

Б



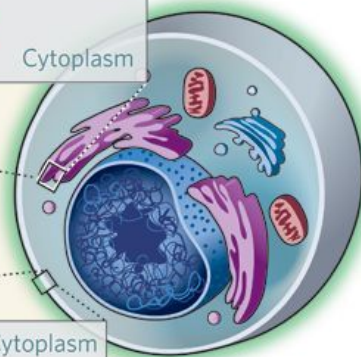
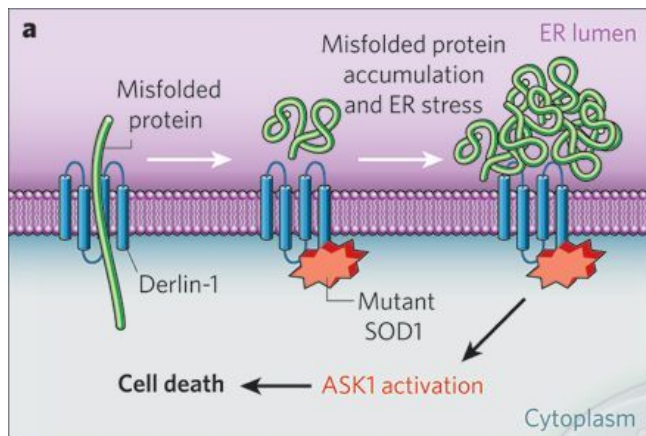
й

# амиотрофический склероз

## Лечение

Выполнила: студентка 5 курса 1.5.04 в  
группы  
Лечебного факультета Петрунина А.А.

