычки.
2. **Начальный период** характеризуется *утратой спонтанности в психике*. В поведении больного на фоне снижения памяти возникают стереотипные реакции.
3. **Развернутый период** - появление *агнозии, афазии и апраксии*. Больной не понимает обращенной речи, не может назвать предметы. В некоторых случаях развивается логорея - поток малопонятной из-за аграмматизмов речи. Расстройства речи сопровождаются нарушением письма и чтения. Зрительная агнозия в виде невозможности узнать форму, предмет, лицо. Пространственная агнозия не позволяет больным адаптироваться в новом пространстве, рассмотреть особенности картинки (не могут сложить целое представление о картинке, видят только отдельные элементы), не могут определить расположение предметов в пространстве. В конце этой стадии развивается апраксия - невозможность совершения произвольных движений и распад приобретенных ранее навыков (стояние, сидение, владение столовыми предметами, ходьба).
4. **Конечная стадия** характеризуется *глубоким общим слабоумием*. Из двигательных актов остаются примитивные рефлексы сосательные, жевательные, глотательные.

Ранняя диагностика болезни Альцгеймера

В настоящее время наиболее информативным прижизненным биомаркером БА признается выявление бляшек Аβ в головном мозге методом **позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)** с использованием специфических радиофармпрепаратов

В **цереброспинальной жидкости** больных, страдающих болезнью Альцгеймера, **снижен уровень пептида b-AP42 и повышен уровень белка tau**. Присутствие в ликворе комбинации этих двух предположительных маркеров болезни Альцгеймера признается фактором, повышающим точность диагностики заболевания

Обонятельный тест. Самым распространенным является Smell Identification Test™ (Sensonics, Inc., Haddon Heights, NJ), разработанный в Пенсильванском университете (ТПУ). Тест содержит 40 образцов различных запахов с вариантами ответа. Тест снабжен точным количественным расчетом показателей, свидетельствующих о развитии заболевания.

Генетическое тестирование

Современная терапия

Специальных препаратов, излечивающих болезнь Альцгеймера, пока не существует. Однако есть лекарства, которые облегчают проявления болезни и существенно сдерживают ее развитие.

компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление дефицита нейротрансмиттеров в различных нейрональных системах, которые в большей или меньшей степени страдают при БА. К ним относятся:

- ингибиторы ацетилхолинэстеразы: необратимые (физостигмин, такрин, амиридин) частично обратимые (экселон) и обратимые (арисепт)
- препараты направленные на усиление центральной холинергической активности - глатилин
- модуляторы глутаматергической системы- акатинол, мемантин

нейропротективная терапия, способствующая повышению жизнеспособности нейронов и нейрональной пластичности - церебролизин, мексидол

вазоактивная терапия- ницерголин (сермион)

противовоспалительная терапия. Основанием для разработки этой терапии послужили данные, показывающие, что лица, длительно получавшие негормональную противовоспалительную терапию, достоверно реже заболевают БА. Имеются данные о возможном вовлечении иммунных и воспалительных процессов в нейрональное повреждение при БА. Пока неясно, играют ли они роль первичного механизма или являются ответом на происходящие патологические изменения

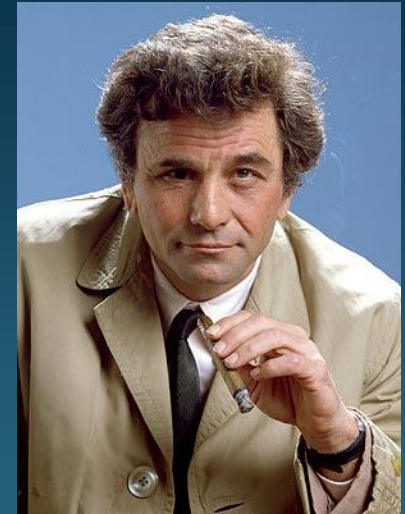
клеточная терапия



Рональд Рейган



Рита Хэйворт



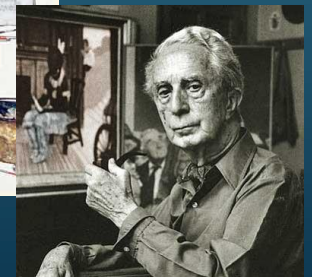
Питер Фальк



Ани Жирардо



Айрис Мердок

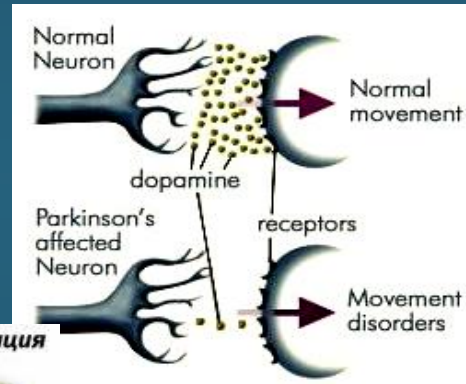


Норман Роквелл

Болезнь Паркинсона

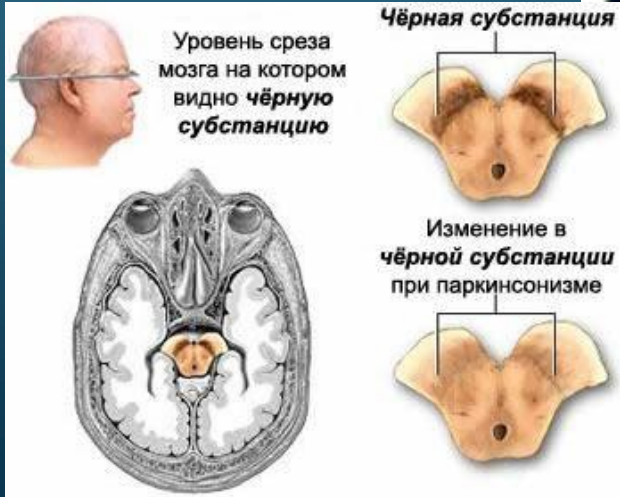
Впервые описано в 1817 году **Джеймсом Паркинсоном** в книге "Эссе о дрожательном параличе".

В употребленном названии «дрожательный паралич» было справедливо отражено необычное сочетание основных симптомов болезни – избыточной непроизвольной подвижности (**тремор**), «скованности» и повышения мышечного тонуса (**ригидность**) и неспособности удерживать равновесие (**постуральная неустойчивость**).



Болезнь Паркинсона или паркинсонизм – заболевание пожилых людей, чаще всего развивается в возрасте 70-80 лет. Среди пациентов чаще встречаются мужчины.

В последние десятилетия болезнь Паркинсона неуклонно «молодеет», нередки случаи возникновения паркинсонизма на шестом десятилетии жизни и даже раньше.



Сопровождается прогрессирующей гибелью **дофаминергических нейронов** черной субстанции.

