



Боковой амиотрофический склероз

Проф. Т.В. Байдина

Пермский государственный медицинский
университет им. ак. Е.А. Вагнера

Болезни двигательного нейрона (F.Norris)

- БАС (АЛС) 80%;
- прогрессирующий бульбарный паралич - 10%;
- прогрессирующая (спинальная) мышечная атрофия - 8%;
- первичный боковой склероз (изолированное медленно прогрессирующее поражение центрального мотонейрона) - 2%.

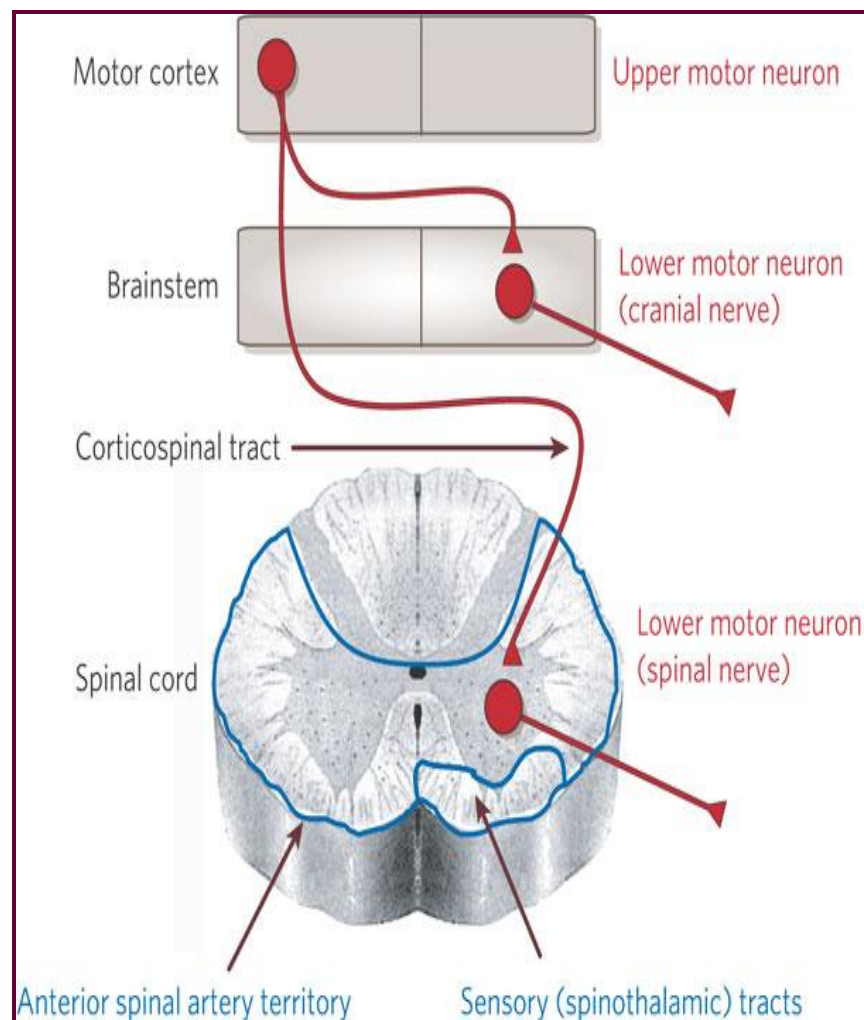
Локализация поражения

периферические
мотонейроны

+

корковые
мотонейроны

- Если симптомов поражения обеих групп мотонейронов нет, диагноз БАС сомнителен.



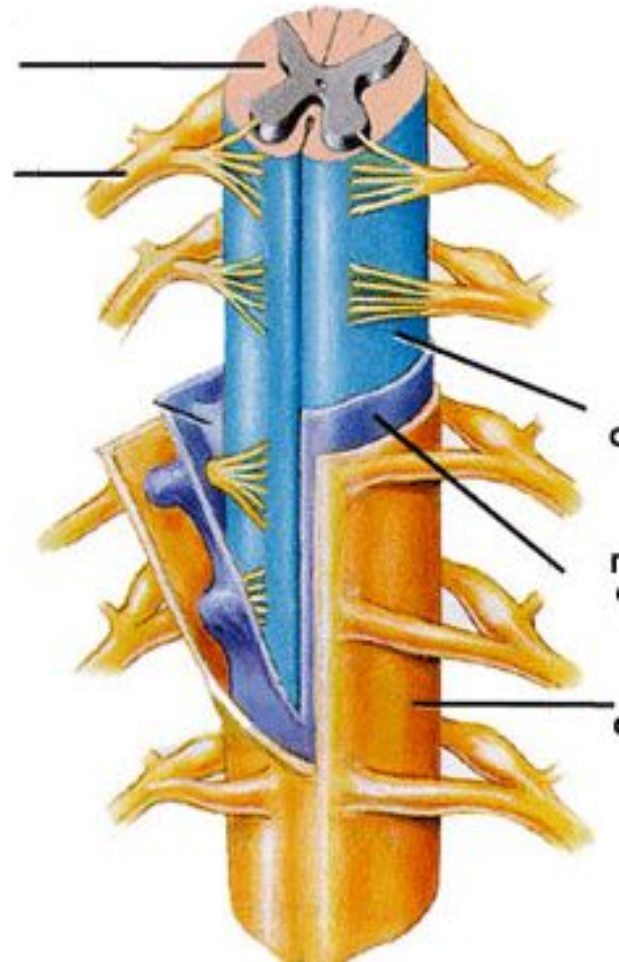
«Амиотрофический»

- Патология нижнего мотонейрона



«Боковой склероз»

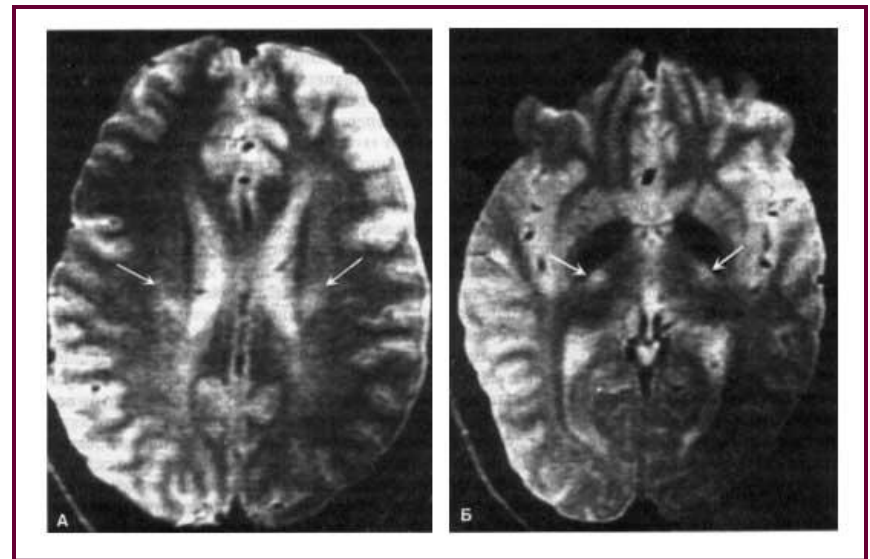
- Патология верхнего мотонейрона



МРТ, T2-взвешенное изображение в горизонтальной плоскости

Набухание миелиновых волокон, подвергшихся валлеровскому перерождению в результате гибели нейронов коры.