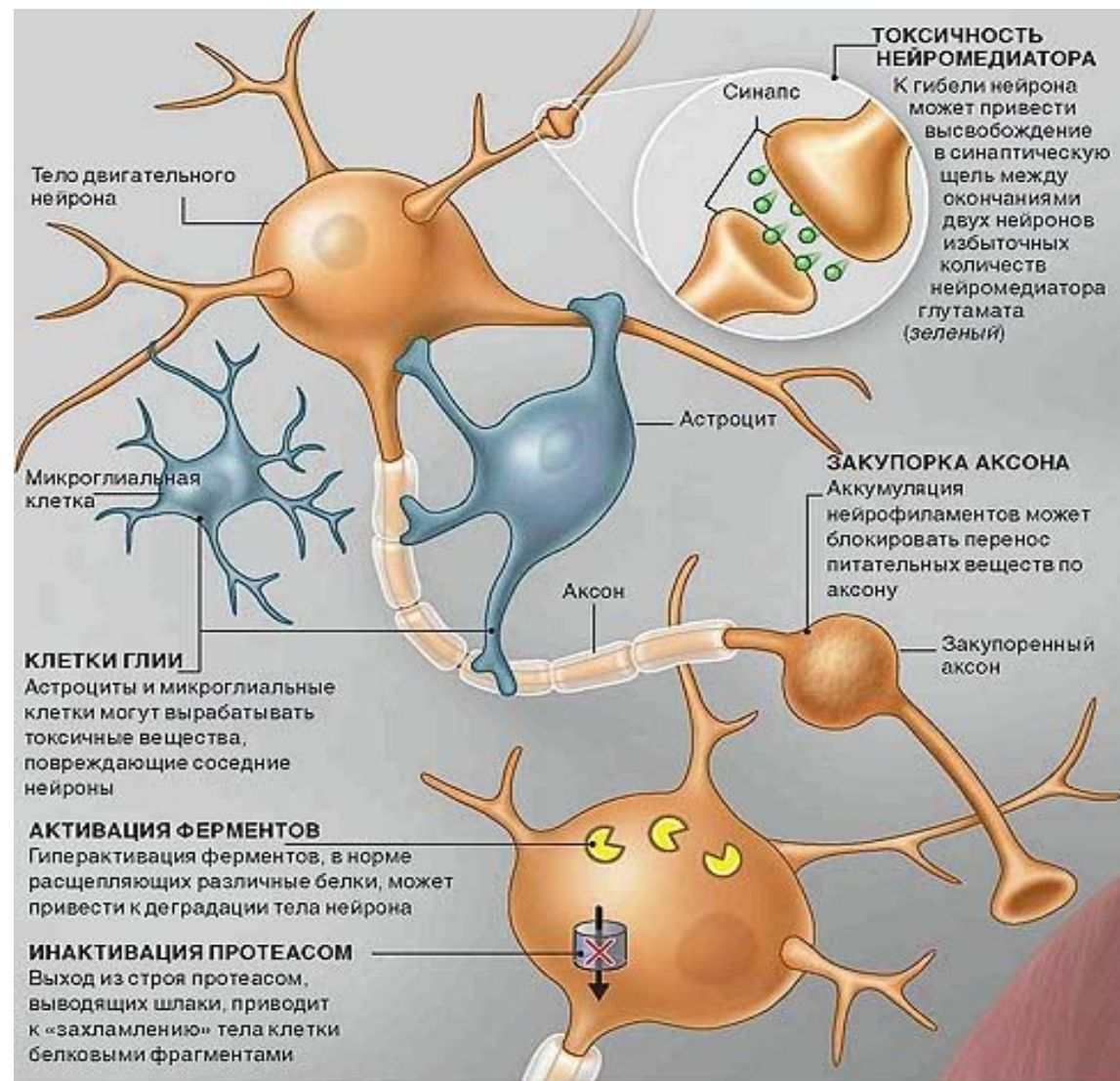
# Механизм повреждения нейронов



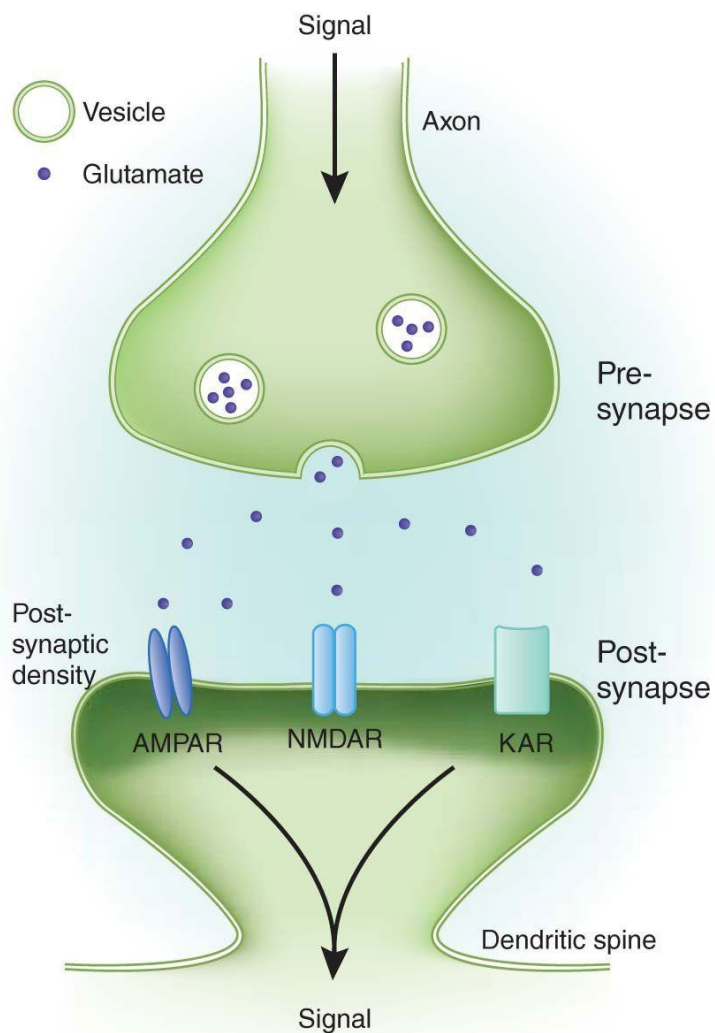
- 1) Мутация в гене, кодирующем SOD-1– белок, способствующая его токсичности;
- 2) Другие неизвестные триггеры селективная уязвимость мотонейронов – усиление функций нейрона – повышение уровня выброса глутамата – повышение внутриклеточного кальция, активация протеолитических ферментов, повреждающее действие избытка свободных радикалов – **дегенерация**

# Механизм повреждения нейронов

- **Эксайтотоксичность** – патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA – рецепторы.



# Механизм повреждения нейронов



- Мутация в гене, кодирующем SOD-1– белок, способствующая его токсичности;
- Другие неизвестные триггеры селективная уязвимость мотонейронов – усиление функций нейрона – повышение уровня выброса глутамата – повышение внутриклеточного кальция, активация протеолитических ферментов, повреждающее действие избытка свободных радикалов – **дегенерация**

