

Молекулярная организация нервной системы

**Лекция 3-3(22): Каналопатии –  
заболевания обусловленные нарушением  
функций ионных каналов-аутоимунные**

**Казанский государственный  
медицинский университет**

**Казань**

**Лекция**

**24 февраля 2016**



**П.Д. Брежестовский**

Институт динамики мозга

Факультет медицины

Университет Aix-Marseille

Марсель, Франция

[pbreges@gmail.com](mailto:pbreges@gmail.com)

# Ионные каналы – фундаментальные белки биологических организмов

## Определение:

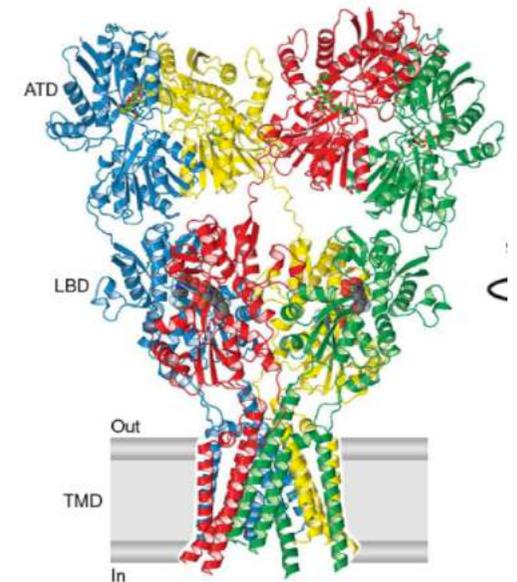
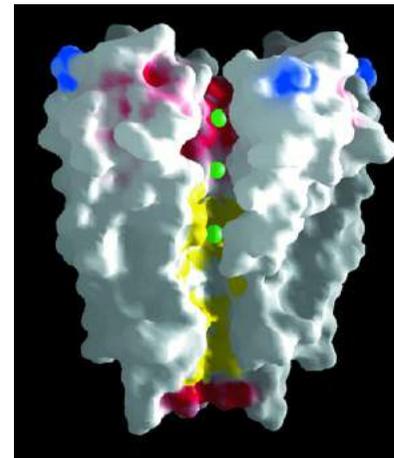
- Белки, обеспечивающие формирование в мембране гидрофильных пор для управляемого прохождения ионов по электрохимическому градиенту

## Основные классы:

- потенциал управляемые
- рецептор управляемые
- механо управляемые

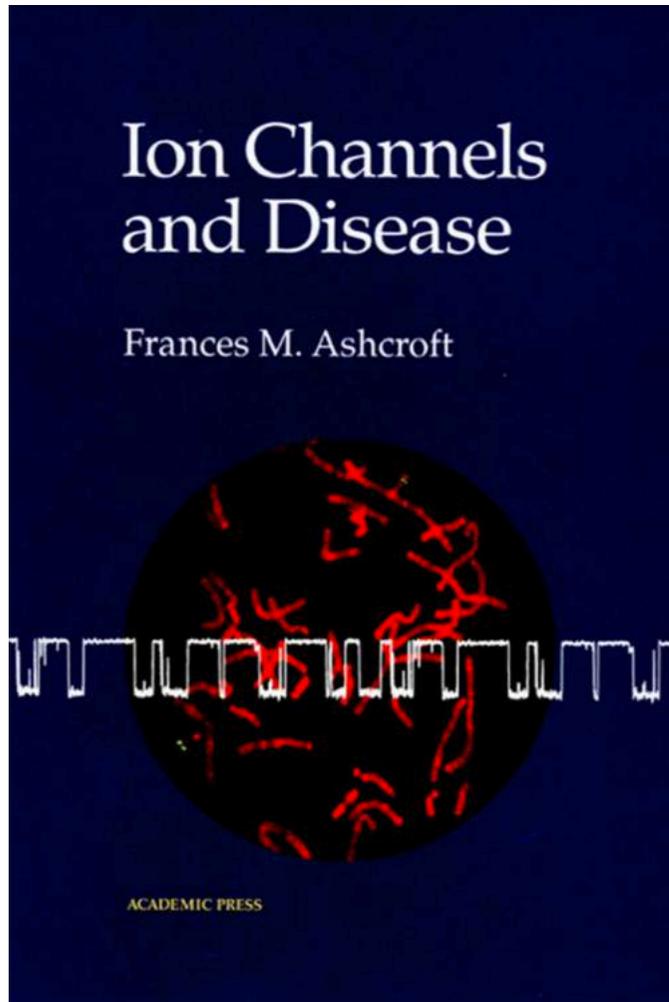
## Функции:

- потенциал покоя и потенциал действия
- синаптическая передача
- межклеточные контакты



# Основные каналопатии

- Эпилепсия
- Мигрень
- Слепота
- Глухота
- Диабет
- Гипертензия
- - Аритмия сердца;
- Астма
- Синдром раздраженной толстой кишки
- Рак



Франсес Ашкрофт

# Основные классы каналопатий

Каналопатии



Наследуемые (мутации, процессинг...)



Приобретенные (аутоимунные)

- **Наследуемые каналопатии:**
  - Нейрологические каналопатии
  - Сердечные кардиопатии
- **Аутоимунные каналопатии:**
- Миастения гравис
- Миастенический синдром Ламберта-Итона
- Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД)
- Лимбический энцефалит

# Аутоимунные каналопатии

- **Миастения гравис**
- Миастенический синдром Ламберта-Итона
- Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД)
- Лимбический энцефалит

# Аутоимунные каналопатии:

## Миастения гравис

- Патологическая мышечная утомляемость при повторяющихся сокращениях мышц:
  - **Хроническое аутоимунное нервно-мышечное заболевание:**
    - Хроническое – длительное
    - Аутоимунное – антитела против собственных белков (АХ)
    - Нервно-мышечное – нарушение синаптической передачи
- **Распространенность:**
  - 5 - 20 человек на 100 000 населения
  - Начало: от 15 до 45 лет (есть детская миастения).
  - Женщины заболевают в два раза чаще мужчин



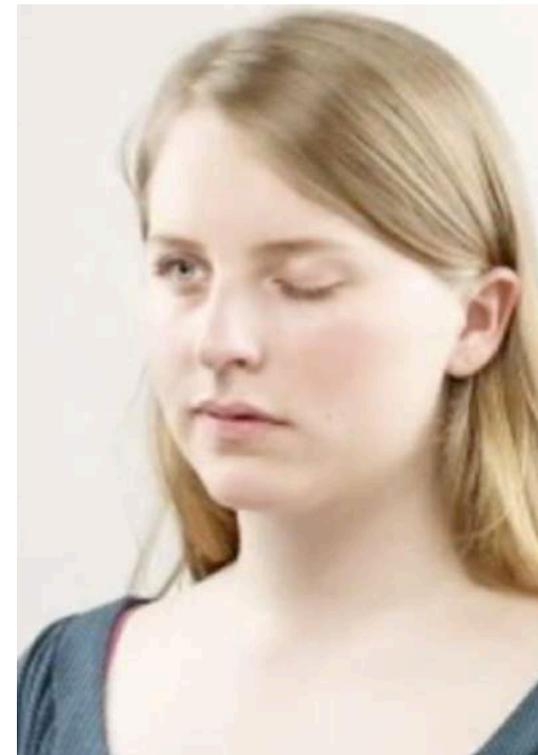
# Миастения гравис – проявление

- **Генерализованные формы:**

- утомляемость во всех группах мышц ( туловище, шея, конечности). Могут быть нарушения дыхания (слабость дыхательной мускулатуры).