Неспецифический признак.

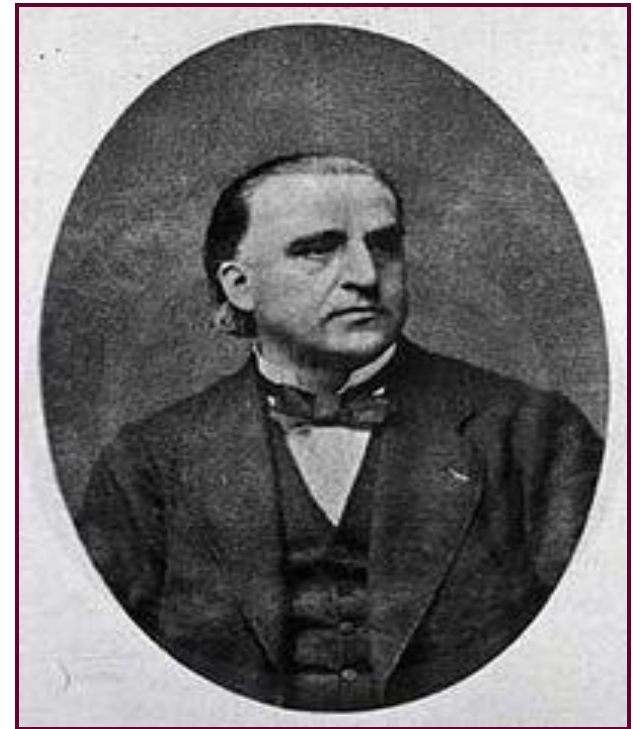


Повышенная интенсивность сигнала от кортикоспинальных путей

Повышенная интенсивность сигнала в задних ножках внутренних капсул

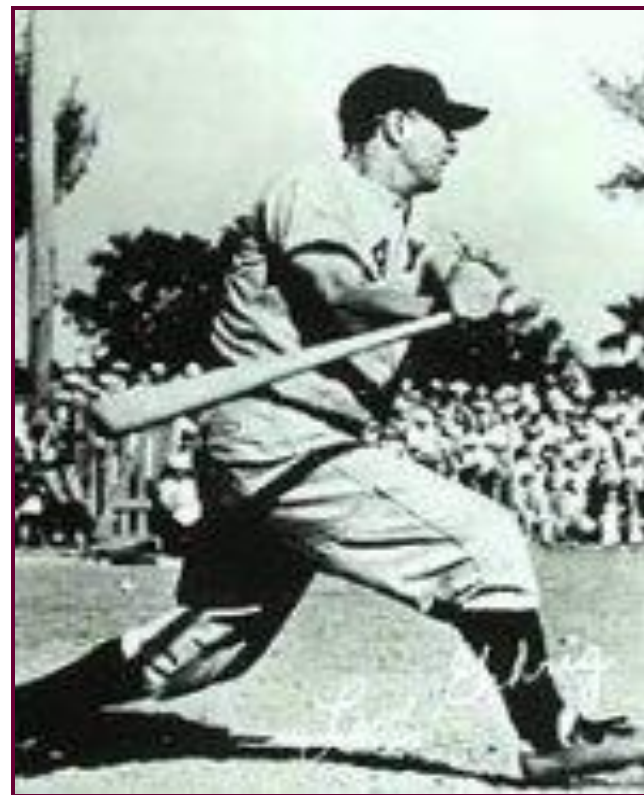
Болезнь Шарко

- Заболевание открыто F.Aran в 1847 г.
- клиническое описание J.Charcot и A.Joffray в 1869 г.



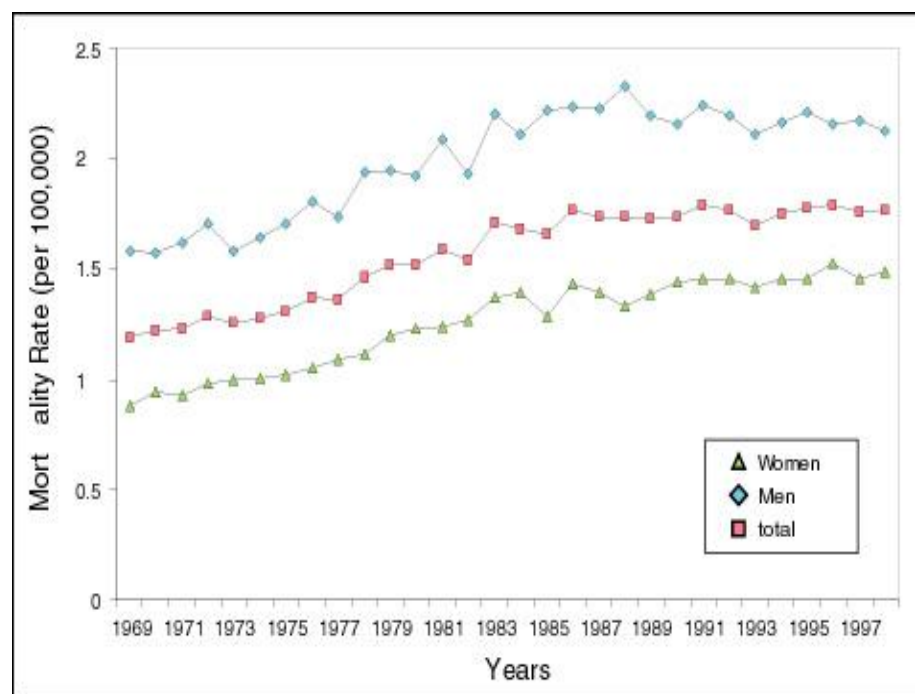
Болезнь Лу Герига (1903-1941)

Лу Гериг-
знаменитый
американский
профессиональный
бейсболист
с 1924 по 1939,
2130 побед.



Заболеваемость БАС

- 1-5 случаев на 100 000 человек в год без учета эндемичных территорий



Мужчины болеют чаще

Комплекс острова Гуам (БАС+ деменция+ паркинсонизм)

- В популяции племени чаморро в 50 раз чаще, чем в мире (40-е годы 20 в.)