Нейродегенерация приводит к разобщению связей между компонентами экстрапирамидной системы, увеличению тормозной активности базальных ганглиев (вследствие их дофаминергической денервации), подавлению двигательных отделов коры с развитием нарушения двигательной активности.

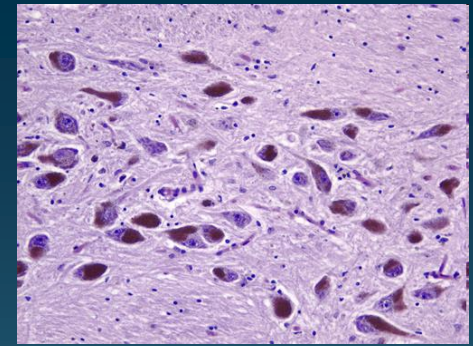
Болезнь Паркинсона

Наличие **тельец Леви** — один из признаков болезни Паркинсона.

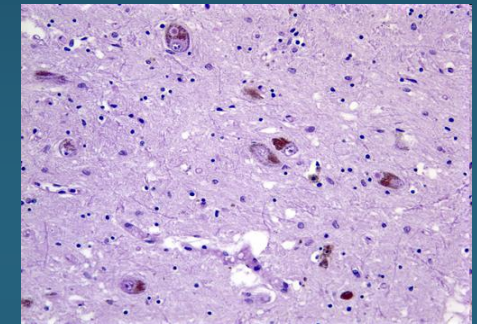
Тельца Леви - эозинофильные цитоплазматические включения, состоящие из плотного ядра, окруженного ореолом из радиально расходящихся фибрилл. Основными белковыми компонентами этих включений являются **α -синуклеин**, белки нейрофиламентов, **убиквитин**.

α -синуклеин также накапливается в отростках нейронов, астроцитах и олигодендроцитах.

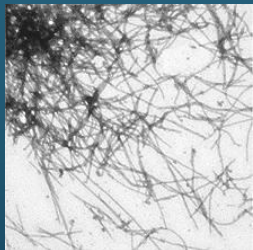
Агрегация **тельец Леви** обуславливает дегенерацию и гибель нейронов.



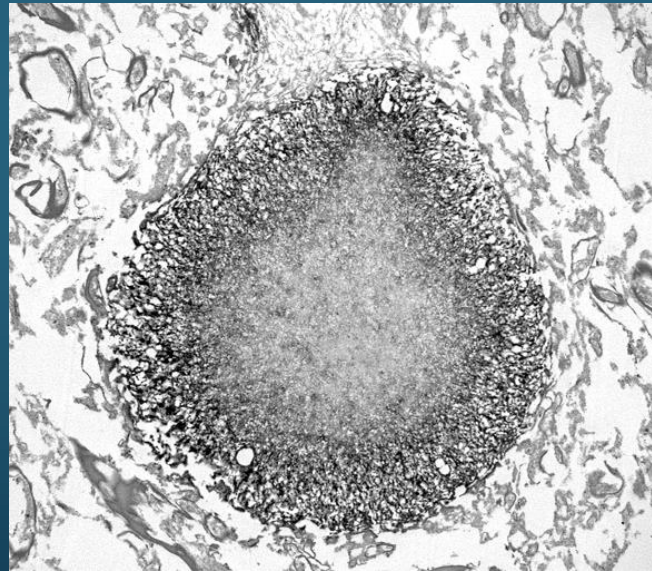
Зона *Substantia nigra* в норме



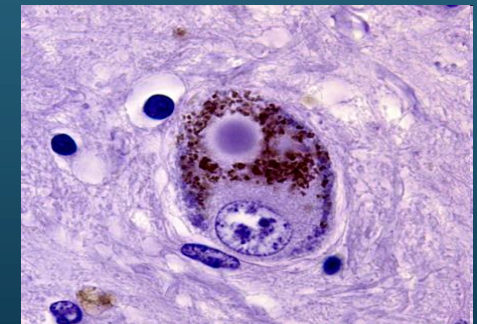
Зона *Substantia nigra* при болезни Паркинсона



Фибриллы α -синуклеина, ассоциированные с тельцем Леви.



Электронная микрофотография тельца Леви



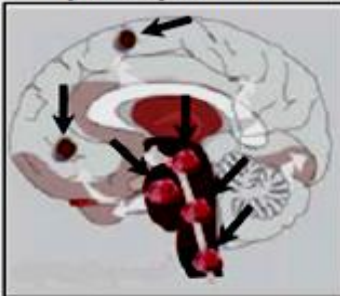
Формирование тельец Леви при болезни Паркинсона

Патоморфология

Нарушение периферических и обонятельных функций



Моторные расстройства



Когнитивные расстройства



Тельца Леви

С 2003 года, когда группа исследователей во главе с Heiko Braak исследовала различные отделы мозга на предмет обнаружения агрегатов ***а-синуклеина (отложения телец Леви)***, была принята предложенная им же классификация стадирования патоморфологических изменений в мозге человека при болезни Паркинсона.

Первые отложения ***телец Леви*** локализуются в каудальных отделах ствола (*bulbus olfactorius, medulla oblongata, pontine tegmentum*.) и обнаруживаются там задолго до появления клинических симптомов.

С прогрессированием заболевания наличие ***телец Леви*** отмечается в нейронах чёрной субстанции, среднего мозга, базальных ганглиев и на конечных этапах в клетках коры головного мозга.

«Классическое» проявление болезни сопоставимо лишь с 3 стадией по Braak, когда ***патологические формы а-синуклеина*** необратимо повреждают обширные нейрональные скопления черной субстанции среднего мозга.

В последнее время в литературе встречаются данные об обнаружении в латентном периоде БП (стадия 1) ***телец Леви*** в ***периферической нервной системе: в сплетениях Ауэрбаха и Мейсснера, нейронах надпочечников, нейронах сетчатки, нервных сплетений слюнных желез, кожи***.