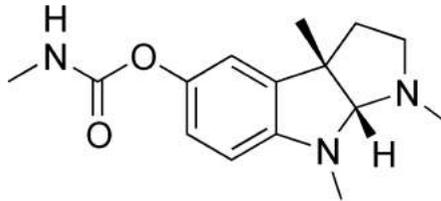
- **Локальные формы** — утомляемость в группах мышц:

- офтальмоплегическая: двоение в глазах, опущение верхнего века
- глоточно-лицевая — жалобы на поперхивание при приеме пищи, трудности в четком произношении слов; язык
- скелетно-мышечная — утомляемость в определенной группе мышц тела ( только в руках или только в ногах).
- затрудненное дыхание
- парестезия



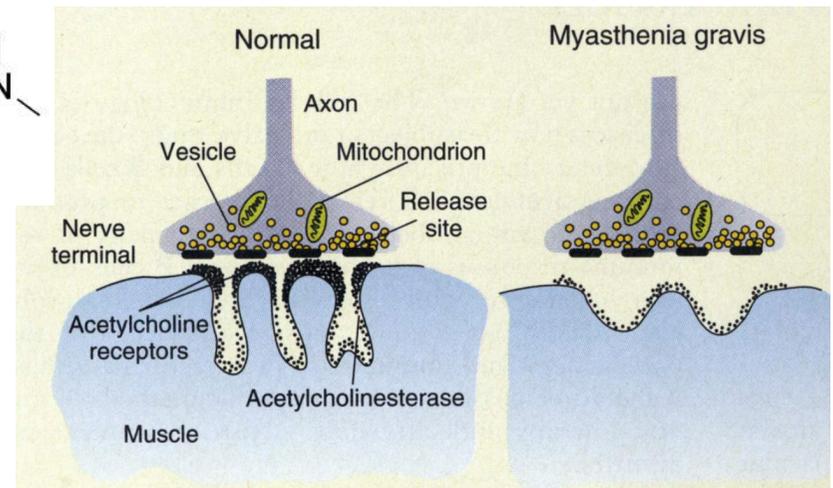
# Миастения гравис – краткая история

- 1672 – Thomas Willis:
  - первое описание слабости мышц у людей и животных
- 1877 – Самуэль Уилкс:
  - слабость и быстрая утомляемость периферических мышц
- 1934 г – Мэри Уолкер:
  - Инъекция физостигмина убирает или ослабляет симптомы болезни



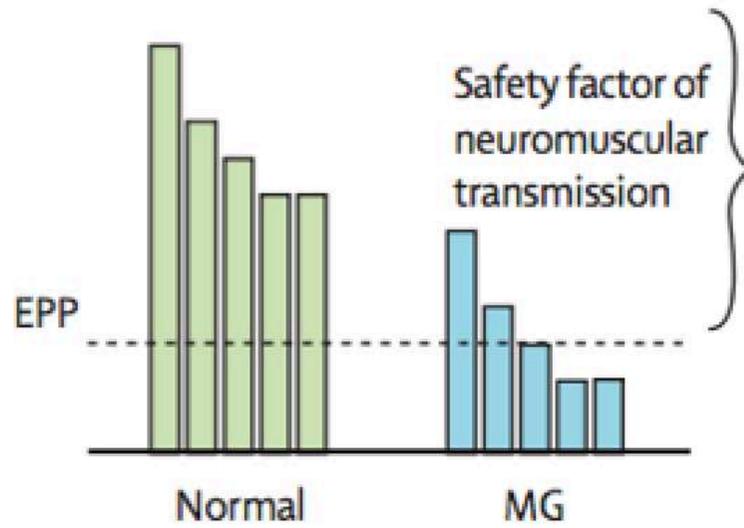
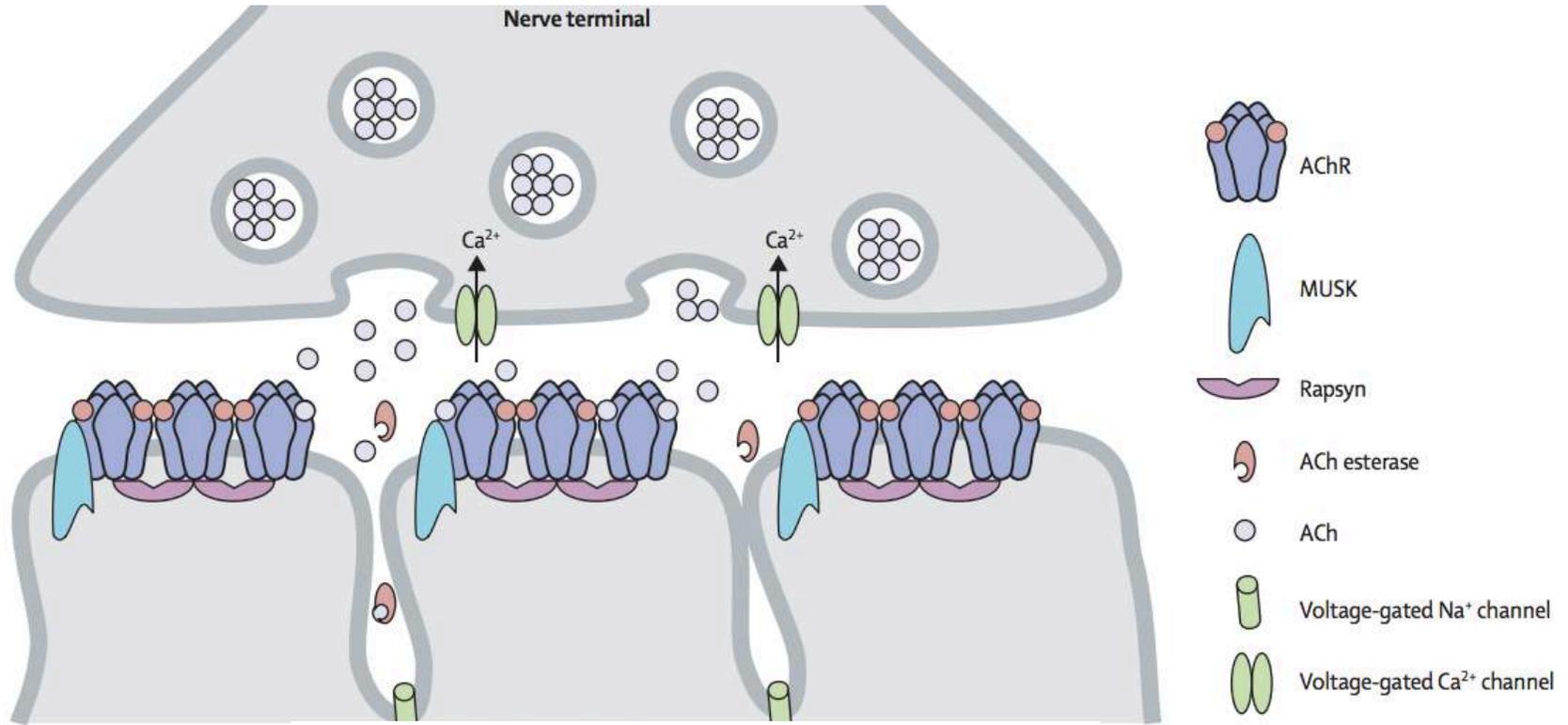
Mary Walker  
1888-1974