Harry Zimmerman, 1941

- 
- семейные формы БАС - 10%
 - спорадические случаи - 90%

Клинически семейные и спорадические
случаи идентичны

Единственный каузативный ген, мутации в котором приводят к развитию БАС

- ген, кодирующий супероксиддисмутазу (СОД1)

20% больных наследственной формой АЛС

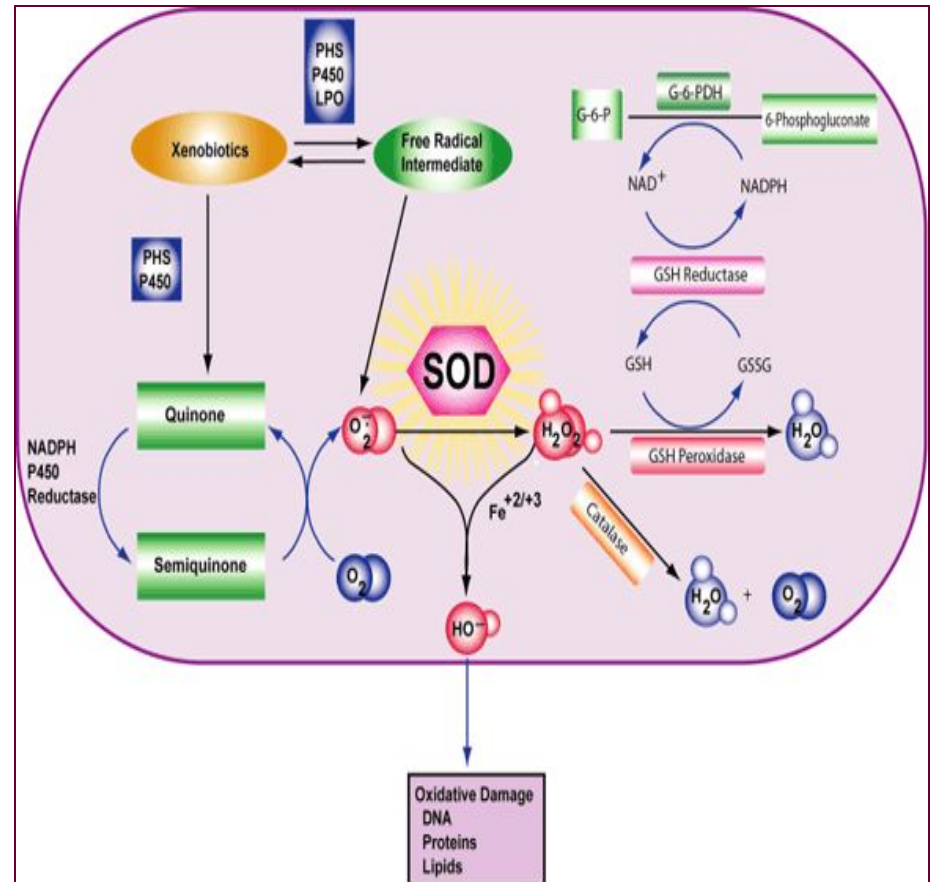
5% больных со спорадической формой АЛС



1993, Rosen et al.

СОД-1

- антиоксидантный фермент, утилизирующий свободные радикалы



Второй вариант генетической патологии

- 2001 г. - ген АПС2 (алзин) у жителей Северной Африки и Кувейта.
- Ген АПС2 участвует в аксональном транспорте
- Влияние этого гена на АПС в Европе не изучено




Другие мутации при БАС

- гены тяжелых нейрофиламентов (мутации выявлены у 1% больных)
- белка нейронального апоптоза (NAIP)
- «выживания мотонейронов» (SMN-2)
- апурин-апиримидиновой эндонуклеазы
- митохондриальной НАД-дегидрогеназы
- цитохром С-оксидазы

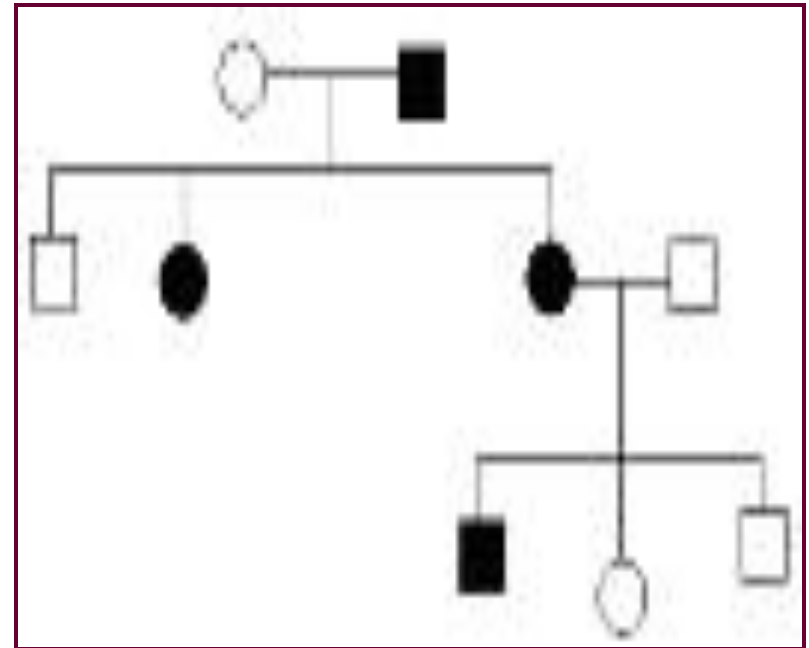
Модифицирующее влияние генов

- цитохрома 2D6
- ингибирующего лейкемию фактора, марганецзависимой супероксиддисмутазы,
- сосудистого эндотелиального фактора роста,
- аполипопротеина E
- моноаминоксидазы B
- пресенилина-1, рецептора к андрогенам

- 
- Предполагается, что 80% семейных и все спорадические случаи болезни связаны с наличием разных неизвестных генетических дефектов, приводящих к развитию одного и того же заболевания, и потому так называемых спорадических случаев болезни просто не существует.

К настоящему времени открыто 108 мутаций

- все, кроме D90A и D96N, наследуются по аутосомно-доминантному типу
- низкая пенетрантность

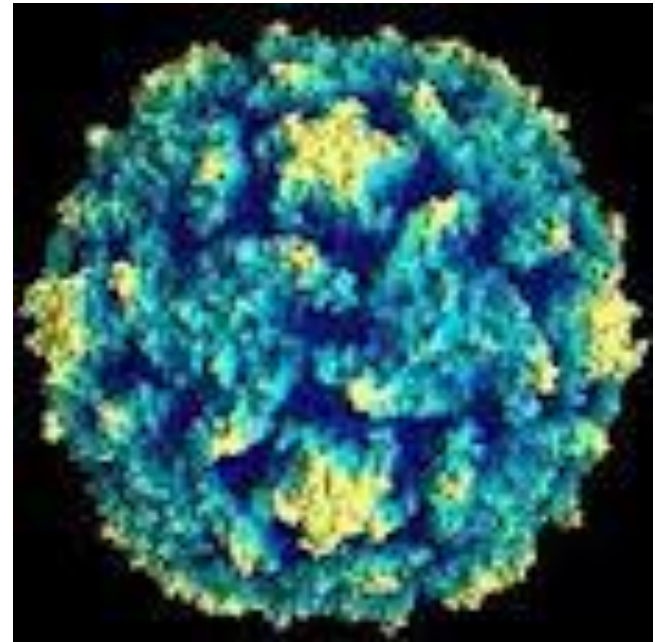


Предположение: С.Н. Давиденков в 1933 г.