Регуляция движения и болезнь Паркинсона

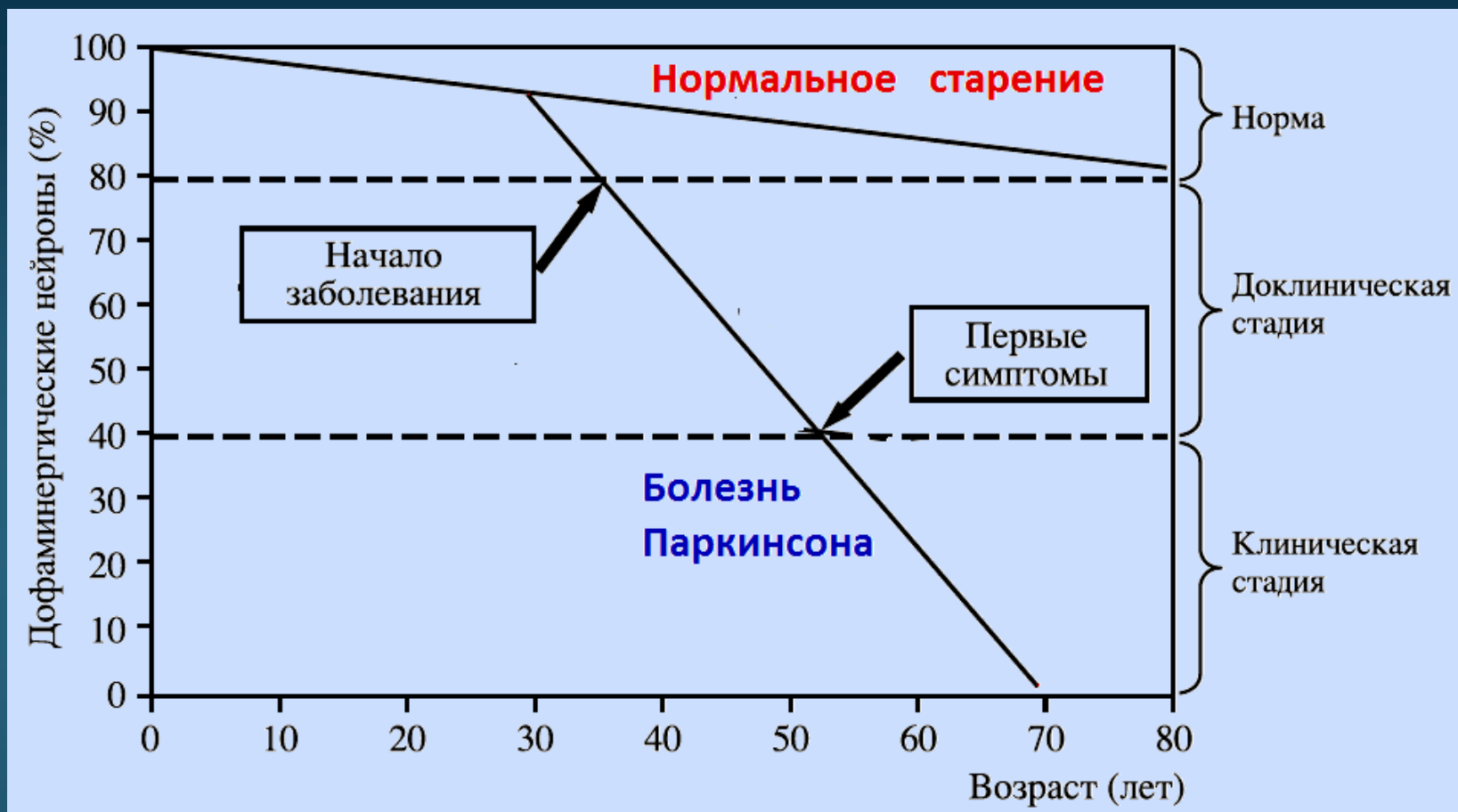
Важным для целостного процесса движения является контроль не только за **произвольными**, но и за **непроизвольными** движениями. Эту функцию выполняет **экстрапирамидная система**, обеспечивающая плавность движений и возможность прервать начатое действие. Эта система объединяет структуры - базальные ганглии, располагающиеся за пределами продолговатого мозга.

Нейротрансммитером, обеспечивающий бессознательный контроль за движениями, является **дофамин**. В основе болезни Паркинсона лежит поражение **дофаминергических нейронов** черной субстанции



Характерные симптомы

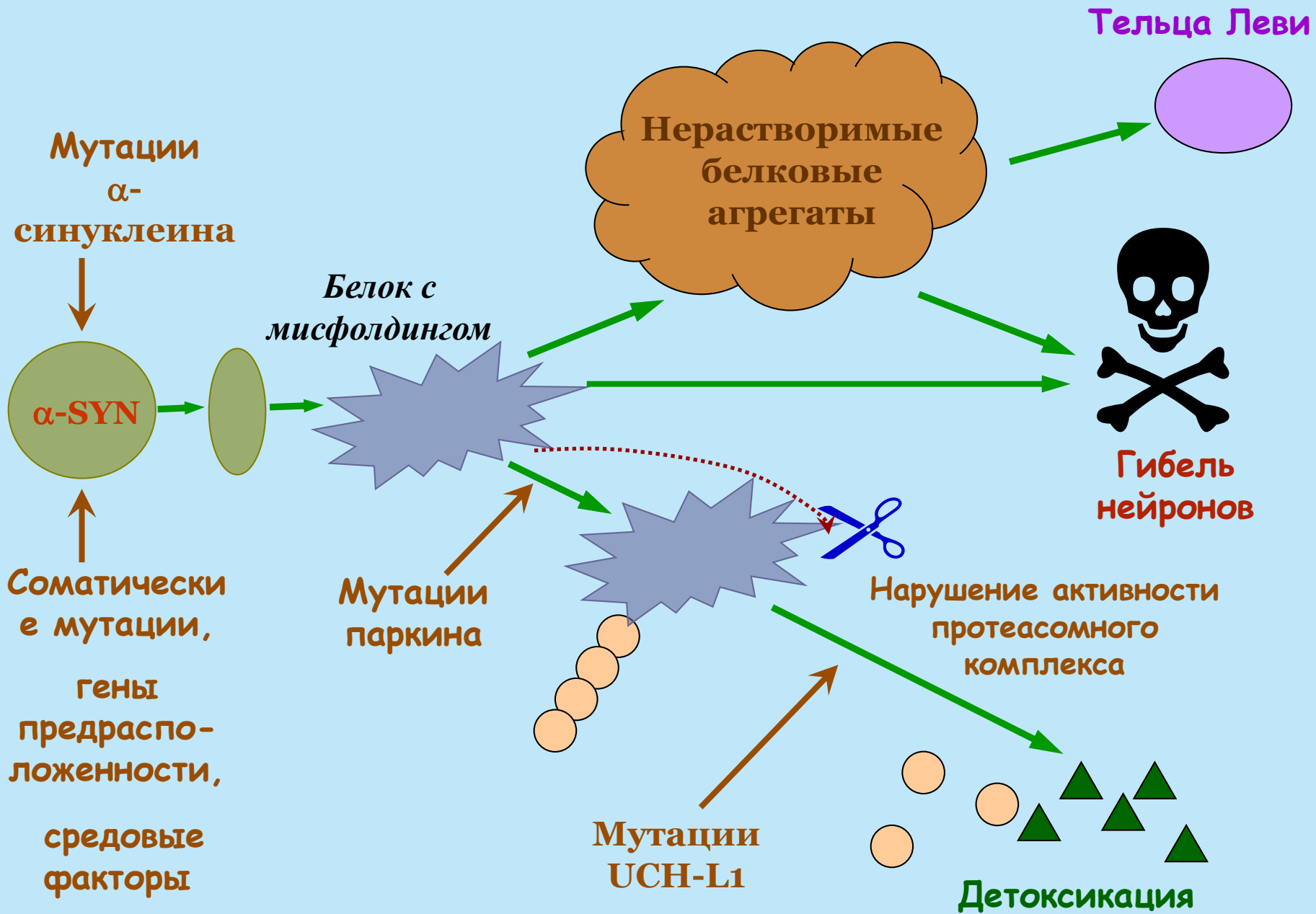
- дрожание
- "скованность" мышц
- замедленность движений
- неустойчивое равновесие
- нарушение речи - она может стать мало модулированной, неразборчивой
- нарушение движений изменяет и почерк. Если больной не старается хорошо писать, то нередко бывает трудно прочесть написанное.
- вегетативные расстройства: изменение аппетита, слюноотделения, деятельности кишечника (запоры), частое мочеиспускание
- депрессия. Проявления депрессии разнообразны, но включают в себя ряд характерных симптомов: плохое настроение, необычно быстрая утомляемость, снижение внимания и сосредоточенности, тревога и раздражительность, безразличие к окружающему, снижение аппетита.