- 1973
  - Lindstrom, Drachman:  
снижение АХ рецепторов

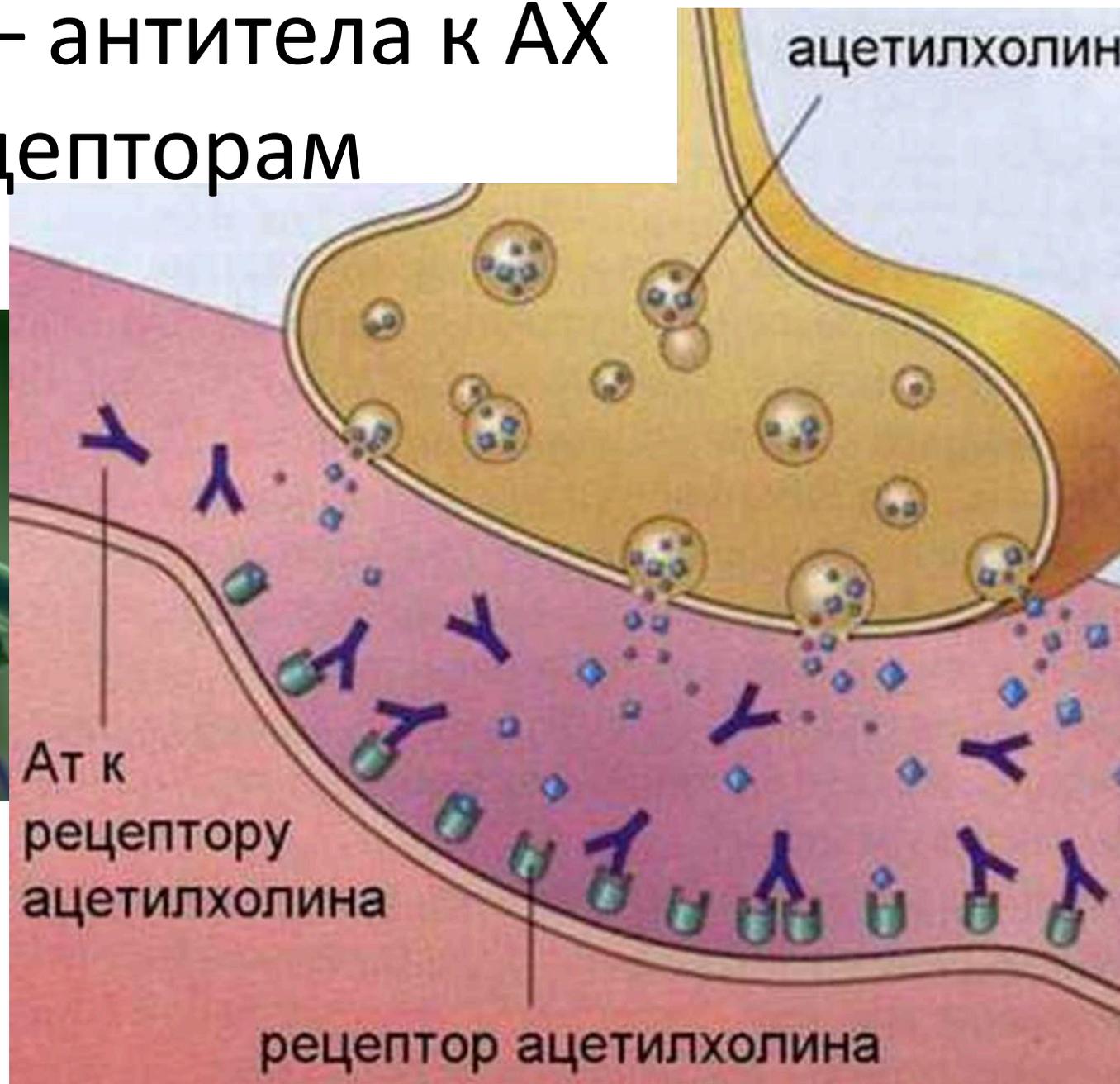
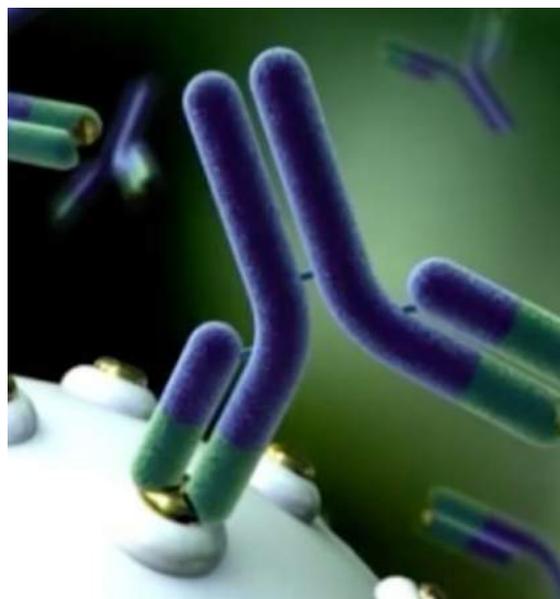