Вирусная гипотеза БАС

анализировалось
значение:

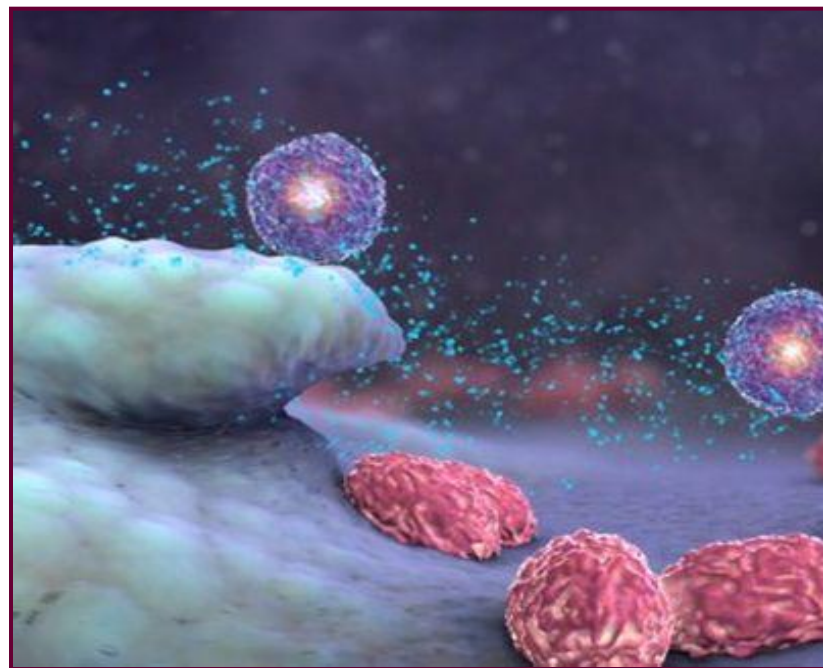
- вируса полиомиелита
- энтеровирусов
- ВИЧ
- прионов



Аутоиммунная теория

Неэффективны:

- Кортикостероиды
- Иммуноглобулины
- Плазмаферез
- Цитостатики



Активированная микроглия и
Т-клетки в
спинном мозге при БАС

Гипотеза физической активности

риск заболеть АЛС у профессиональных футболистов в 6,5 раза выше, чем у обычного населения, что связано:

- с физической активностью независимо от вида спорта
- с микротравмами или спецификой физических упражнений
- с употреблением допинга
- с типичными для футбола экологическими факторами
- с генетическими факторами, которые связаны с чрезмерной физической работоспособностью.



Достоверные факторы риска развития БАС

- мужской пол,
- возраст старше 50 лет,
- наследственная предрасположенность,
- курение,
- проживание в сельской местности,
- многолетний контакт со свинцом,
- механическая травма в течение 5 лет, предшествующих началу болезни

Этиология БАС

- мультифакторное и мультисистемное нейродегенеративное заболевание, которое связано с генетической предрасположенностью и провоцируется факторами внешней среды

Влияние экзогенных факторов

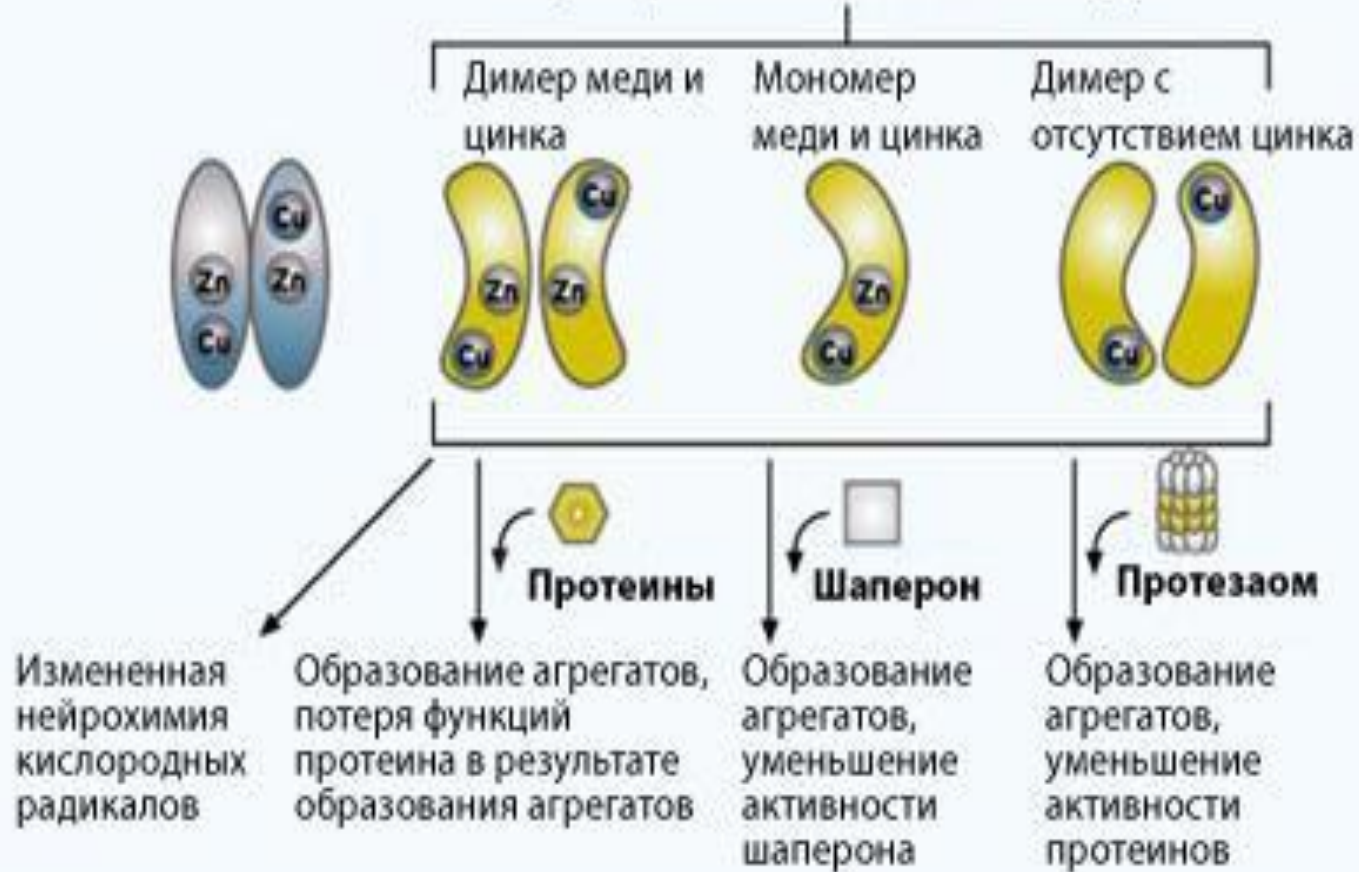
К концу XX века заболеваемость снизилась с 70 до 7 случаев на 100 000 нас.



