

И.В.Литвиненко

# Новая методология изучения прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы.



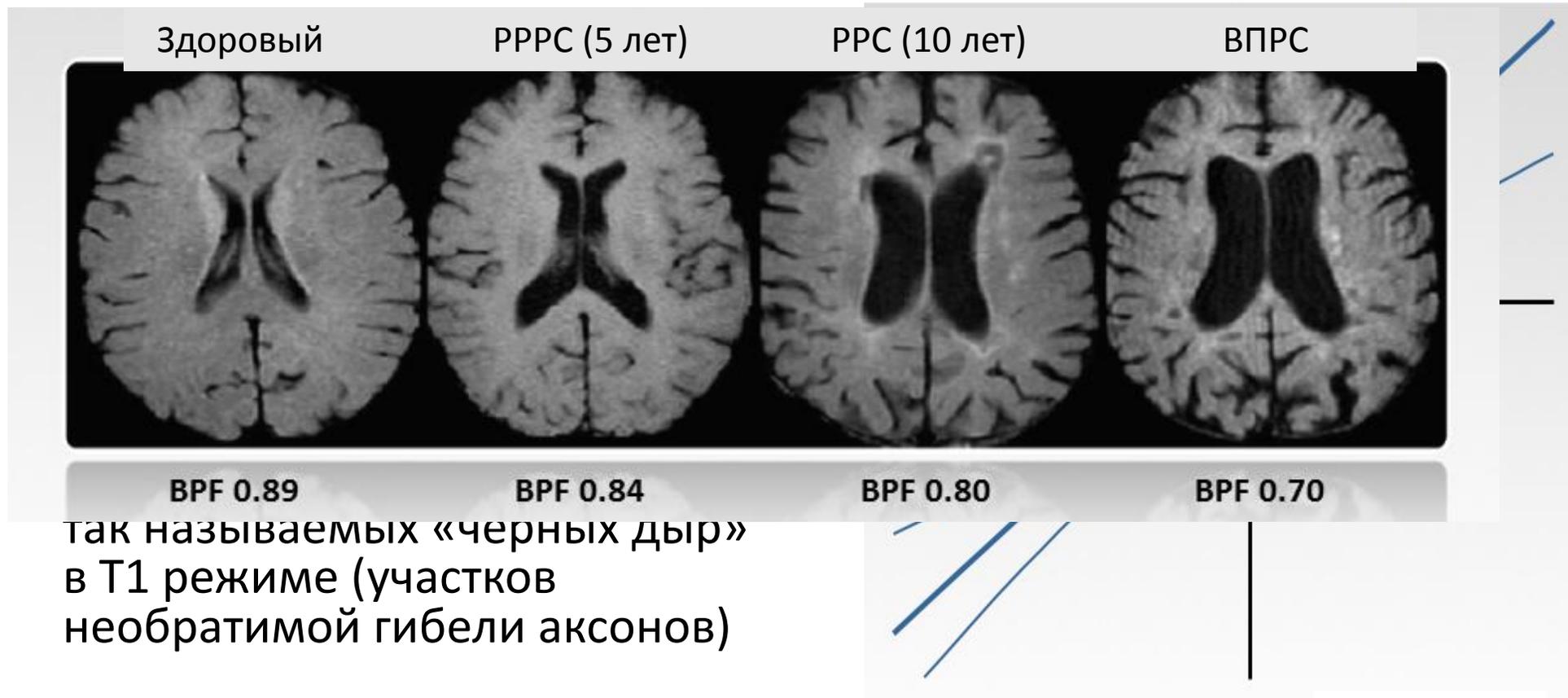
Кафедра и клиника и нервных болезней  
Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова  
Ленинградский государственный Университет  
имени А.С.Пушкина

Видеть общие черты в разном, для того, чтобы понять многообразие одного...

- Рассеянный склероз - воспалительное аутоиммунное демиелинизирующее заболевание
- Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера – нейродегенеративные заболевания
- Сосудистая деменция как проявление цереброваскулярного заболевания и нейродегенеративного заболевания