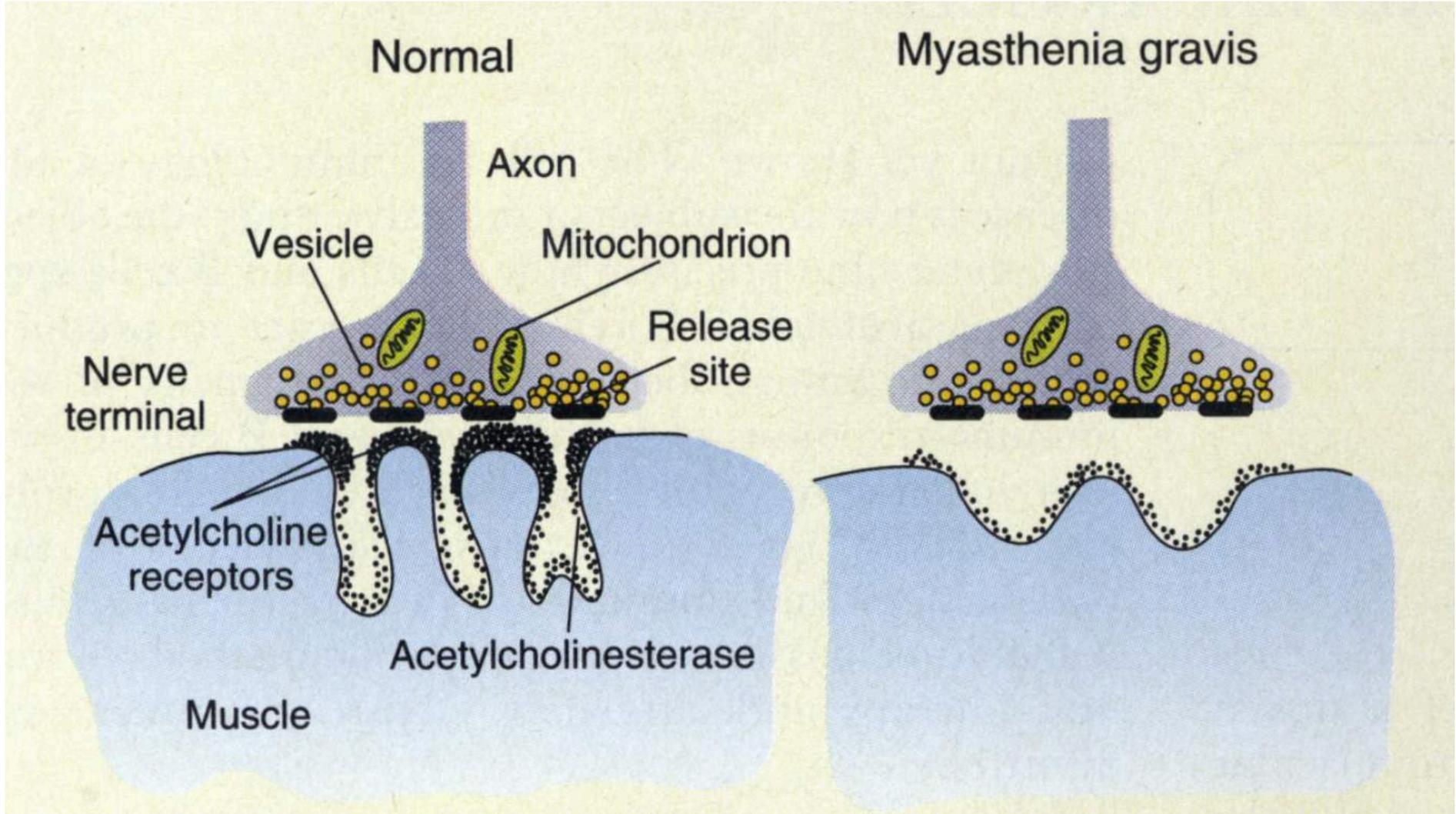
- 2001 сера больных содержит антитела к НАХ

A



# Причина – антитела к АХ рецепторам

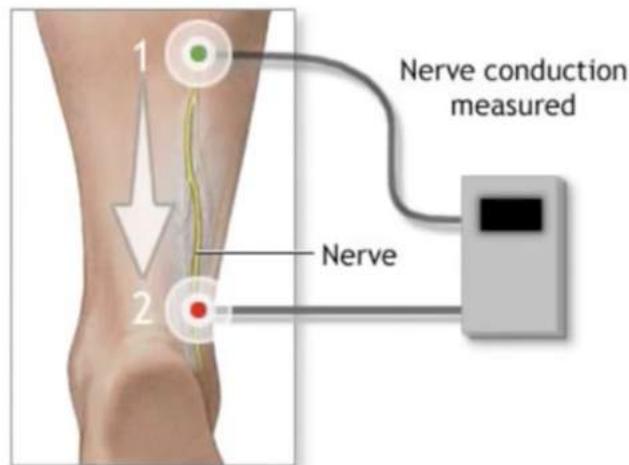
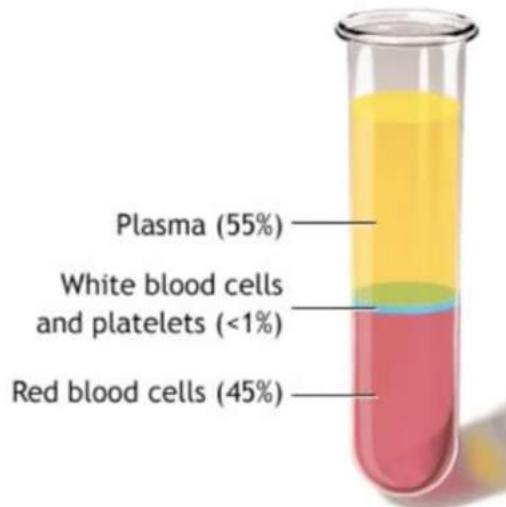