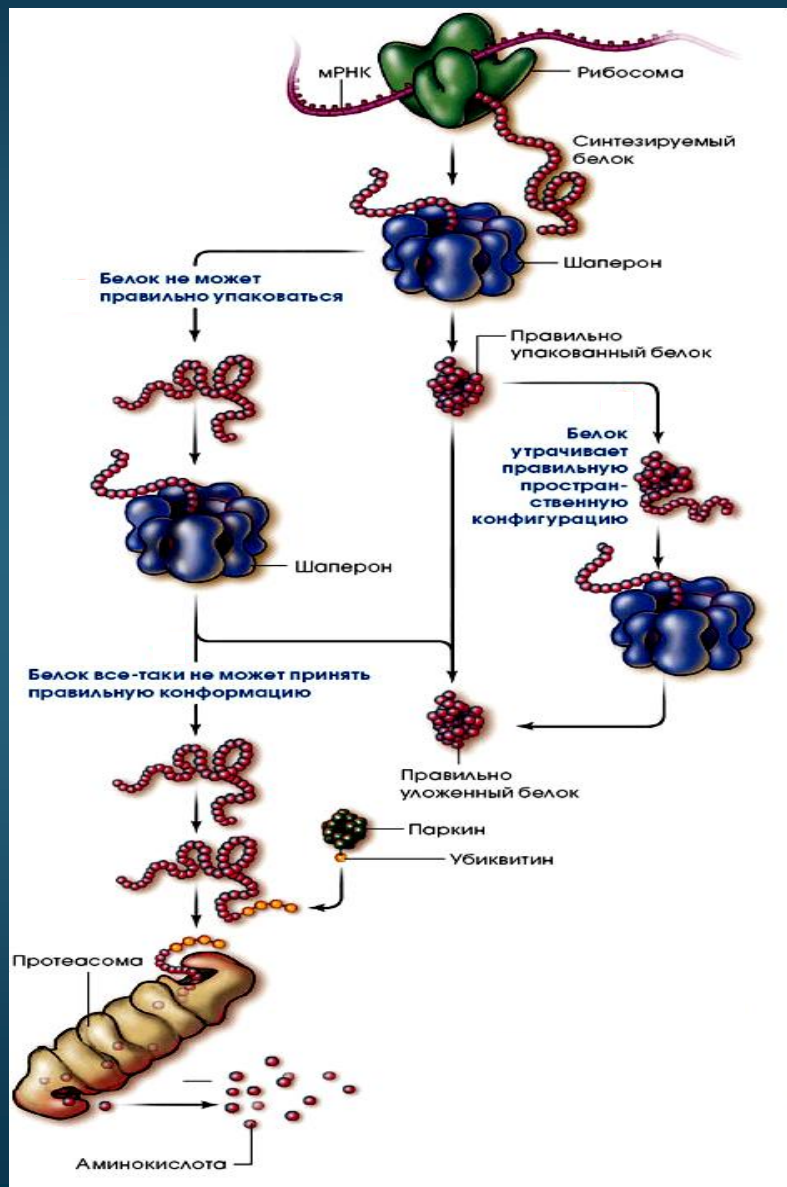
Считается, что характерные для болезни Паркинсона клинические признаки проявляются при гибели приблизительно **60%** дофаминергических нейронов компактной части **черной субстанции** и **80%-ном** снижении уровня дофамина **в полосатом теле**.