# Что определяет степень инвалидизации при рассеянном склерозе - атрофия мозга или количество очагов?

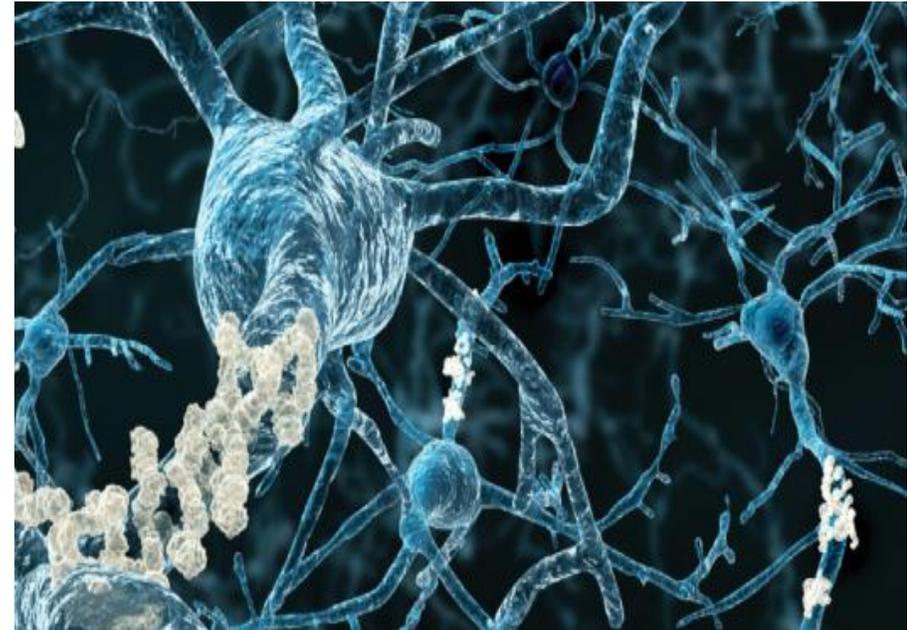
Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (Sormani M.P. et al., 2013)



При РС наблюдается прогрессирующая атрофия коры головного мозга от 0,7% до 2,0% в год (в норме от 0,1% до 0,32% в год).

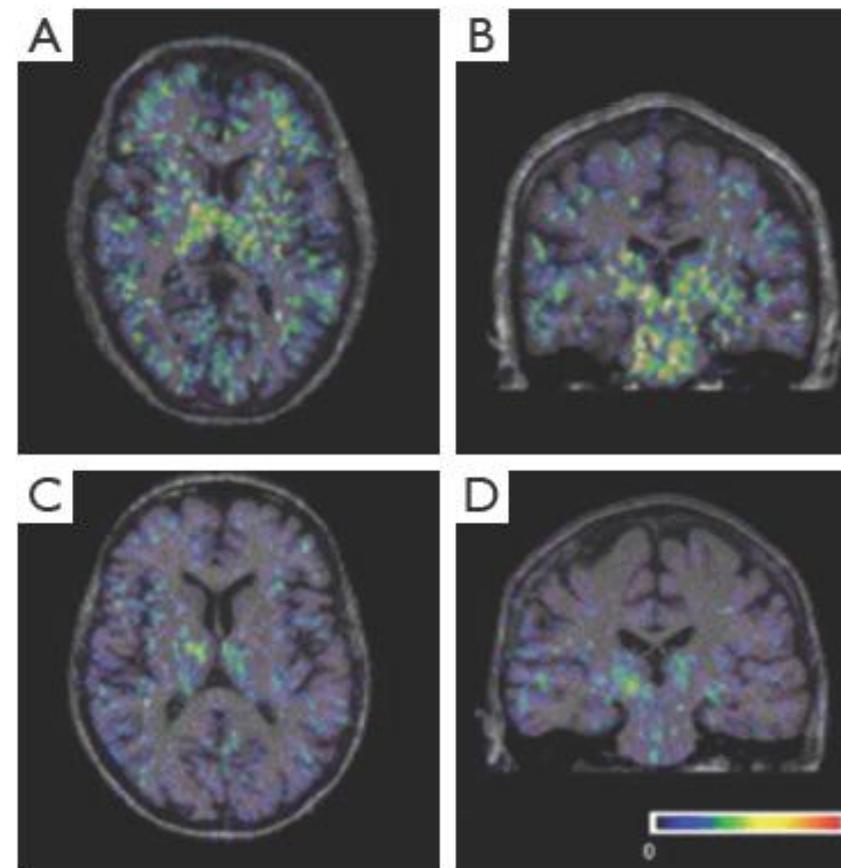
# Неудачи, противоречия и новые данные патогенеза при болезни Альцгеймера

- За 20 лет одобрен единственный новый препарат для лечения болезни Альцгеймера. Общие расходы на исследования и разработку новых препаратов, не оправдавших ожидания, превысили 13 млрд USD.
- Обсуждается роль различных микроорганизмов в инициации и прогрессировании (вирус герпеса, ЭБВ, ЦМВ, порфириомонас гингивалис, SARS-Cov-2)
- Показаны механизмы взаимного влияния цереброваскулярных и дегенеративных изменений (Литвиненко И.В., 2010; Емелин А.Ю., 2010; Лобзин В.Ю., 2014). При этом, коррекция факторов риска сосудистых заболеваний уменьшает риск развития деменции, в том числе и БА.