Harry Zimmerman, 19491

Комплекс острова Гуам

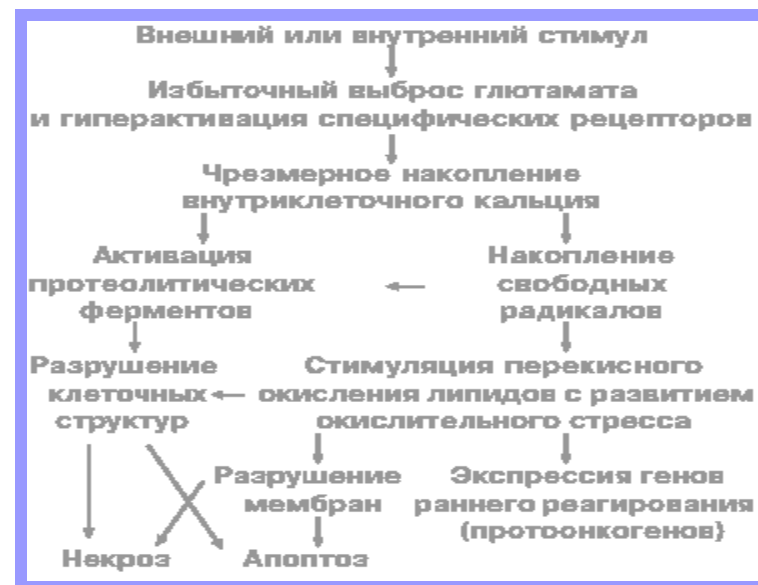
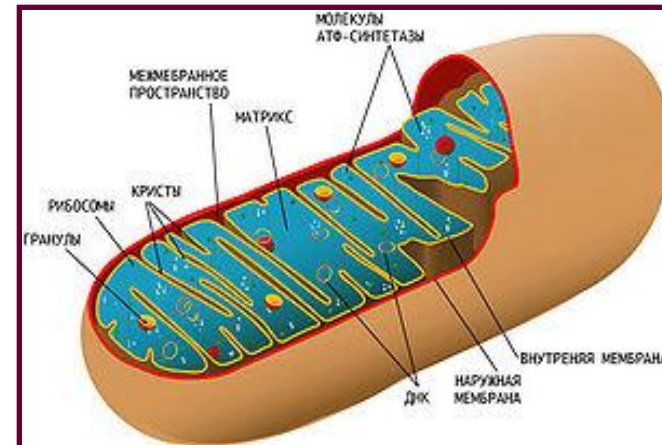
Мутированный ген СОД1



ведущая роль в патогенезе БАС цитотоксических свойств мутантного белка, а не снижения функции СОД-1.

- мутантный белок может накапливаться между наружной и внутренней мембраной митохондрий мотонейронов

- это приводит к нарушению энергетического обеспечения мотонейронов, развитию оксидантного стресса и запуску процессов апоптоза

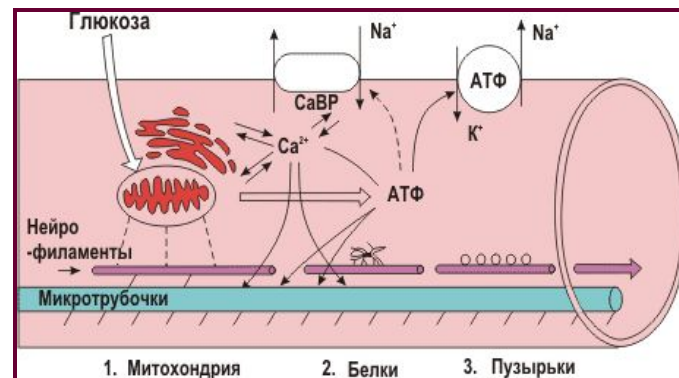
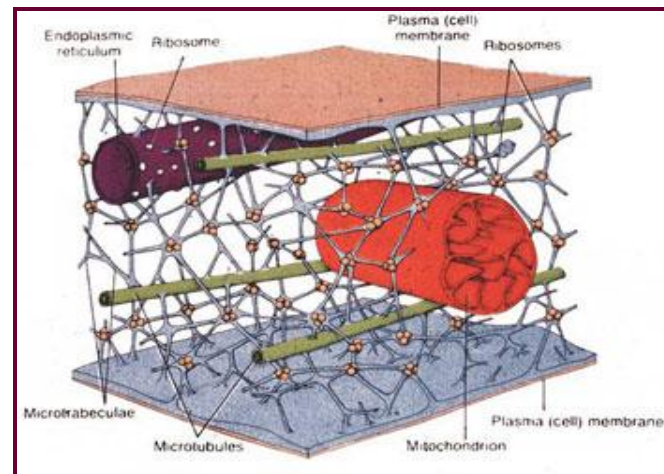


Нейрофиламентная гипотеза БАС

Моторные нервные клетки – самые большие нейроны человеческого организма.

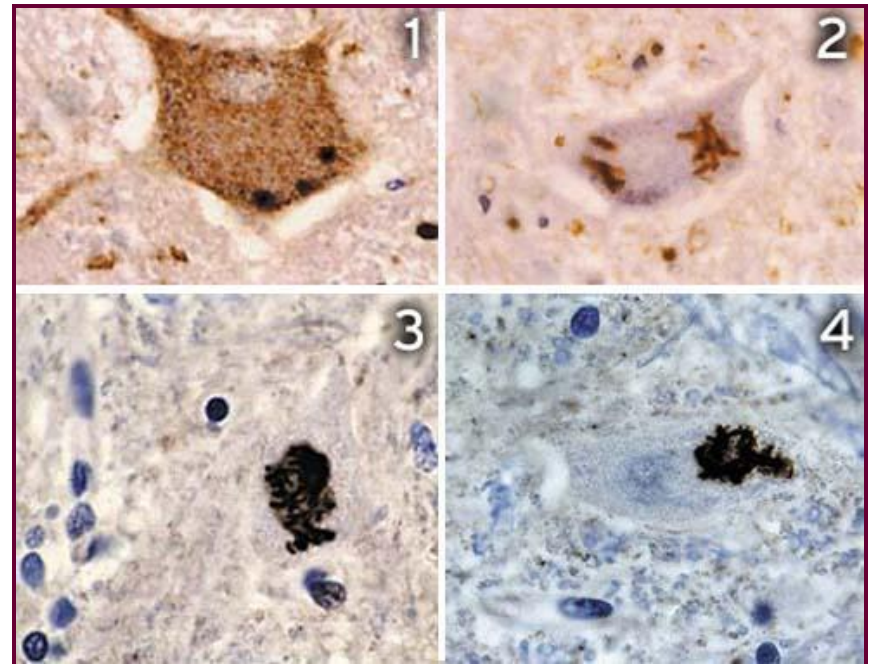
Сохранение структуры нейрона и транспортные процессы обеспечиваются цитоскелетом.

- Белки цитоскелета – **нейрофиламенты** – микроскопические системы трубочек
- Мутантная СОД-1 может взаимодействовать с нейрофиламентами,, что нарушает аксональный транспорт



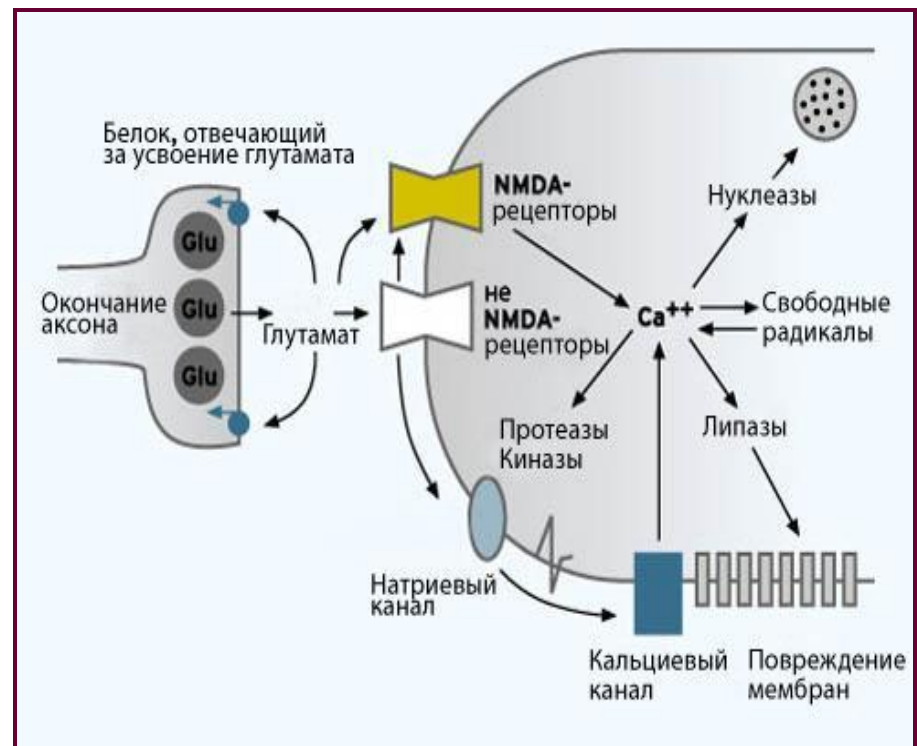
Морфология БАС - патологические включения в нейронах (агреганты)