Гибель дофаминовых нейронов как основа патогенеза паркинсонизма

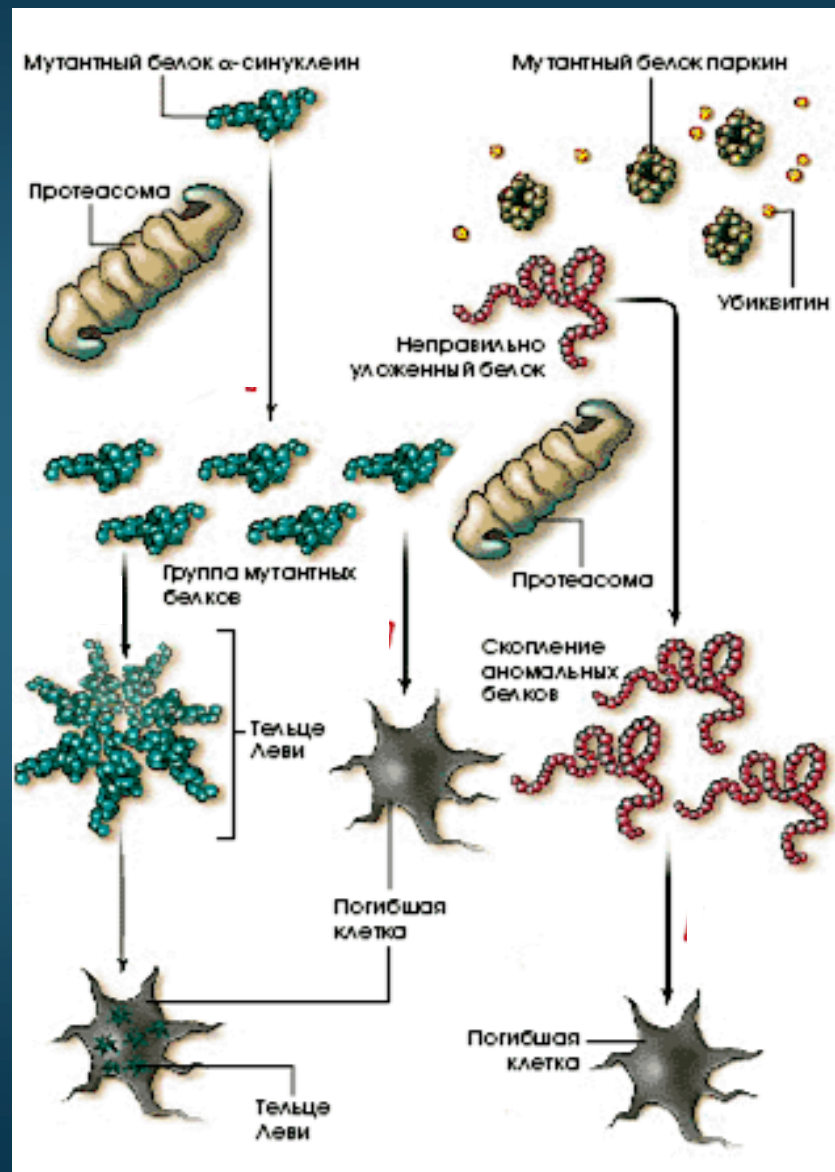




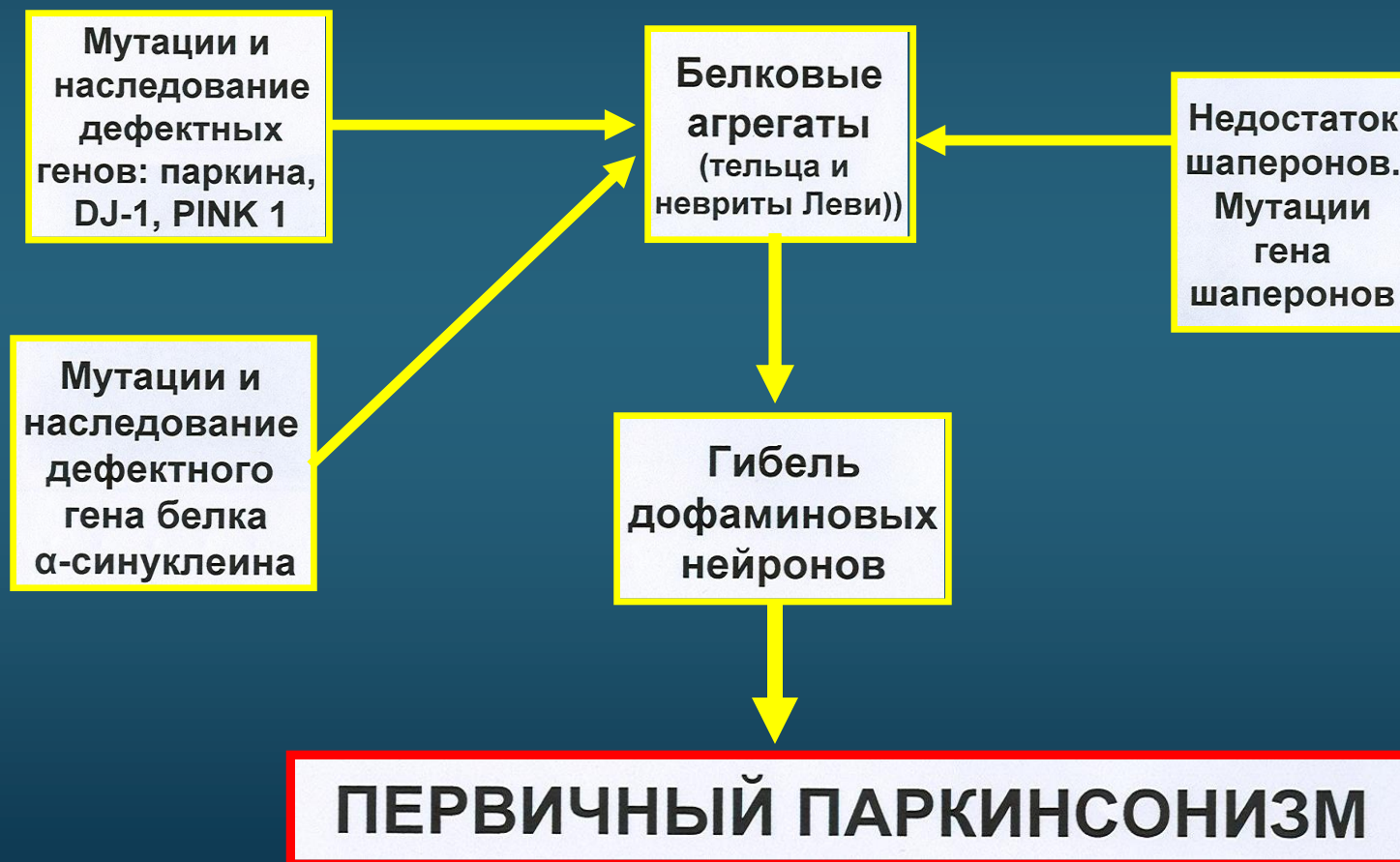
Упаковка белков в нормальных клетках



Что происходит с белками при паркинсонизме



Патогенез первичного паркинсонизма (болезни Паркинсона)



Причины болезни Паркинсона

Этиология болезни Паркинсона остается до конца не изученным, тем не менее в качестве причины заболевания рассматривается сочетание нескольких факторов

Старение

Тот факт, что некоторые проявления болезни Паркинсона возникают и при нормальном старении, заставляет предполагать, что одной из причин паркинсонизма может быть возрастное снижение активности нейронов мозга.

Наследственность

Уже в течение многих лет обсуждается возможность генетической предрасположенности к болезни Паркинсона и накоплено много информации о наличии **мутантных генов**, вовлеченных в развитие болезни

Токсины и другие вещества

В 1977 году было описано несколько случаев тяжелого паркинсонизма у молодых наркоманов, принимавших синтетический героин. Этот факт свидетельствует о том, что различные химические вещества могут "запускать" патологический процесс в нейронах головного мозга и вызывать проявления паркинсонизма. Известен также марганцевый паркинсонизм, ставший в последние годы серьезной проблемой в связи с употреблением лицами преимущественно молодого возраста суррогатных наркотических соединений, содержащих марганец.

Вирусные инфекции, приводящие к постэнцефалитному паркинсонизму;

Атеросклероз сосудов головного мозга;

Тяжелые и повторные черепно-мозговые травмы.

Диагностика болезни Паркинсона

1. Структурная нейровизуализация – КТ, МРТ – малоинформативны для диагностики БП и используются для исключения вторичного паркинсонизма.
2. **Функциональная нейровизуализация** -позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флюородопой, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) - возможность этих методов высока, т.к. позволяют выявить изменения **дофаминового обмена за 4-6 лет** до появления клинических симптомов, но в данный момент это является технически сложным и дорогим методом исследования, что не позволяет использовать его в рутинной практики для выявления БП.
3. **Транскраниальная сонография** – выявляет повышенную **гиперэхогенность черной субстанции**, за счет повышенного содержания трехвалентного железа, которые выявляются у 80-90 % пациентов с БП.
4. **Обонятельные тесты** (Пенсильванский тест) Обонятельная дисфункция это наиболее ранний до моторный признак БП. Наиболее часто используется это тест, если в клинике преобладает дрожание, проводя дифференциальную диагностику между эссенциальным тремором и БП, потому что только для идиопатического паркинсонизма будет характерно изменение обонятельных тестов.