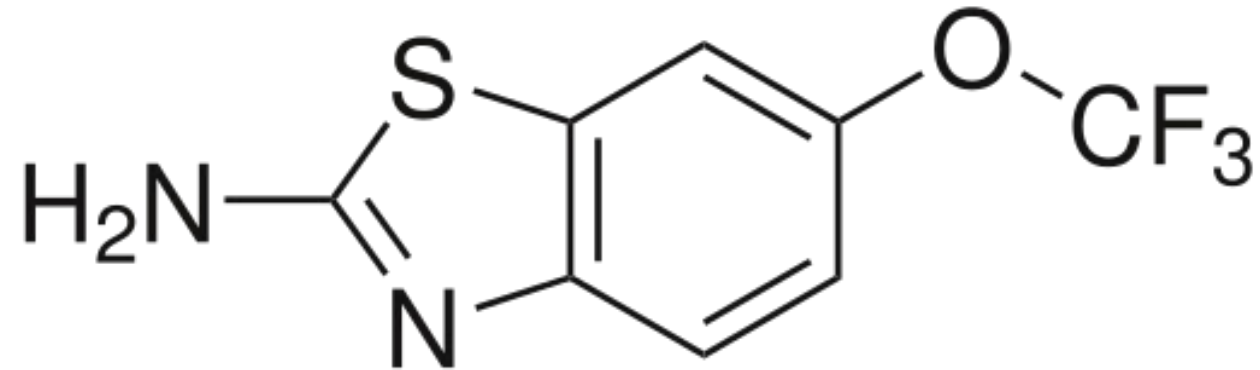
# Цели лечения

- Замедление прогрессирования болезни;
- Продление периода заболевания, при котором пациент сохраняет способность к самообслуживанию;
- Уменьшение выраженности отдельных симптомов заболевания;
- Поддержание стабильного уровня качества жизни.



# Этиопатогенетическая терапия

- **Рилузол** – производное бензотиазола
- Назначается по рекомендациям European Federation of Neurological Society (Европейской Федерации Неврологических сообществ) сразу после уточнения диагноза
- Механизм действия : ингибирование высвобождения глутамата; инактивация вольтажзависимых натриевых каналов; неконкурентная блокада рецепторов М-метил-О-аспарагиновой кислоты; стимуляция С-белковозависимых путей передачи импульса
- Рекомендуемая доза : по 50 мг каждые 12 ч.



# Рилузол —

основа для  
разработки  
препаратов  
следующих поколений

- Проникает через ГЭРБ;
- Нейропротекторные свойства ( доказано в исследованиях in vivo на экспериментальных моделях нейронных повреждений по типу церебральной ишемии ) - защищает мотонейроны от эксайтотоксического эффекта глутаминовой кислоты и предотвращает гибель нейронов коры головного мозга при гипоксии;
- Благодаря блокаде глутаматной нейротрансмиссии в эксперименте проявляет миорелаксирующее и седативное действие (около 20 рекомендуемых ежедневных доз для человека), а также обладает противосудорожным эффектом (около 2 рекомендуемых суточных доз для человека).



# Симптоматическая терапия

- для уменьшения кramпи и фасцикуляций препаратом выбора является карбамазепин 200-600 мг/сут, препараты магния, фенитоин, верапамил;
- повышение мышечного тонуса по спастическому типу корригируется миорелаксантами: баклофеном, мидокалмом, тизанидином, показаны немедикаментозные методы воздействия: регулярные физические упражнения и гидротерапия в бассейне с теплой водой (32-34°С);
- метаболические миотропные препараты - карнитин, мидокалм до 15 мг/сут (следует помнить, что применение этой группы лекарственных средств не показано при значительном снижении мышечной силы, так как способствуют усилению катаболизма мышц).

# Бульбарные-псевдобульбарные нарушения

- При спастической дизартрии применяют препараты, снижающие мышечный тонус, кубики льда на язык;
- при любом типе дизартрии рекомендуют использовать краткие и простые речевые конструкции для облегчения коммуникации с окружающими;
- Правильная санация рта (полоскание полости рта антисептическими растворами, чистка зубов и.т.д.);
- Ограничение приема продуктов, сгущающих слюну( кефир, йогурт и др. кисломолочные продукты);
- **Муколитики** (N-ацетилцистеин 200-400 мг 3 раза в день), **бронхолитики** для адекватной санации трахеобронхиального дерева;
- С прогрессированием заболевания замена твердых продуктов гомогенными, при необходимости выполнение **эндоскопической гастростомии**.

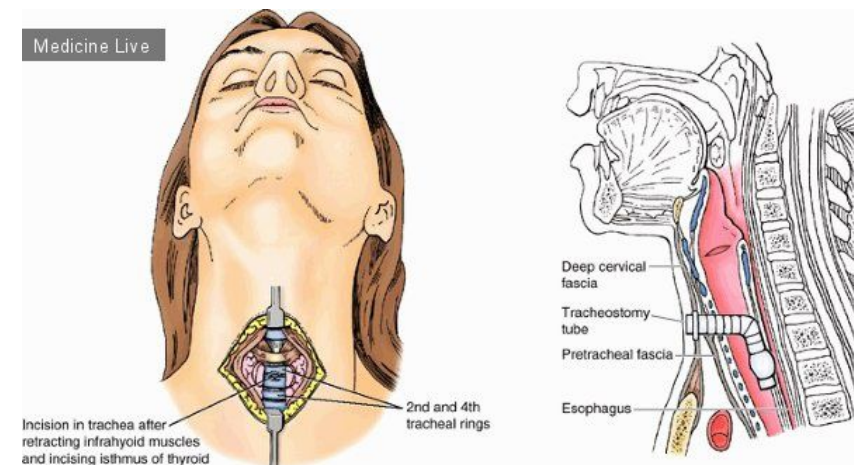
# Лечение депрессии, эмоциональной лабильности

- Консультации психиатра, психотерапевта;
- **Амитриптилин, флуоксетин** (100мг/сут на ночь);
- При наличии апноэ во сне назначают **флуоксетин** 20 мг/сут на ночь курсом 3 месяца.