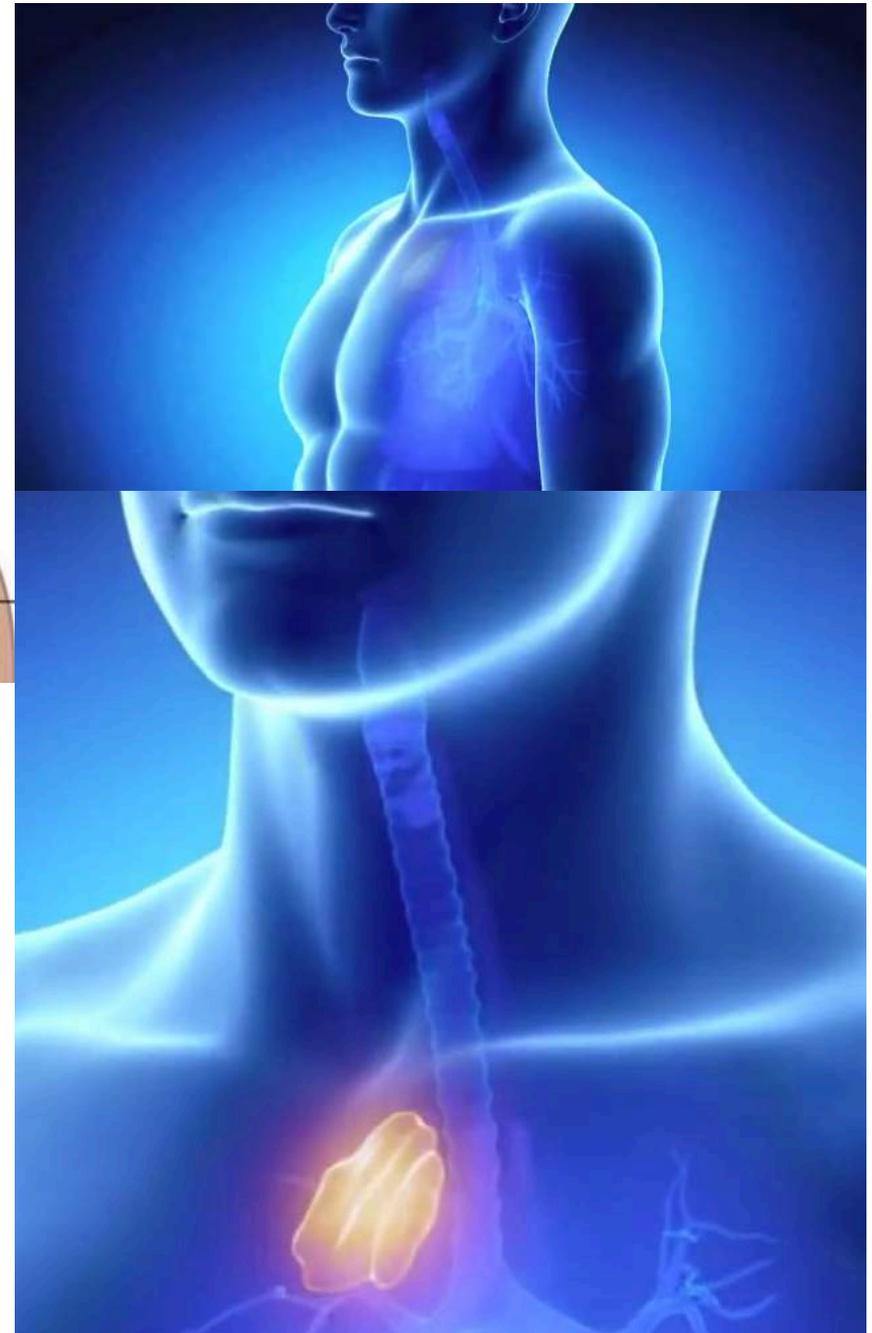
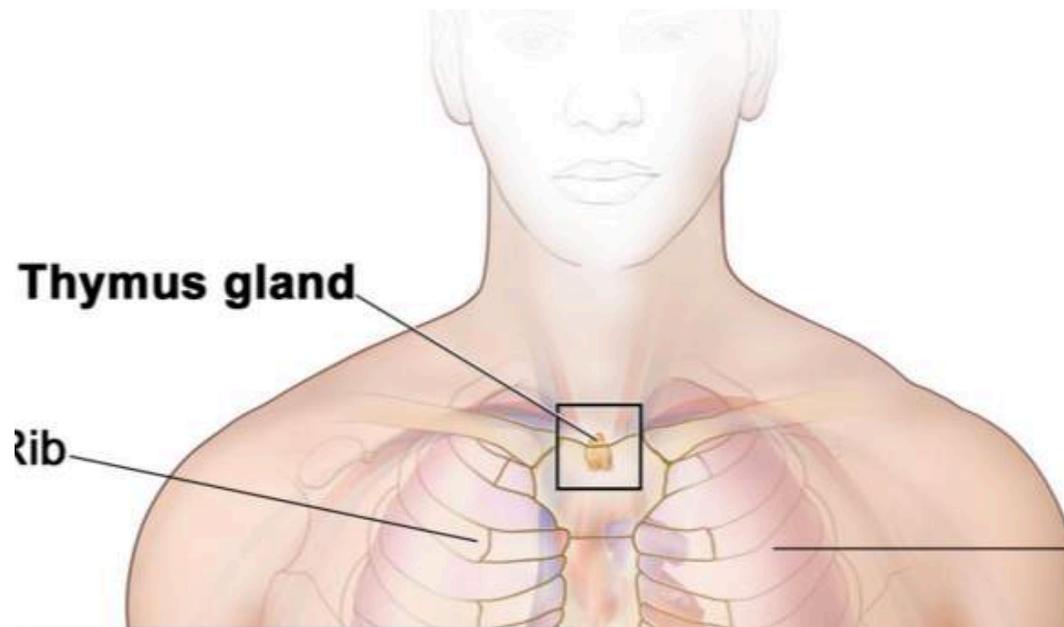
Drachman, 1994

# Диагностика

- Мышечная слабость и утомляемость
- Поведение век при мигании
- Глотательные рефлексy
- Анализ крови на антитела к АХР
- Проводимость нервов при повторной стимуляции
- EEG одного волокна
- Контроль тимуса



# Тимус – вилочковая железа



# Лечение - Фармакология



- **Блокаторы холинэстеразы (неостигмин и др):**
  - **побочные эффекты:** стимуляция G<sub>i</sub> белков и парасимпатической системы (тошнота, диарея и др.)
  - **помощь:** добавка ингибиторов M рецепторов (скополамин)
- **Глюкокортикостероиды:** Преднизон?,
- **Иммуносупрессанты:** азатиоприн??, циклоспорин??

# Преднизон - преднизолон

- глюкокортикостероид (кора надпочечников).
- В составе - Преднизолон:
  - подавляет функции лейкоцитов и макрофагов:
  - ограничивает миграцию лейкоцитов в область воспаления .
  - нарушает способность макрофагов к фагоцитозу
  - ингибирует активность фосфолипазы A2
  - фактор транскрипции: активировывает участки ДНК
  - глюкоза запасается в виде гликогена



# Азатиоприн и циклоспорин

- **Азатиоприн** — мощный иммуносупрессивный препарат цитотоксического и цитостатического действия.
- нарушает синтез нуклеиновых кислот
- угнетает функцию костного мозга
- подавляет пролиферацию гранулоцитов, вызывает лейкопению (снижение лейкоцитов).
- **Циклоспорин** - мощный иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты

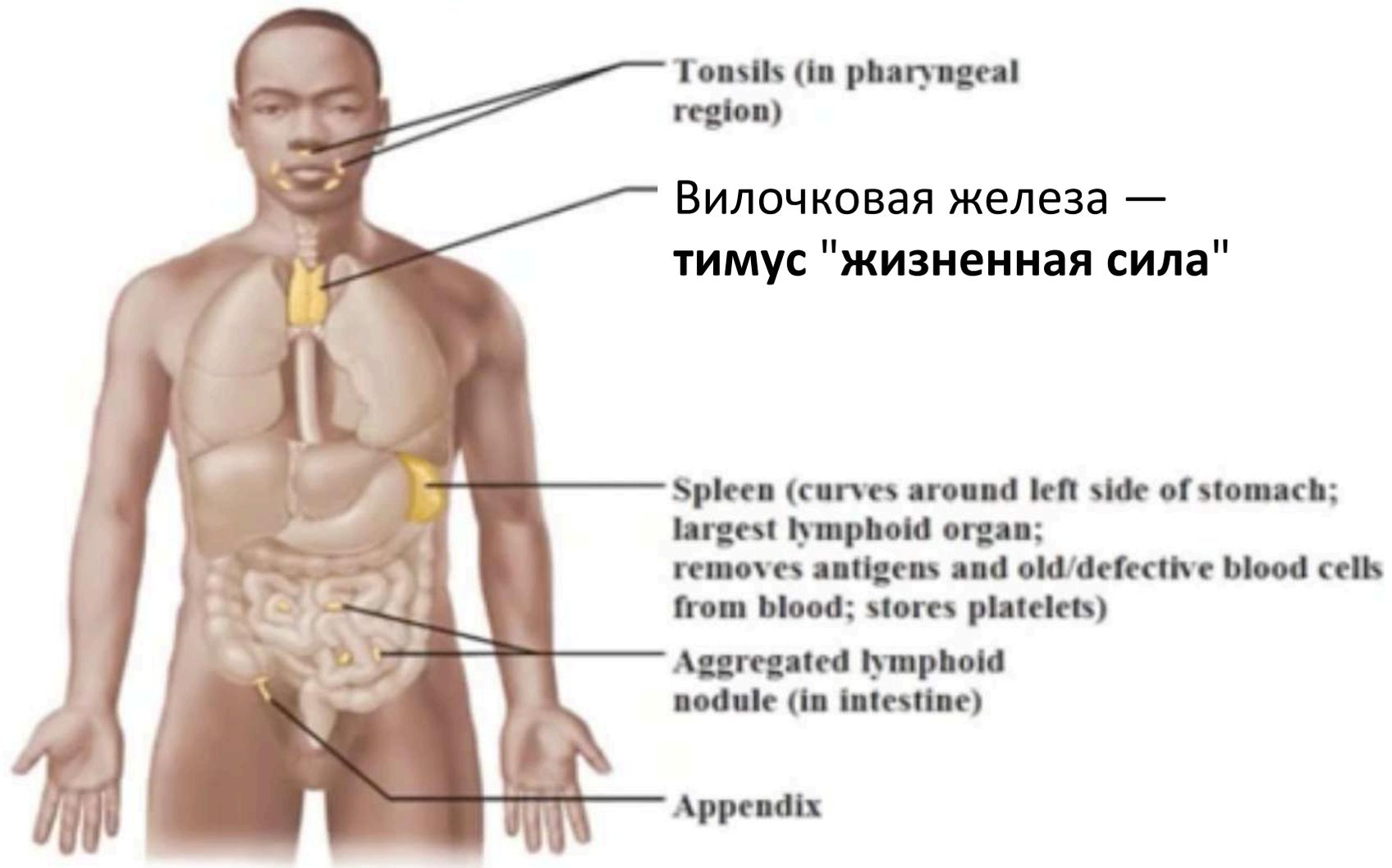
# Лечение: плазмаферез

- Плазмаферез – это удаление части плазмы (жидкой части крови), вместе с которой из организма выводятся токсины
- Вместо удаляемой плазмы вводится соответствующий объем специальных плазмозамещающих растворов
- После удаления плазмы клетки крови возвращаются в организм пациента.
- Таким образом, после этой процедуры происходит существенное снижение концентрации ауто-антител.

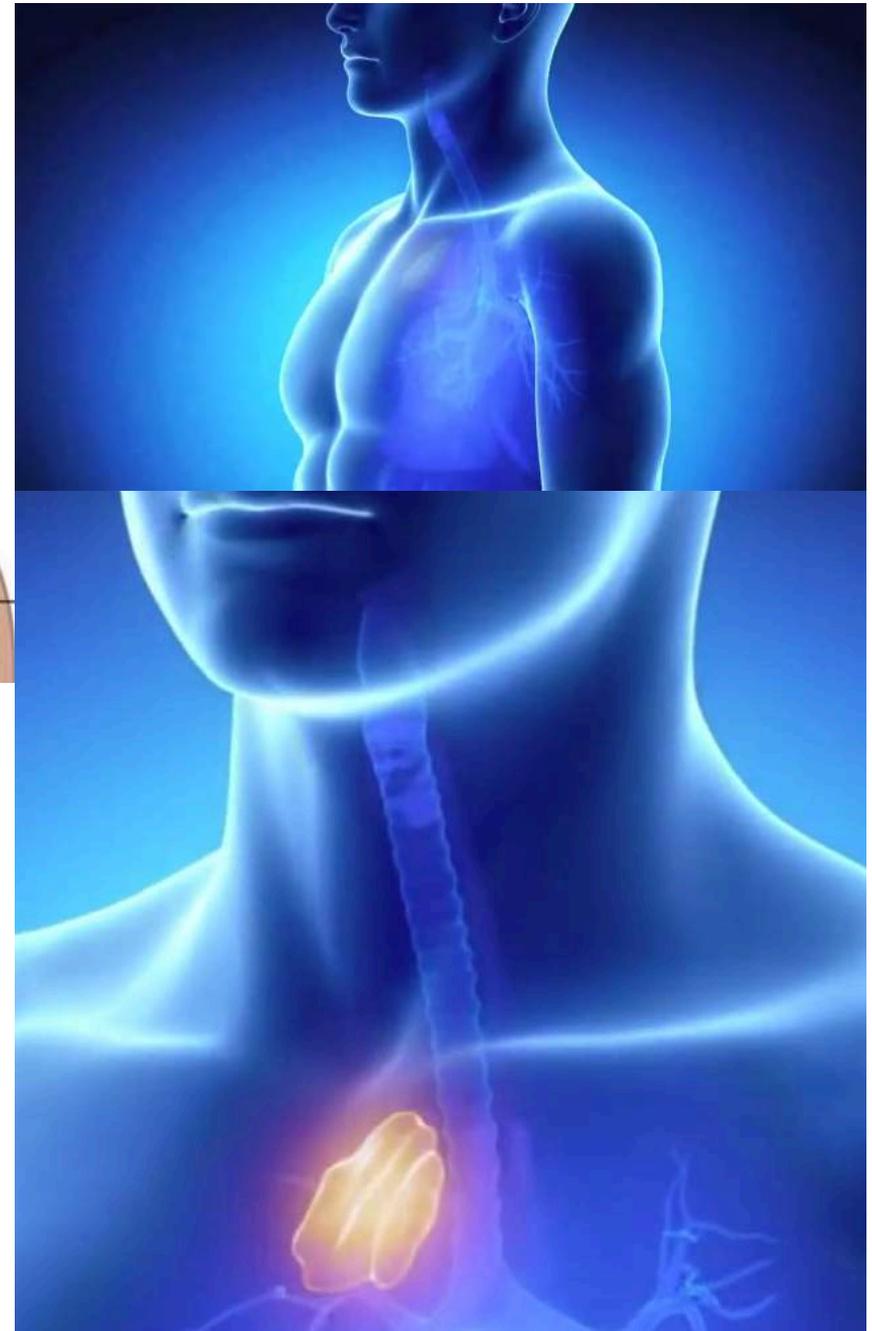
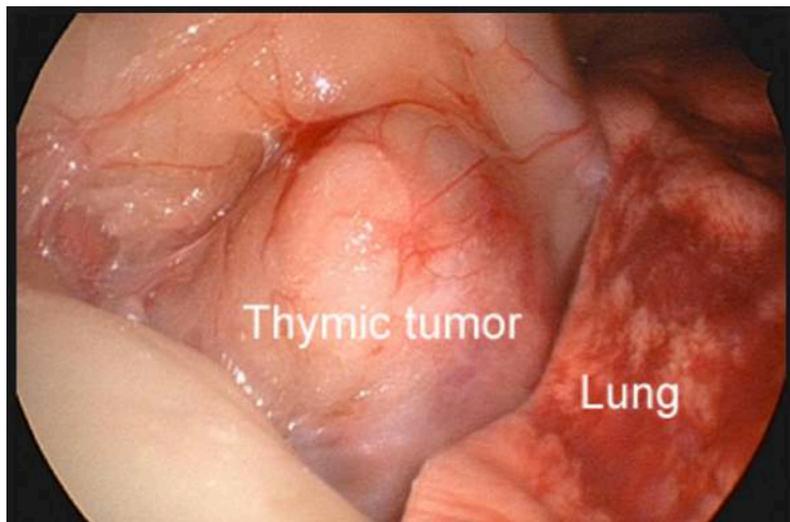
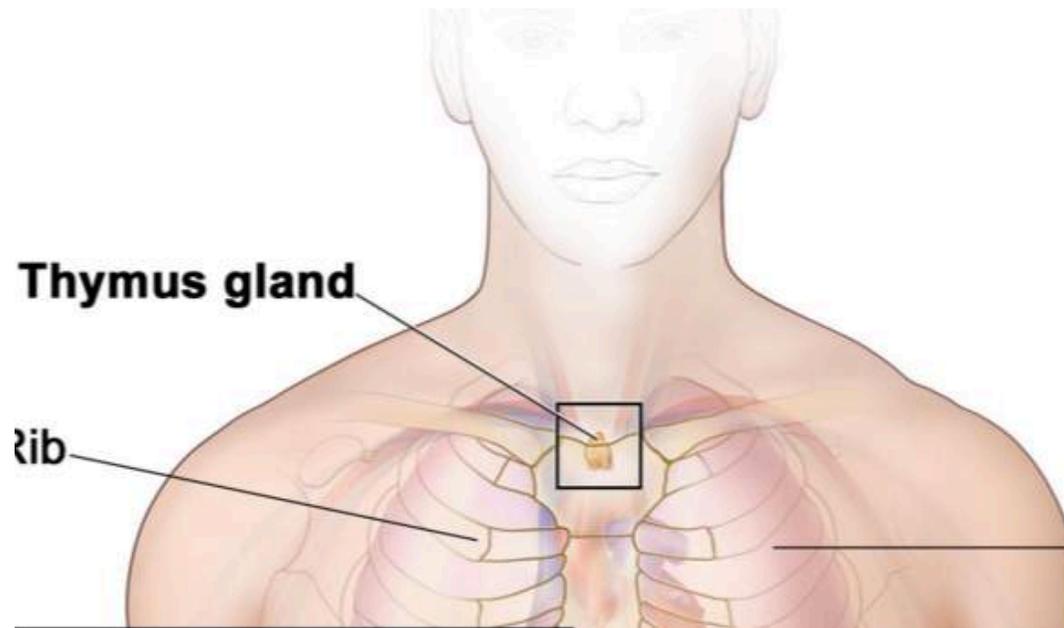