- Тельца Бунной и скопления нейрофиламентов



Глутаматная теория патогенеза БАС

- Взаимодействие мутантной СОД-1 с астроцитарным глутаматным переносчиком нарушает обратный захват глутамата



Эль-Эскориальские критерии (1998 г.)

Достоверный диагноз:

признаки поражения ЦМН и ПМН на
трех уровнях из четырех возможных
(ствол мозга, шейный, грудной и
поясничные отделы спинного мозга)

+

прогрессирование в течение 6 мес.

Клинические проявления

- признаки поражения ПМН
- признаки поражения ЦМН (длительная сохранность брюшных рефлексов)
- бульбарный и псевдобульбарный синдромы
- общая слабость
- снижение массы тела (не коррелирует с выраженностью амиотрофий)
- стволовые или спинальные дыхательные нарушения, дисфагия, алиментарная недостаточность

Нетипичны для БАС расстройства:


- Глазодвигательные
- когнитивные
- чувствительные
- мозжечковые
- вегетативные
- тазовые нарушения
- пролежни

однако, могут
быть при
некоторых
формах
заболевания

БАС как «паранеопластический синдром»?

- Описаны сочетания БДН с раком легкого, щитовидной железы, толстой кишки, инсулиномой.
- Доказано, что в данных случаях БДН являлась самостоятельным заболеванием



- 
- При БАС может быть в 2-10 раз повышен уровень сывороточной креатинфосфокиназы.

ЭНМГ

- Констатация генерализованного характера денервационного процесса
- Выбор мышц - страдают мышцы разгибательной группы (локтевого и лучевого нервов) на руке и малоберцового нерва на ноге

Классификация БАС (F. Norris)

- По дебюту: шейный, грудной, поясничный и диффузный (высокая форма не выделяется)
- По темпам прогрессирования: быстро-, средне- и медленно прогрессирующий

ТИПЫ

Вопросы этики и деонтологии

- Хельсинкская конвенция по биоэтике (1997 г.): больному с неизлечимым заболеванием врач должен сообщить о диагнозе, который требует принятия решений, связанных с приближающейся смертью.

Проблема лечения

- 80% нейронов погибают до клинической манифестации заболевания

Пресинаптический ингибитор высвобождения глутамата

- С 1996 года рилузол (рилутек®) - первый и пока единственный препарат с доказанной эффективностью
- Два исследования: за 18 месяцев увеличение продолжительности жизни на 3 месяца.
- сут. доза 2 x 50 мг
- € 660 (56 таб.)



Холинергическая терапия БАС - мотивация

- холинергические системы противодействуют избыточному воздействию катехоламинов на нейроны;
- метаболиты ацетилхолина входят в состав клеточных мембран и обеспечивают их матричные функции;
- постсинаптические рецепторы нейронов холинергических систем способны оказывать **метаболическое воздействие**;
- холинергические факторы дифференцировки нейронов **выполняют роль нейропозитинов** для нервных клеток и способны осуществлять модулирующие функции

Нейромидин® механизм действия

Блокада калиевой

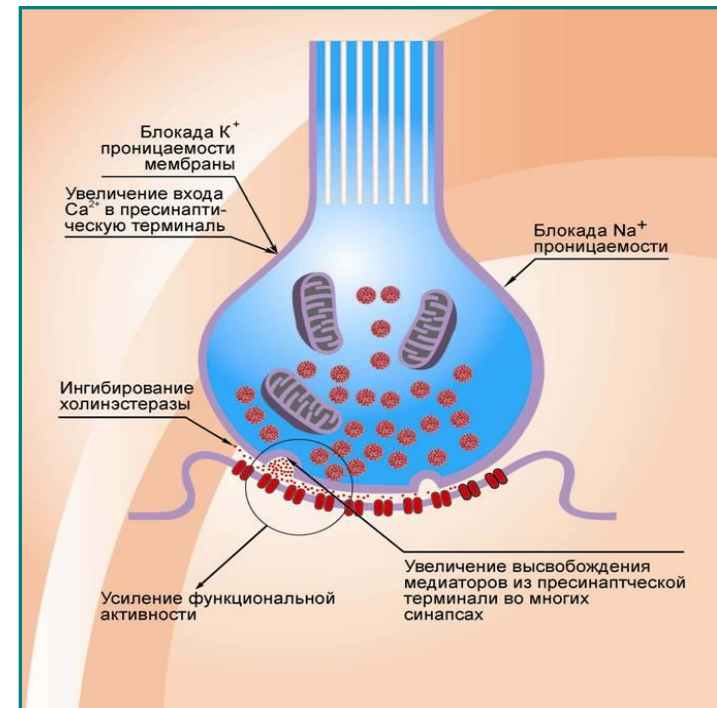
проницаемости мембраны

1. удлинение фазы реполяризации пресинаптического нейрона

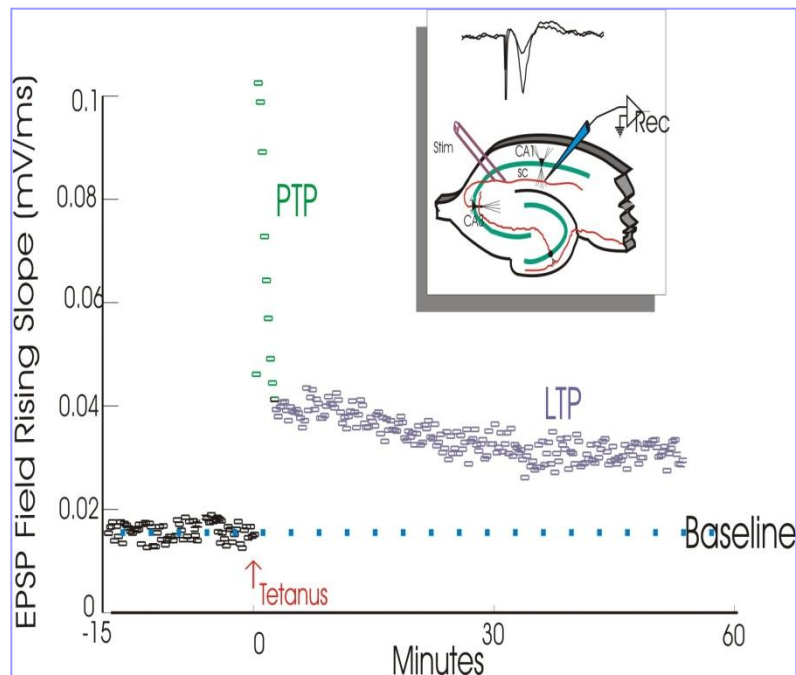
2. обратимое ингибирование холинэстеразы

10-20 мг (0,5-1 табл.) 1-3 раза в день

или 5-15 мг (1 амп.) п/к или в/м 1-2 раза в день.