Лечение болезни Паркинсона

Основным препаратом, замедляющим развитие этого заболевания, в настоящее время является **леводопа (леводофа)**, но его применение вызывает целый ряд побочных эффектов.

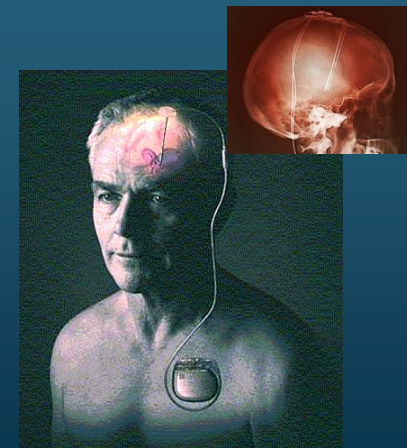
Симптоматические антипаркинсонические средства

Средства с антиоксидантным эффектом (альфа-токоферол, тиоктовая кислота, десфероксамин, ингибиторы моноаминоксидазы типа В;

- агонисты дофаминовых рецепторов;
- ингибиторы транспорта дофамина;
- антагонисты возбуждающих аминокислот (амантадин, будипин, ремацемид, рилузол);
- трофические факторы (глиальный нейротрофический фактор, мозговой фактор роста, фибробластный фактор роста);
- противовоспалительные средства (ингибиторы синтетазы азота, иммунофилины, талидомид).

Глубинная стимуляция мозга слабыми электрическими токами. Вследствие электростимуляции восстанавливаются утраченные функции определённых участков мозга.

Клеточная терапия

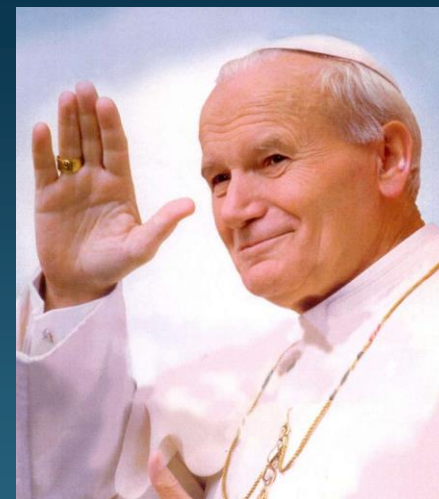




Мохáммед Алі



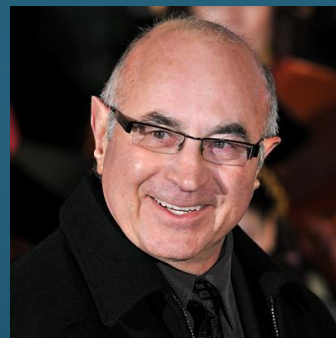
Майкл Джей Фокс



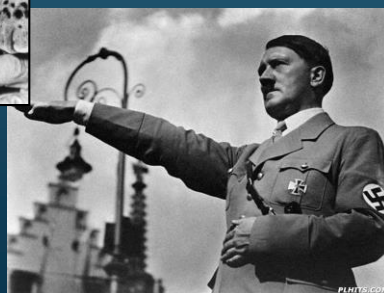
Иоанн Павел II



Сальвадор Дали



Боб Хоскинс



Адольф Гитлер



Робин Уильямс

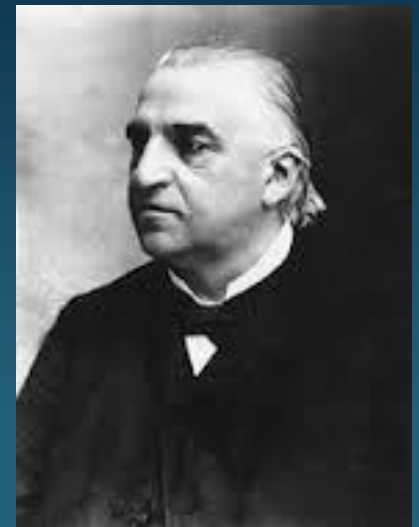
Рассеянный склероз

Рассеянный склероз или множественный склероз – это хроническое, прогрессирующее, демиелинизирующее заболевание, характеризующееся признаками многоочагового поражения нервной системы.

Основные симптомы были впервые описаны Жаном Крювелье около 150 лет назад. Первое детальное описание течения болезни - описание жизни внука Георга III, князя Августа де Есте. Автобиография этого принца содержит данные, которые позднее расценили как типичную картину рассеянного склероза.

В отдельную нозологическую форму болезнь была выделена французским неврологом **Жаном Мартеном Шарко** в 1866, который впервые описал триаду симптомов (нистагм, скандированную речь и интенционный тремор), установил демиелинизирующий процесс и формирование склеротических бляшек в нервной системе

Особенностью болезни является одновременное поражение нескольких различных отделов нервной системы, что приводит к появлению у больных разнообразных неврологических симптомов



Жан Мартен Шарко
1825—1893

Основные симптомы рассеянного склероза



Рассеянный склероз – это хроническое **аутоиммунное** заболевание.

В отличие от других неврологических болезней, которые чаще возникают в пожилом возрасте, эта возникает **у людей от 15 до 40 лет.**

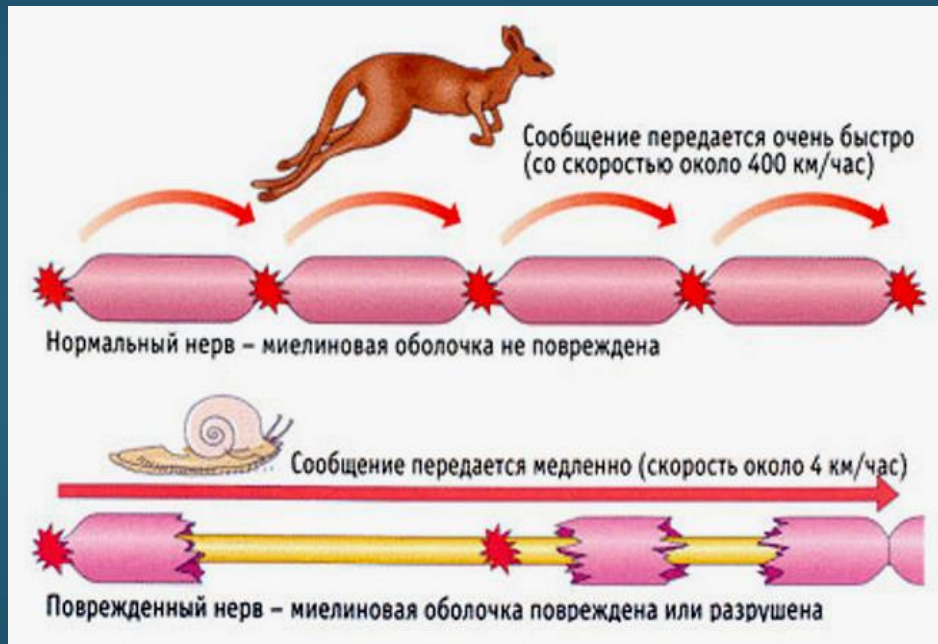
Известны случаи, когда РС обнаруживали у детей от двух лет.