# Лечение- Хирургия

- удаление тимуса



# Тимус – вилочковая железа



# На память: Миастения гравис

- Аутоиммунное заболевание
- 5 - 20 человек на 100 000 населения
- Слабость и утомляемость мышц
- Деструкция нервно-мышечных синапсов
- Антитела к никотиновым АХ рецепторам
- м.б. связь с раком тимуса
- Лечение:
  - иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды
  - плазмаферез – наиболее эффективное лечение

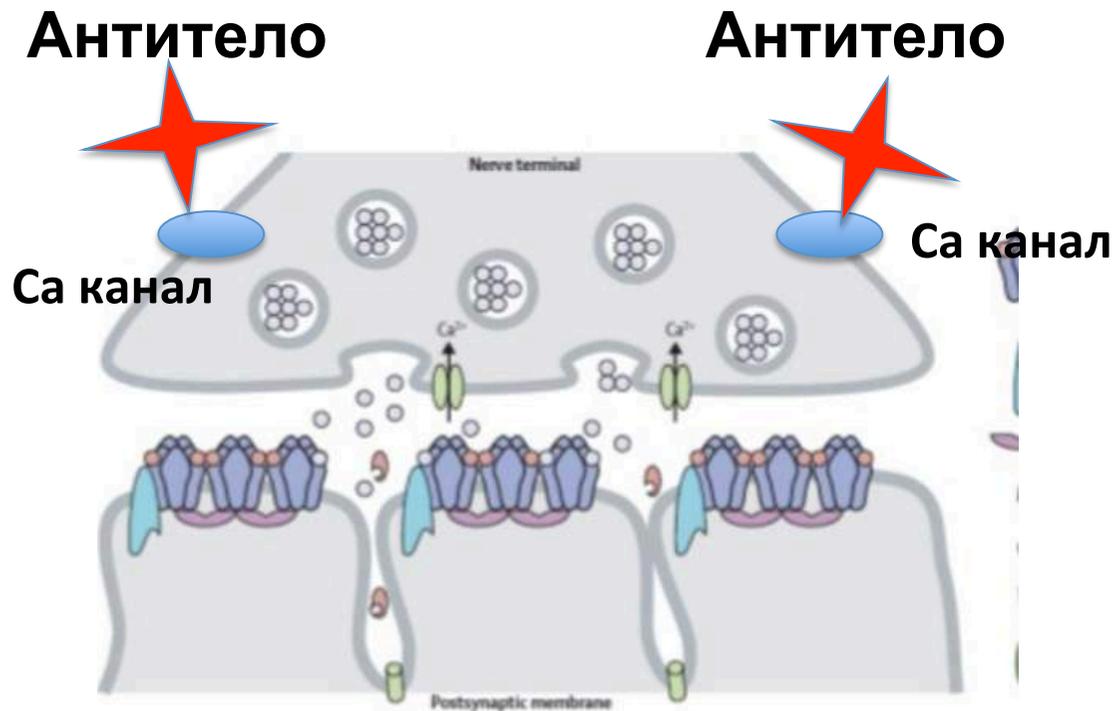
- Миастения гравис
- **Миастенический синдром Ламберта-Итона**
- Паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД)
- Лимбический энцефалит

# Аутоимунные каналопатии нервно-мышечной передачи

- **Миастения гравис**
- **Миастенический синдром Ламберта-Итона**
  - **(Итон и соавт., 1956)**