# Клинические и лабораторные подтверждения роли воспаления в патогенезе болезни Паркинсона

- Декомпенсация заболевания на фоне вирусных и бактериальных инфекций, травм
- Биомаркеры воспаления в крови и ЦСЖ (TNF- $\alpha$ , IL-6, СРБ) коррелируют с показателями шкал, оценивающих двигательные нарушения (раздел шкалы UPDRS) депрессию, утомляемость, когнитивные функции и галлюцинации (Reale M., et al., 2009; Lindqvist D. et al., 2013)
- Воспалительные заболевания толстой кишки повышают риск развития БП на 22% (Villumsen M, et al., 2019)
- Снижение уровня Т  $\gamma\delta$  – лимфоциты и высокая (абerrантная) спонтанная продукция цитокинов (Красаков И.В., Литвиненко И.В., 2019)

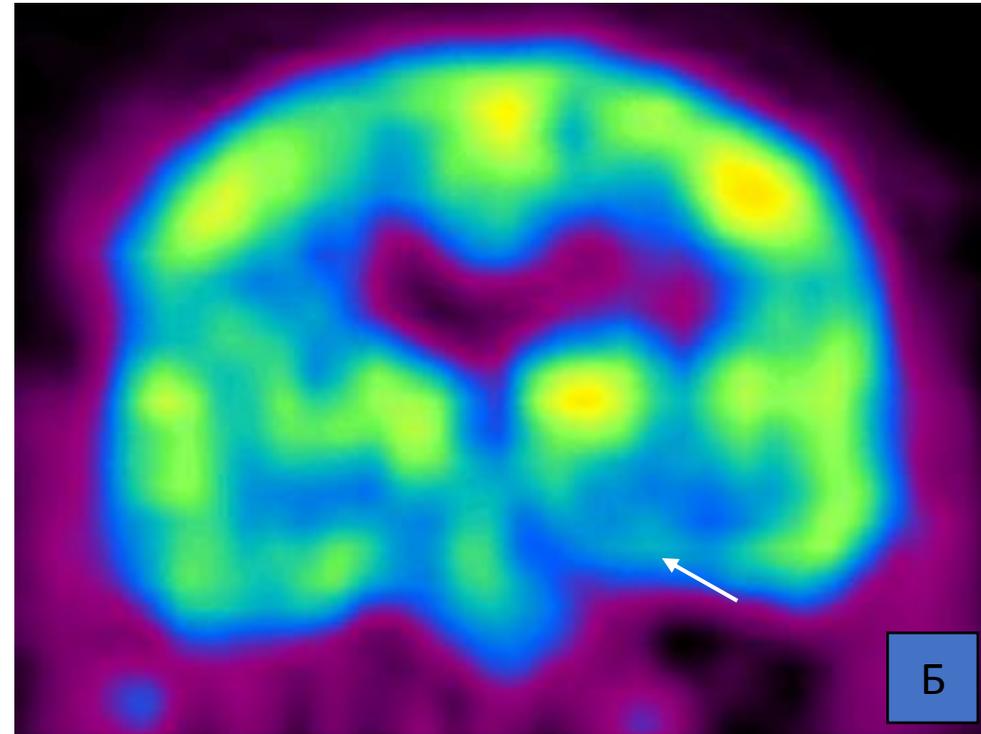
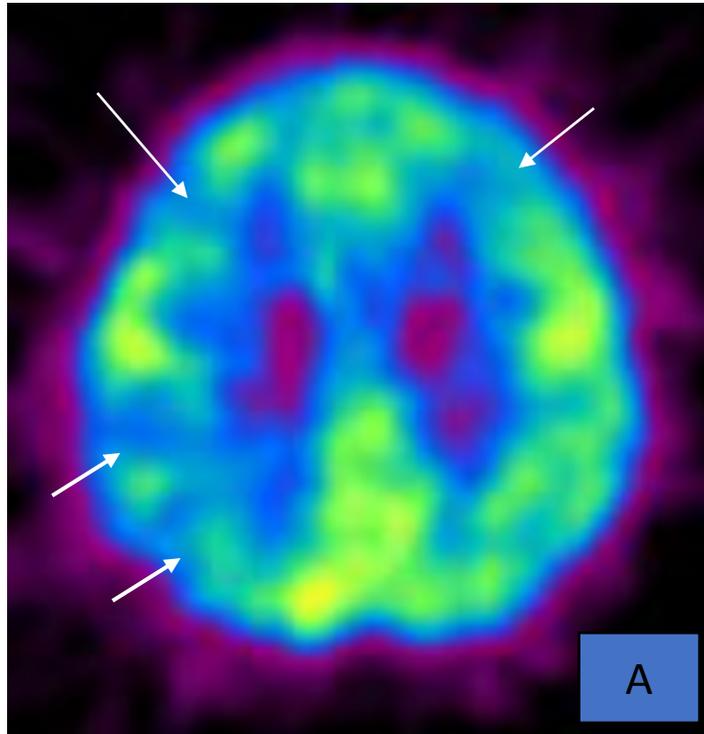