Женщины болеют в 1,5-2 раза чаще, чем мужчины (это позволило заподозрить роль гормональных факторов в патологическом процессе).

Рассеянный склероз

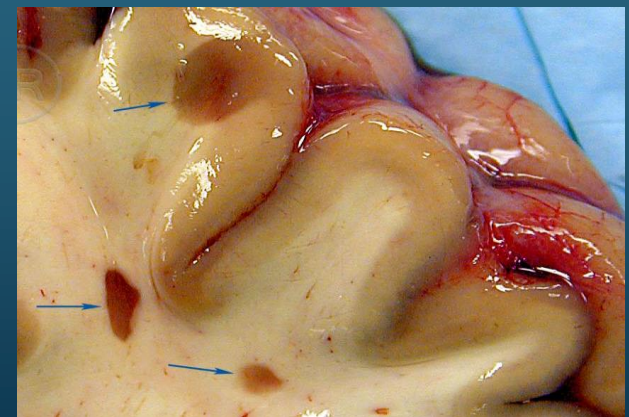
Рассеянный склероз относится к группе **демиелинизирующих** заболеваний, основным патологическим проявлением которых является разрушение миелина.

Миелин - вещество, составляющее **миелиновую оболочку** нервных волокон. **Миелиновую оболочку** образуют в периферической нервной системе — Шванновские клетки, в центральной нервной системе — олигодендроциты.

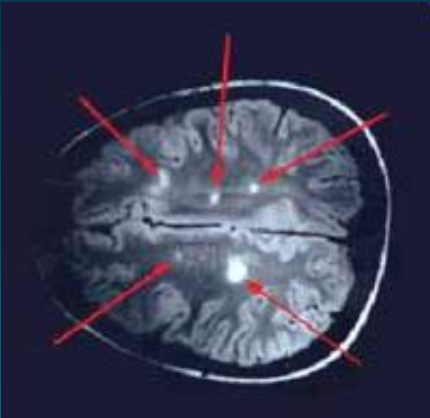


Основная функция миелина – это увеличение скорости проведения нервного импульса и питание аксона

Сочетание **демиелинизации** с **гибелью олигоглиоцитов** и пролиферацией астроцитов приводит к образованию своеобразных очагов, которые называют **«бляшками»** рассеянного склероза.



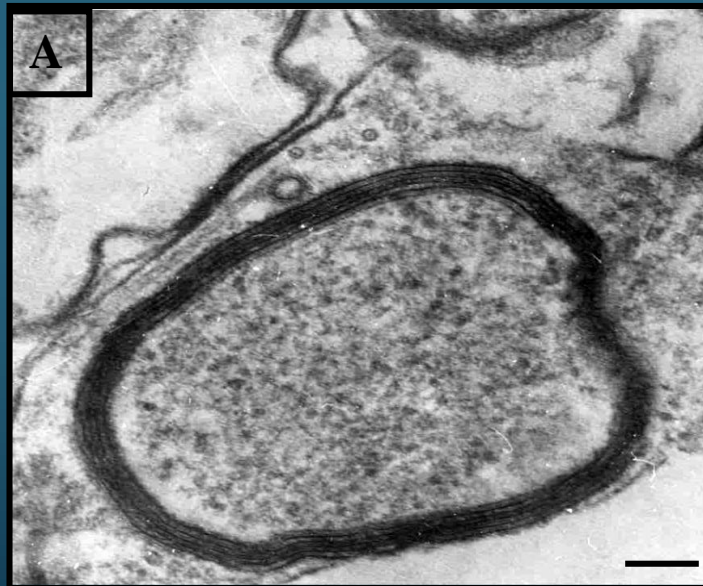
Рассеянный склероз



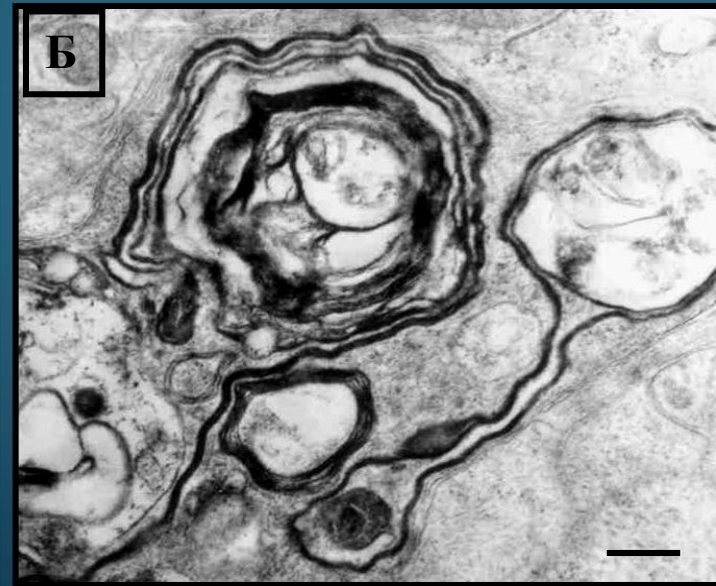
Бляшки рассеянного склероза — очаги разрушения миелина (**демиелинизации**) белого вещества головного и спинного мозга.



Моделирование процесса миелинизации и демиелинизации *in vitro* в диссоциированной культуре клеток мозжечка новорожденных крыс



А. 26 DIV



Б. 26 DIV в присутствии сыворотки крови больного РС в стадии обострения

Масштабная линия = 2 мкм

Диагностика рассеянного склероза

MPT (магнитно-резонансная томография) – очаги демиелинизации

Спинномозговая пункция или поясничная пункция. Спинномозговая жидкость исследуется на наличие **олигоклональных антител** к белкам миелина и увеличение концентрации **иммуноглобулина G** в цереброспинальной жидкости по сравнению с его содержанием в сыворотке крови. Этот тест положителен у 90% людей с РС, но он также не является специфичным для РС.

Офтальмологическое обследование - при рассеянном склерозе часто возникает феномен **выпадения полей зрения**

Лечение при рассеянном склерозе

Рассеянный склероз неизлечим. Лечение, как правило, нацелено на борьбу с приступами, изменение течения болезни и облегчение симптомов.

Тактика лечения при приступах рассеянного склероза

Кортикостероиды.

Плазмаферез.

Стратегии изменения течения болезни

Бета-интерфероны.

Glatiramer (Сорахоне). Глатирамер (Копаксон). Врачи считают, что глатирамер блокирует действие иммунной системы по разрушению миелинового слоя нерва.