Структурные, физиологические и биохимические компоненты нейропластичности



Если аксон клетки А постоянно участвует в активации клетки Б, то в одной или обеих клетках происходят такие метаболические изменения или процессы роста, что эффективность А как клетки, активирующей Б, повышается

Долговременная
потенциация **LTP**

Постулат Хэбба Постулат
Хэбба (1949 г) Постулат
Хэбба (1949 г.)

Другие подходы к терапии ?

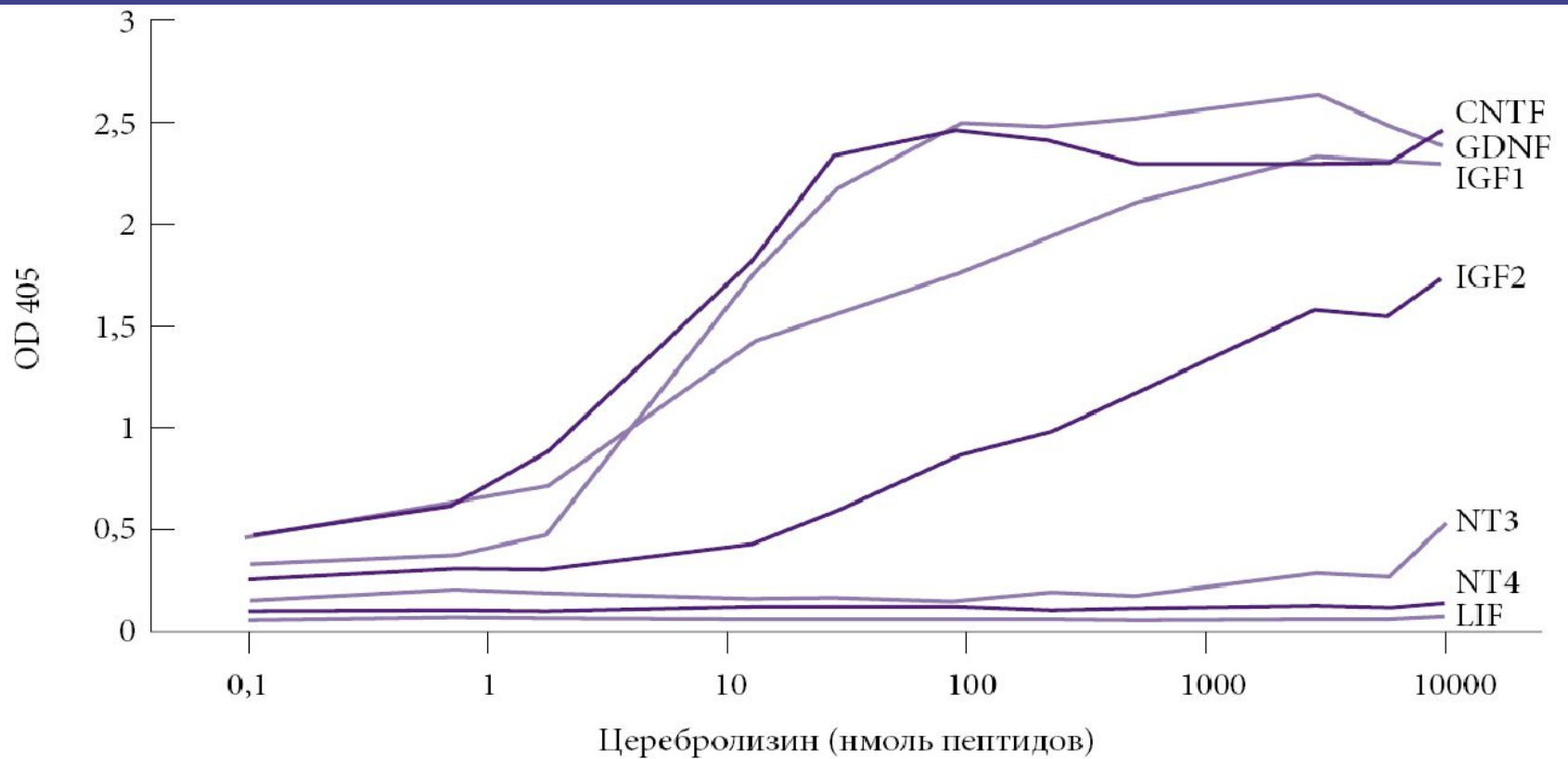
- Антиоксиданты (*coenzyme Q10, Edaravone*)
- Противоапоптотические средства (*Valproic acid, ТСН346, Tauroursodeoxycholic Acid*)
- Противовоспалительные препараты (*Thalidomide, Celestol*)
- Нейротрофические факторы (*Insulin-like growth factor 1, Vascular endothelial growth factor, rimoclomol*)

Терапевтические дозы - эффект отсутствует, большие дозы - токсичны



«...поскольку гибель клеток специфической нейрональной популяции связана со сниженным уровнем нейротрофических факторов, таких как NGF, их экзогенная поддержка или стимуляция эндогенного продуцирования фармакологическими средствами может открыть обещающие подходы терапии некурабельных заболеваний»

(Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *EMBO J.* 1987; 6: 1145-1154)



CNTF – цилиарный нейротрофический фактор; GDNF – глиальный нейротрофический фактор; IGF-1 и IGF-2 – инсулиноподобный фактор роста 1 и 2; NT3 и NT4 – нейротрофин-3 и 4; LIF – фактор, ингибирующий лейкозные клетки

уникальный фактор для регенерации верхнего мотонейрона

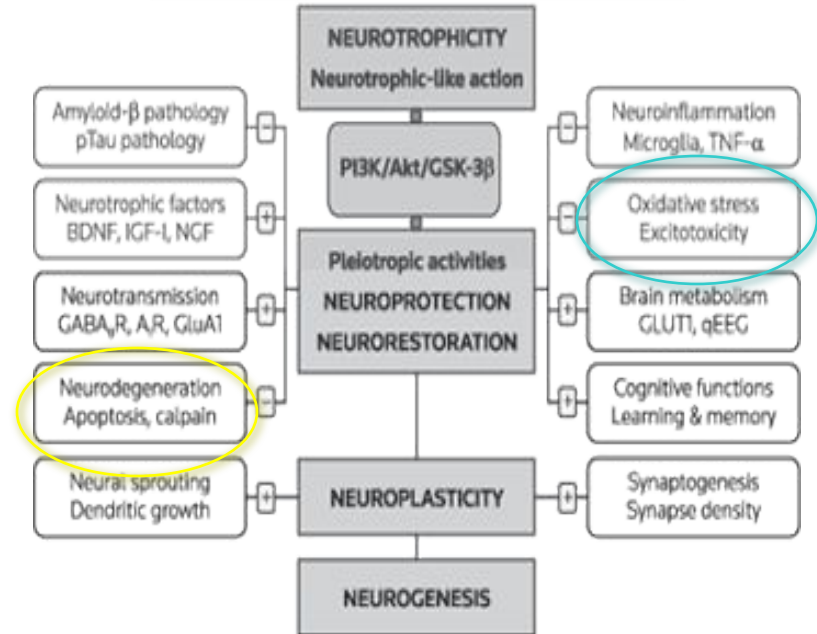
использование аденовирусного генного переносчика для доставки NT-3 и CNTF оказывает положительный эффект на модели прогрессирующей двигательной невропатии