Активация микроглии при ПЭТ у пациента с нарушением ФБС (А,В) по сравнению контролем (С,Д) Stockholm MG, 2017.

Как прогрессирует поражение головного мозга при этих заболеваниях?

Какие методы диагностики наиболее точно отражают этот процесс?

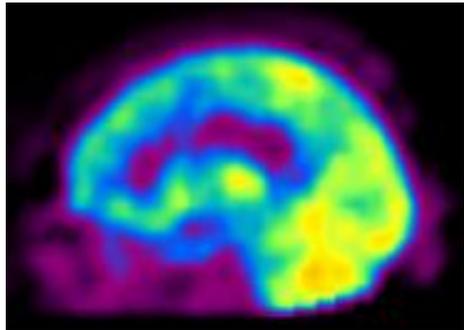
# Поражение кортико-лимбических отделов мозга при развитии деменции на поздних стадиях БП. ПЭТ с Ф18-ФДГ.



Метаболические нарушения при ПЭТ у больного с деменцией и психотическими расстройствами на поздней стадии болезни Паркинсона.

А – на фоне диффузного гипометаболизма корковых отделов полушарий, выраженное снижение метаболизма в затылочной и задних отделах теменной и височных долей, префронтальной коре;  
Б – гипометаболизм в гиппокампальной извилине более выраженный слева у этого же больного.