# Расстройства дыхательной деятельности

- С целью определения выраженности дыхательных нарушений проводят **спирометрию** и **полисомнографию**;
- При потребности во вспомогательном дыхании решают вопрос о переводе на **искусственную вентиляцию легких (ИВЛ)** или о проведении **трахеостомии**.

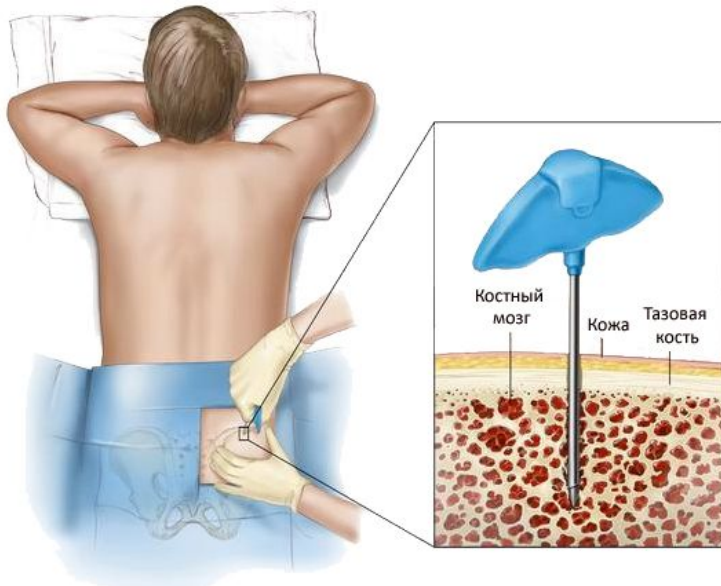


# Генотерапия с использованием технологии CRISPR/Cas9

- Эксперимент с ГМ-линией мышей, несших мутантный человеческий ген супероксиддисмутазы-1 (SOD1), который у людей ответственен примерно за 20 процентов случаев наследственного БАС (и 2 процента в целом);
- В качестве вектора – точечного средства доставки – специальным образом модифицированные аденоассоциированные вирусы, которые и в обычном виде безопасны для людей. Векторы доставили белки и «исправленные» гены системы CRISPR-Cas9 точно в двигательные нейроны спинного мозга. Белки внесли разрезы в нужные участки генома, после чего собственные системы репарации клетки сами встроили на освободившееся место новые, уже не несущие мутаций гены.

# Стволовые клетки

- Используются мезенхимальные стволовые клетки ( ретикулярная строма костного мозга);
- Аутотрансплантация МСК больным БАС интраспинально в суспензии аутологичного ликвора с помощью микроинжектора;



## Побочные эффекты:

- межреберная боль иррадиирующего характера;
- дизестезия в области ноги;

## Результаты исследования:

- признаков злокачественной пролиферации или модификации клеток не обнаружено;
- полученные данные показали безопасность введения МСК без риска возникновения эктопических очагов оссификации.

**Спасибо за внимание!**

# Список литературы

- Early Onset of Severe Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis with a *SOD-1* Mutation: Potential Impact of *CNTF* as a Candidate Modifier Gene R. Giess, B. Holtmann, M. Braga, T. Grimm, B. Müller-Myhsok, K. V. Toyka, and M. Sendtner *Am. J. Hum. Genet.*, 70:1277-1286, 2002;
- Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population N. Yu. Abramychева, E. V. Lysogorskaya, DOI: 10.17 650 / 2222-8721-2016-6-4-21-27;
- Motor neuron disease: The curious ways of ALS M. Polymenidou, D. W. Cleveland *Nature* V. 454, No 7202, P. 284-285, 2008 | doi:10.1038/454284a;
- Chi-Hong Wu, Claudia Fallini, Nicola Ticozzi, et al. *Nature* 488 (7412), 499–503 (23 August 2012) doi:10.1038/nature11280);
- In vivo genome editing improves motor function and extends survival in a mouse model of ALS Thomas Gaj,1 \* David S. Ojala,2 Freja K. Ekman,3 Leah C. Byrne,4 Prajit Limsirichai,5 David V. Schaffer1,2,4.