Hutter-Paier, 1996, 2001; Satou, 1993, 1994; Chen, 2007

Универсальные клеточные механизмы гибели нейронов



General mode of action of Cerebrolysin - Neurotrophic-like pleiotropic activity -



Церебролизин®

Низкомолекулярные пептиды (25%) + свободные аминокислоты (75%)

Пептиды проникают через ГЭБ

Действие, аналогичное

мозговому нейротрофическому фактору

5-30 мл в/в № 10-30

Отсутствие побочных эффектов

Мета-анализ Болезни Альцгеймера (2007): Церебролизин (30 мл 5 дн/нед 4 недели) достоверно улучшает общую клиническую картину и замедляет прогресс заболевания.

Таблица 1. Исследовательские характеристики всех рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний

Исследование	Страна	Критерии диагноза	Популяция пациента	Первичная переменная	Вторичная переменная	Режим лечения
Bae et al. (2000)	Южная Корея	NINCDS-ADRDA	Возраст: >50, оценка по MMSE: 10-24, Ишемическая шкала Хачинского: ≤4	ADAS-cog, CGI/C	MMSE, GDS, ADL (Kats)	30 мл/д, 5 дн/нед в течение 4 нед.
Panisset et al. (2002)	Канада	NINCDS-ADRDA	Возраст: >60, оценка по MMSE: 10-26, Ишемическая шкала Хачинского: ≤4	ADAS-cog, CIBI/C	MMSE, ADL (DAD), Behave-AD	30 мл/д, 5 дн/нед в течение 12 нед.
Ruether et al. (2001)	Германия, Австрия	NINCDS-ADRDA ICD-10	Возраст: 50-80, оценка по MMSE: 14-24, Ишемическая шкала Хачинского: ≤4	ADAS-cog, CGI/C	ADL (NAI), ADAS-noncog, MADR-s	30 мл/д, 5 дн/нед в течение 4 нед.; повтор. после 2-х мес. интервала без лечения
Ruether et al. (1994)	Германия	DSM-III-R	Возраст: 55-85, оценка по MMSE: 15-25, шкала Райсберга: 3-4, Ишемическая шкала Хачинского: ≤4	SCAG, CGI/C, ZVT-G	ADL (NAI), bF-S	30 мл/д, 5 дн/нед в течение 4 нед.
Xiao et al. (2000)	Китай	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA	Возраст: 55-85, оценка по MMSE: 14-25, шкала Райсберга: 3-4, Ишемическая шкала Хачинского: ≤4	MMSE, CGI/C	SCAG, ADL (NAI), ZVT-G	30 мл/д, 5 дн/нед в течение 4 нед.
Alvarez et al. (2006)*	Испания	NINCDS-ADRDA DSM-IV	Возраст: >50, оценка по MMSE: 14-25, Модифицированная Ишемическая шкала: ≤4	ADAS-cog, CIBI/C	MMSE, NPI, DAD	10,30,60 мл/д, 5 дн/нед в течение 4 нед., затем 2 дн/нед в течение 8 нед.
Muresanu et al. (2002)**	Австрия	NINCDS-ADRDA DSM-IV	Возраст: 50-80, оценка по MMSE: 14-25	DAD, ADAS-cog, CIBI/C		30 мл/д, 5 дн/нед в течение 6 нед.

* Только данные дозировки = 30 мл были включены в мета-анализ **Открытое исследование не было включено в мета-анализ

Новые способы доставки к мотонейронам уже исследованных препаратов

■ Перспективны :

- 1) доставка лекарственных средств (например, трофических факторов) с помощью вирусных носителей;
- 2) применение РНК-вмешательства, направленного на вытеснение мутантного гена из молекулы ДНК в клетках;
- 3) применение стволовых нейрональных и глиальных клеток.

Тестируются на мышах, трансгенных по мутациям гена *СОД-1*.

Получены предварительные обнадеживающие результаты

Паллиативная терапия

- фасцикуляции и крампи - финлепсин
- ортопедические методы коррекции
- спастика - миорелаксанты
- усталость - мидантан

дизартрия

- речевые рекомендации Британской ассоциации болезни двигательного нейрона
- таблицы со словами или буквами
- модуляторы голоса
- общения с помощью ПК с возможностью набирать слова специальными сенсорными датчиками, устанавливаемыми на глазные яблоки

Слюнотечение

- ограничение кисломолочных продуктов
- Амитриптилин - до 100 мг на ночь
- Ботулотоксин - до 120 ед. на одну околоушную и до 20 ед. на одну поднижнечелюстную железу

Дисфагия

- консистенция пищи (полутвердые продукты)
- вертикальное положение
- гастростомия или зондовое кормление

ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- периодическая неинвазивная вентиляция (сiРАР, ViРАР)

ИВЛ

Аргументы против: отсутствие перспективы «снятия» пациента с аппарата

- техническая сложность и высокая стоимость
- развитие экстрамоторных нарушений у находящихся на ИВЛ больных (деменция, мозжечковые, экстрапирамидные, чувствительные, тазовые расстройства, пролежни).

Аргументами за:

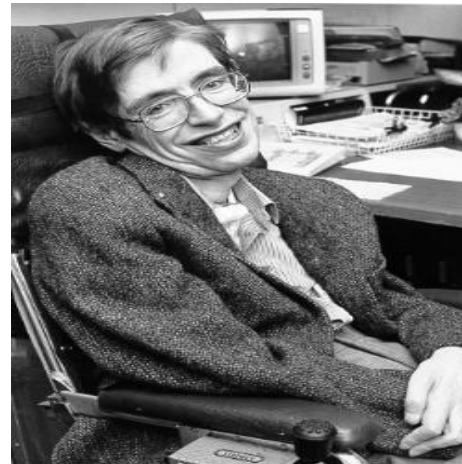
- желание некоторых пациентов продлить жизнь
- сохранение когнитивных функций и даже частичной работоспособности

ИВЛ

- В США стоимость ухода за больным, находящимся на ИВЛ в домашних условиях, 200 тыс. долларов в год
- В Японии на ИВЛ переводятся 80% больных БДН, в США - 10%, в Великобритании - 1%.
- Ни в одной стране мира ИВЛ не включена в медицинскую страховку
- перевод на ИВЛ при БДН возможен лишь в том случае, если пациент в присутствии юриста оговорил условия отключения от аппарата

Известно лишь два случая, когда состояние больных стабилизировалось

Британский
астрофизик Стивен
Хокинг (болен 40
лет)



и британский
гитарист Джейсон
Беккер (болен 20
лет)





Спасибо за внимание!