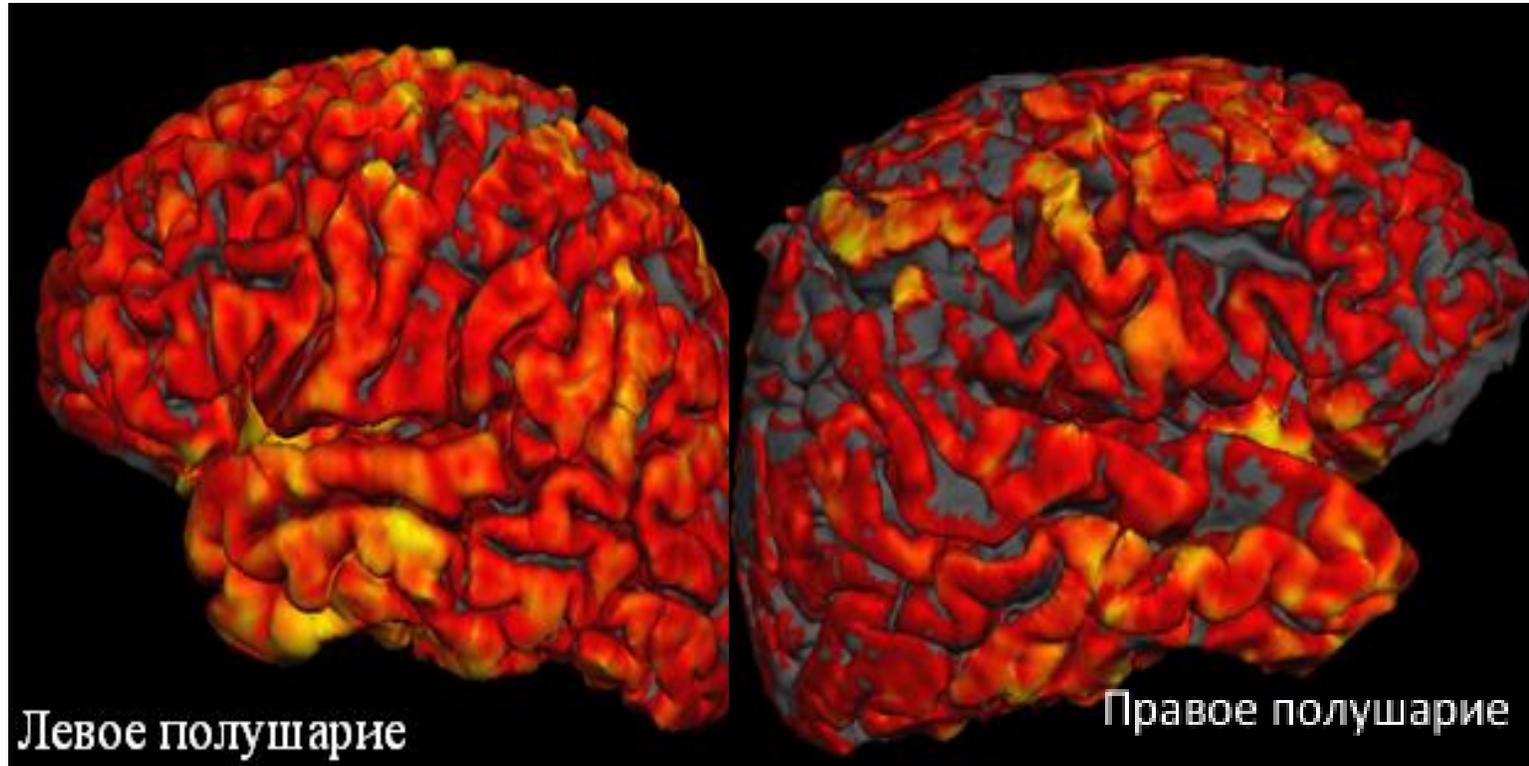
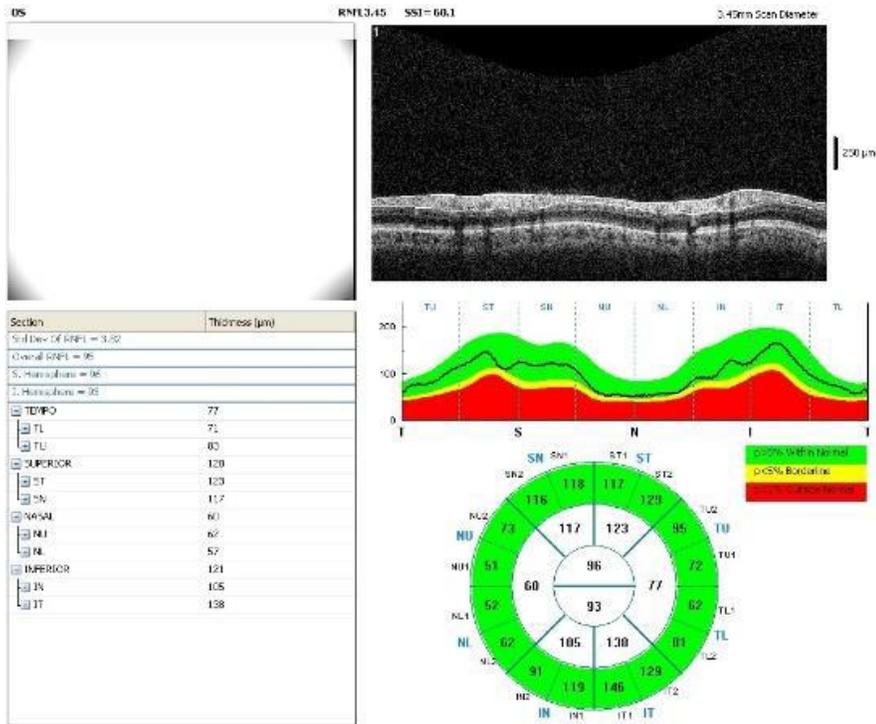
# Стадийность прогрессирования когнитивных нарушений и мультфокальность поражения мозга на поздних стадиях БП по данным ПЭТ с 18-ФДГ



И.В. Литвиненко, 2004



# Оптическая когерентная томография для оценки нейроаксонального повреждения при БП. Корреляции с атрофией коры головного мозга.



Установлено истончение слоя нервных волокон сетчатки в височном квадранте (RNFL,  $p = 0,03$ ), в верхнем его секторе (RNFL TU,  $p = 0,04$ ) и в височном участке нижнего квадранта (RNFL IT,  $p = 0,01$ ) у пациентов с БП и когнитивными нарушениями (Дынин П.С., 2015)