Fingolimod (Gilenya). Финголимод (Гиления). Препарат принимается перорально раз в день, действие основывается на удержании иммунных клеток в лимфатических узлах.

Natalizumab (Tysabri). Натализумаб (Тисабри). Этот препарат разработан, чтобы противостоять движению иммунных клеток из кровяного тока к головному и спинному мозгу.

Mitoxantrone (Novantrone). Митоксантрон (Новантрон). Иммунодепрессант

Стратегия лечения симптомов

Физиотерапия.

Мышечные релаксанты.

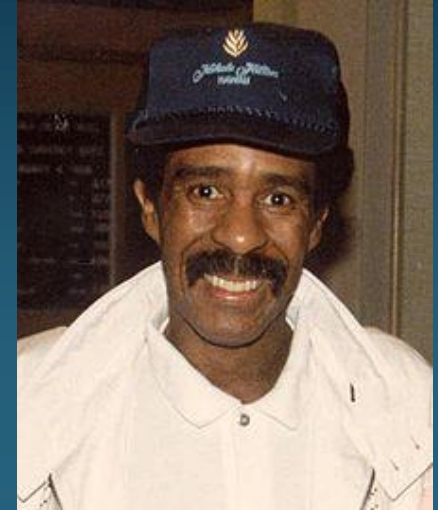
Способы уменьшения утомляемости. Такие препараты, как амантадин, помогут снизить утомляемость.



Джек Осборн



Тери Гарр

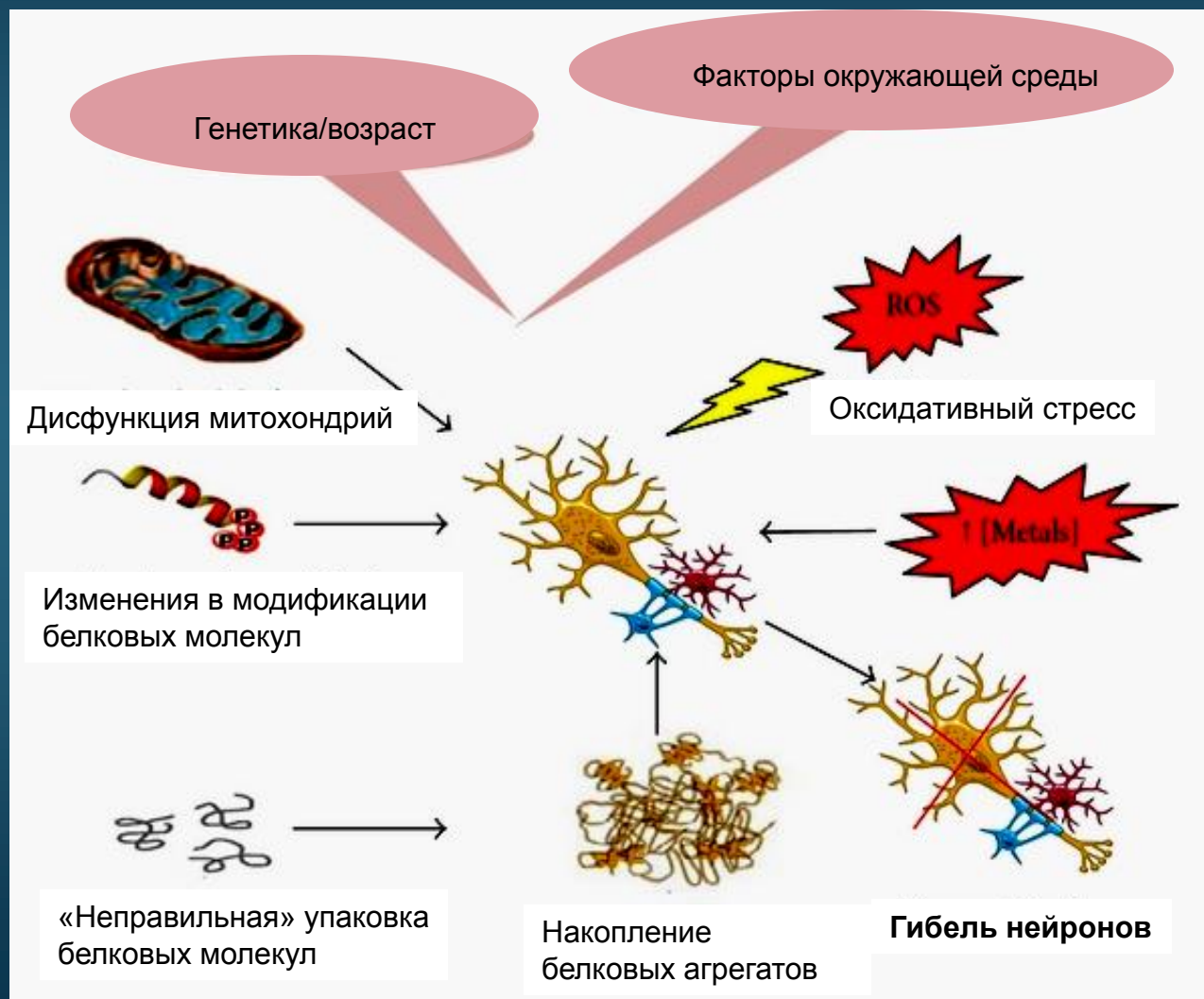


Ричард Прайор



Мать Джоан Роулинг - Энн - страдала рассеянным склерозом более 10 лет и умерла в 1990.

Факторы риска развития нейродегенеративных заболеваний



Заключение

- **Нейродегенеративные заболевания** - это заболевания, возникающие в результате прогрессирующей **дегенерации и гибели нейронов**, входящих в определенные структуры ЦНС, приводящие к разрыву связей между отделами ЦНС. Этиология и некоторые вопросы патогенеза этих заболеваний остаются неясными.
- Основу большинства нейродегенеративных заболеваний определяют **генетические факторы**. Спорадические случаи могут объясняться и приобретенной патологией, возникающей в результате **сосудистых расстройств, инфекционного процесса, локализующегося в структурах ЦНС, или метаболических нарушений**. Эти же факторы способны значительно осложнять и течение нейродегенеративных заболеваний, имеющих генетическое происхождение.
- В основе развития этих заболеваний лежит нарушение метаболизма и **изменение конформации клеточных белков** с их последующим **накоплением и агрегацией** в определенных группах нейронов.
- Клинические проявления нейродегенеративных болезней характеризуются существенным **полиморфизмом**.
- Для большинства нейродегенеративных болезней **отсутствуют радикальные методы лечения**, которые позволили бы полностью остановить патологический процесс и тем более обратить его вспять.
- Для большинства нейродегенеративных заболеваний характерна **длительная латентная фаза**, после которой сравнительно быстро развивается манифестация явных клинических проявлений болезни. Важно как можно раньше **диагностировать патологию** и постараться предотвратить или хотя бы отсрочить наступление необратимых изменений.

Спасибо за внимание!