# Миастения Ламберта-Итона

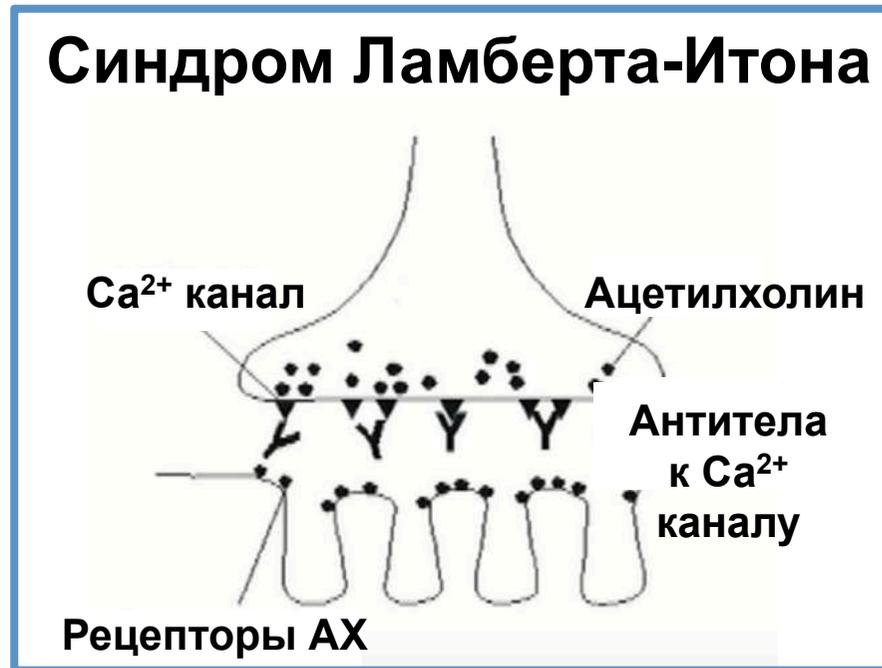
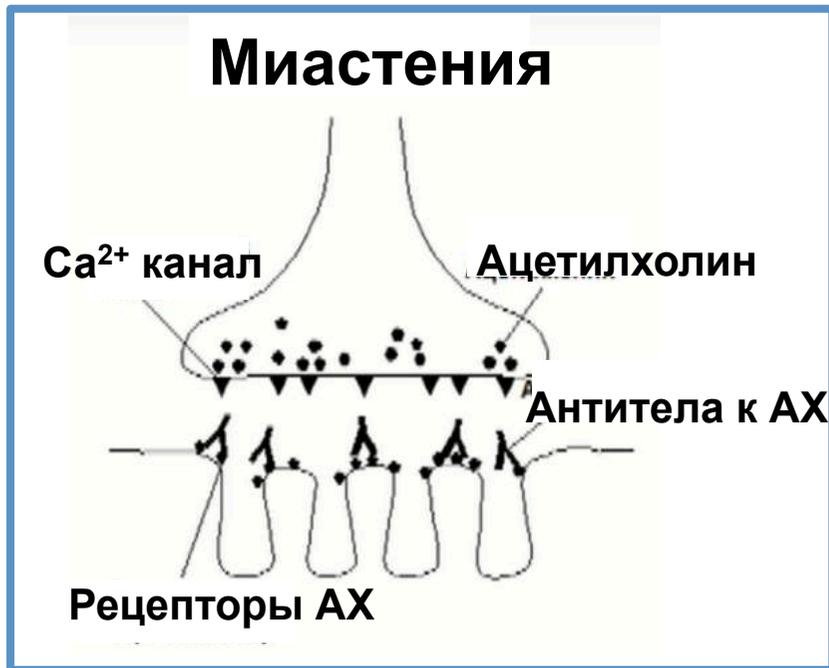
- 1956 Блокаторы холинэстеразы не работают



Dr Edward H Lambert (1915-2003)

Антитела к пресинаптическим кальциевым каналам

# Миастенический синдром Ламберта-Итона



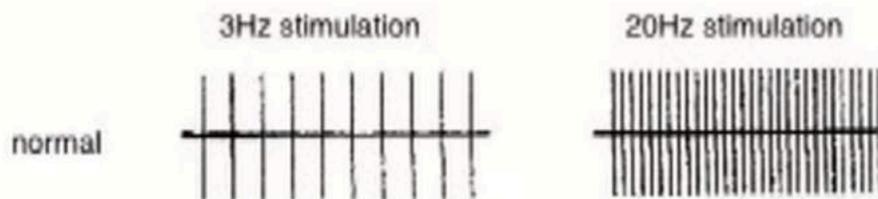
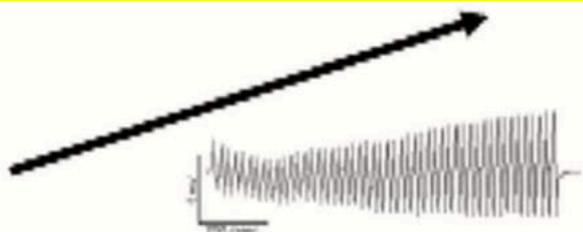
- поражение пресинаптических окончаний мотонейронов: антитела против  $Ca^{2+}$  каналов
- слабость в проксимальных мышцах конечностей
- сложности при ходьбе, трудно подниматься по лестнице, вставать со стула
- вегетативные симптомы недостаточности mAHP:
  - сухость во рту, металлический привкус, импотенция, дистальные парестезии, затекание мышц...

# Миастения гравис и синдром Ламберта-Итона

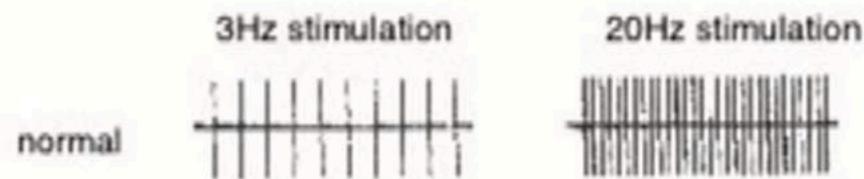
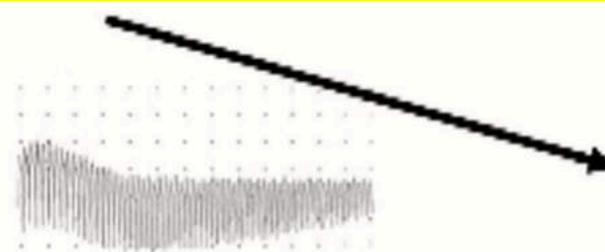
Синдром Ламберта-Итона	Миастения
Антитела к <u>пресинаптическим</u> кальциевым каналам	Антитела к <u>постсинаптическим</u> рецепторам
Начинается с конечностей и «поднимается вверх» 	Начинается с глаз и «спускается вниз» 
Во время физической активности слабость <u>уменьшается</u> 	Во время физической активности слабость <u>увеличивается</u> 
Сухожильные рефлексы <u>угнетены</u>	Сухожильные рефлексы <u>сохранены</u>
Может быть выявлен <u>мелкоклеточный рак легкого</u>	Может быть выявлена <u>тимома</u>
Чаще у <u>мужчин</u> 70%	Чаще у <u>женщин</u>

# Характер ответов при ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

**Синдром Ламберта-Итона:  
инкремент**



**Миастения гравис:  
декремент**



# Синдром Ламберта-Итона: Лечение

- Удаление опухоли (при наличии)
- Плазмаферез
- Фармакология:
  - Аминопиридин (блокатор K<sup>+</sup> каналов)
  - иммунодепрессанты (циклоспорин А, глюкокортикоиды, азатиоприн)

# На память: Миастения Гравис и Миастения Ламберта-Итона

- **Этиология:**

- Антитела к каналам нервно-мышечного синапса:
  - к никотиновому АХ рецептору (пресинапс МГ)
  - к кальциевым каналам (постсинапс МЛИ)

- **Лечение:**

- Блокаторы холинэстеразы-МГ , К каналов-МЛИ (следствие)
- плазмаферез, иммунодепрессанты (причина)
- удаление опухоли (основная причина)