<https://doi.org/10.17116/jnevro2018118062105>

## Орган зрения как объект изучения нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона

И.В. ЛИТВИНЕНКО, П.С. ДЫНИН\*, А.Г. ТРУФАНОВ, Р.Ф. ГИМАДУТДИНОВ, Д.С. МАЛЬЦЕВ

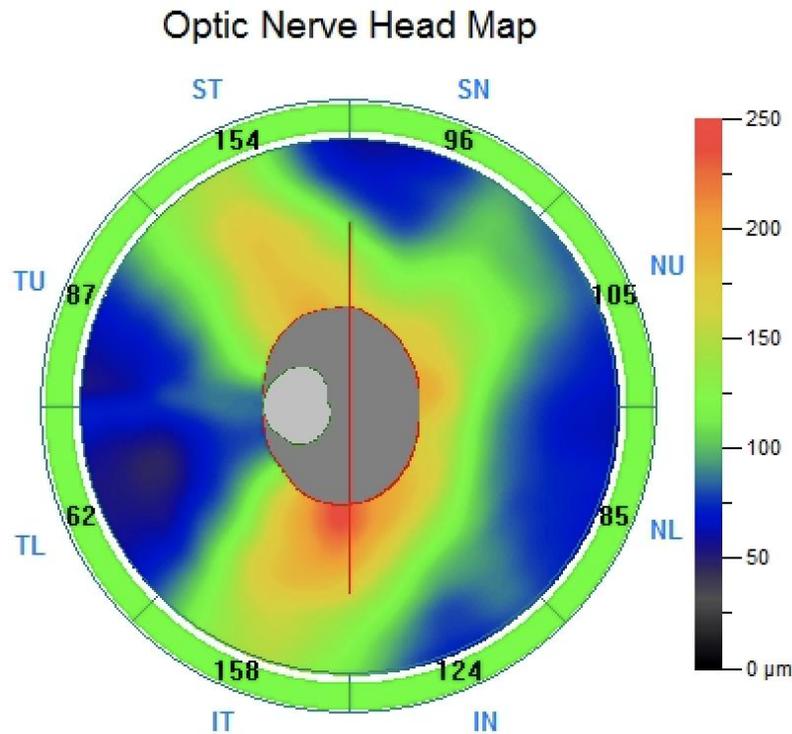
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

# Корреляции клинических и нейроофтальмологических показателей

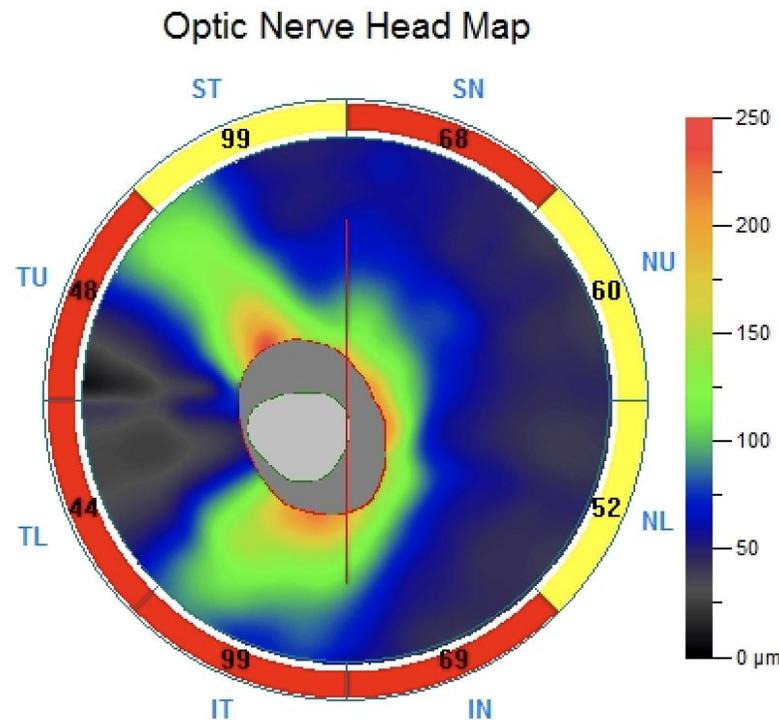
Длительность заболевания	r
Диск зрительного нерва OD	<b>-0,587</b>

EDSS	r
Толщина хориоидеи OD	<b>-0,726</b>

РРРС

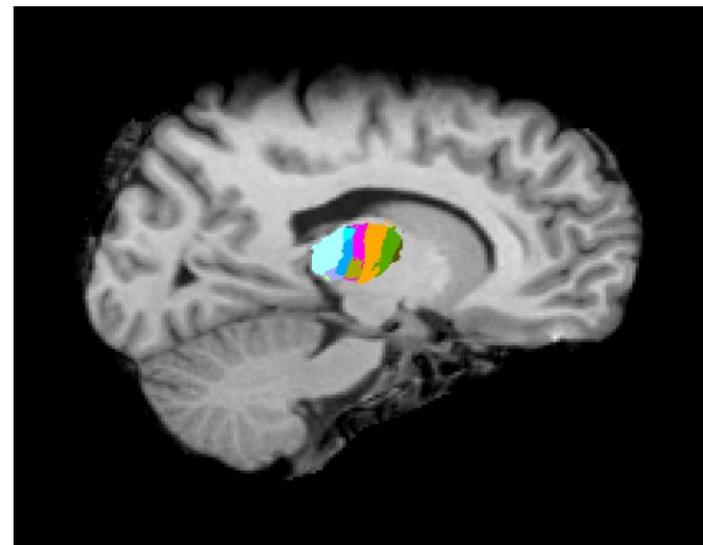
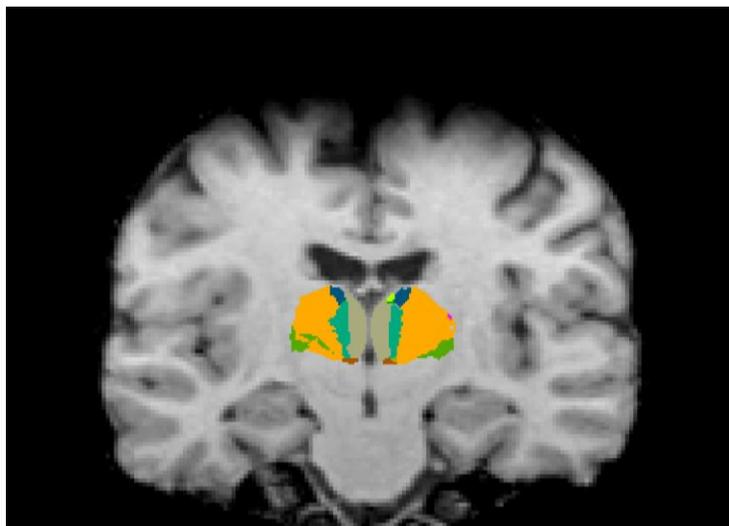
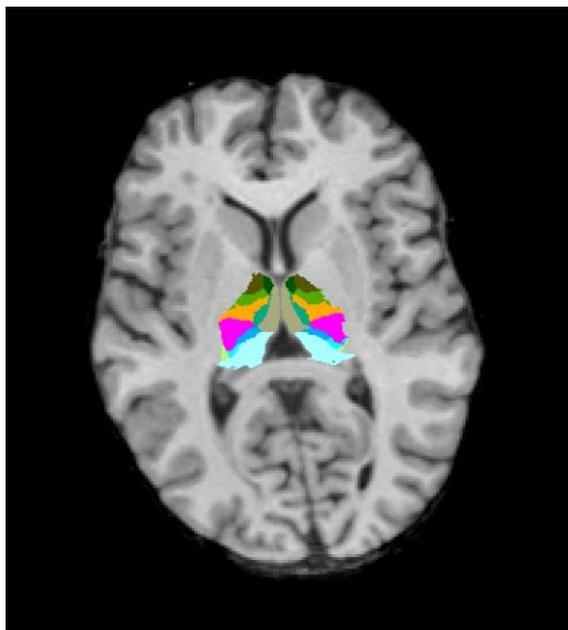


ВПРС



Отдельного внимания заслуживает отрицательная корреляционная связь объема черных дыр со слоем нервных волокон сетчатки ( $r=-0,69$ ,  $p<0,05$ ), комплексом ганглионарных клеток ( $r=-0,83$ ,  $p<0,05$ ), и положительная с объемом фокальных ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ), и глобальных потерь ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ).

# МР-морфометрия таламуса при РС



Атрофия ядер таламуса коррелирует с результатами когнитивных тестов ( $p < 0,05$ )

Структура	MMSE	FAB
lh.LGN	0,533	
lh.MGN		0,456
lh.PuA		0,537
lh.PuL	0,482	
lh.PuM		0,570
rh.LGN	0,543	
rh.MDI	0,518	
rh.MDm	0,512	0,451
rh.PuM	0,471	
rh.VA		0,478

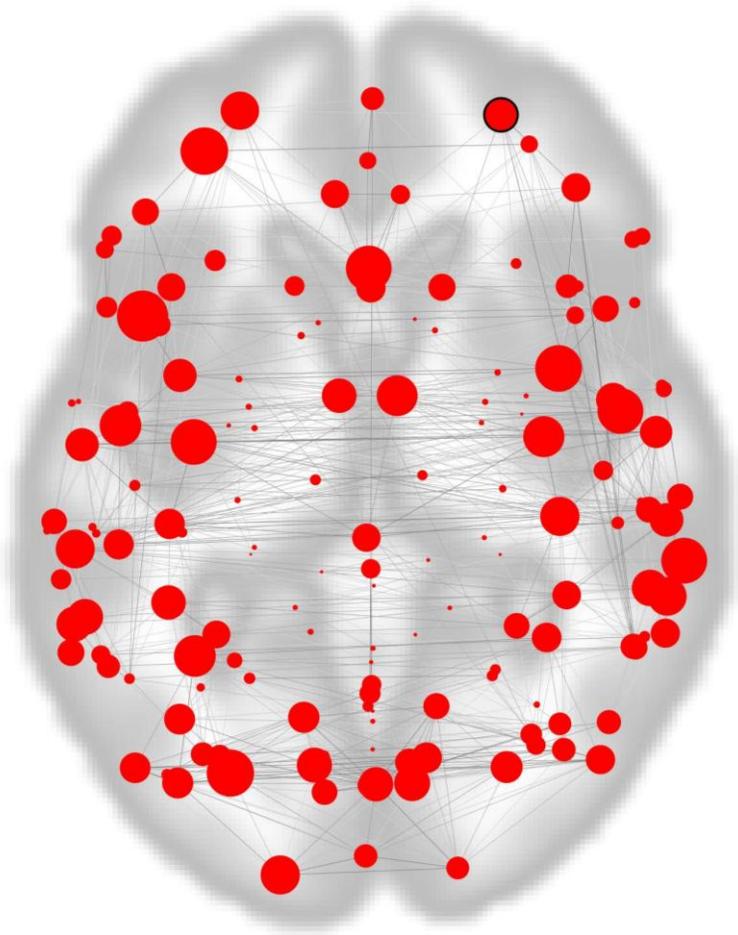
Структура	SDMT уст	SDMT пис
lh.AV	0,669	0,648
lh.CeM	0,559	0,555
lh.CL	0,446	0,551
lh.MDI	0,556	0,671
lh.MDm	0,495	0,503
lh.MV(Re)	0,537	0,621
lh.PuA	0,585	0,686
lh.PuL	0,506	0,654
lh.PuM	0,476	0,586
lh.VA	0,605	0,716
lh.VLa	0,561	0,595
lh.VLp	0,482	0,517
lh.Whole_thalamus	0,534	0,627

0,593
0,494
0,575

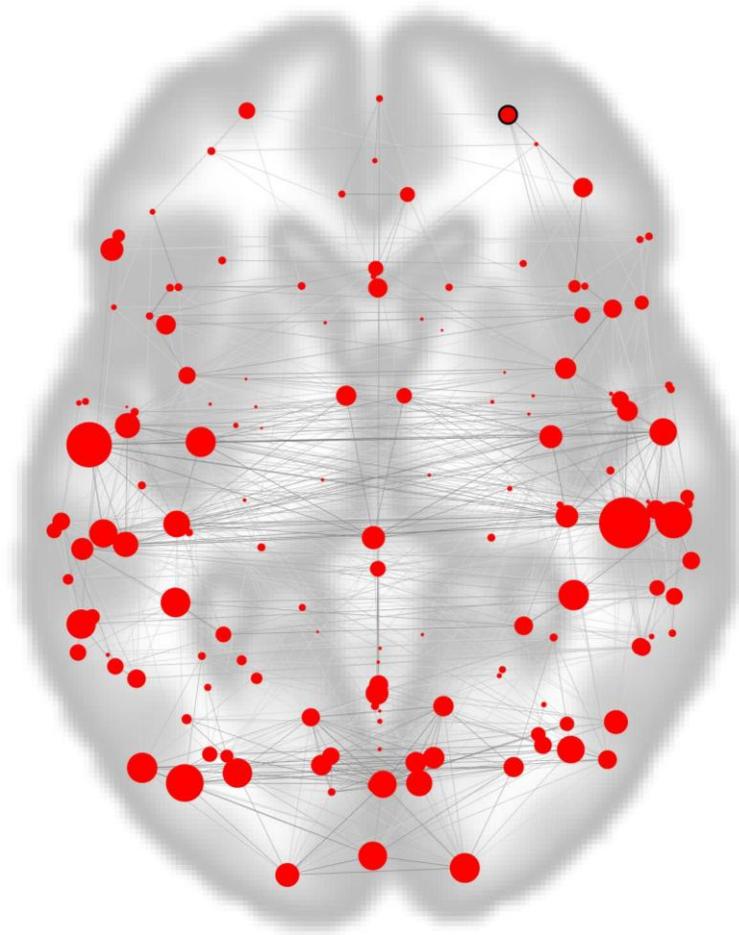
Труфанов А.Г., Литвиненко И.В.. с соавт., 2019

# Теория простых графов (глобальная корреляция)

РРС



ВРС



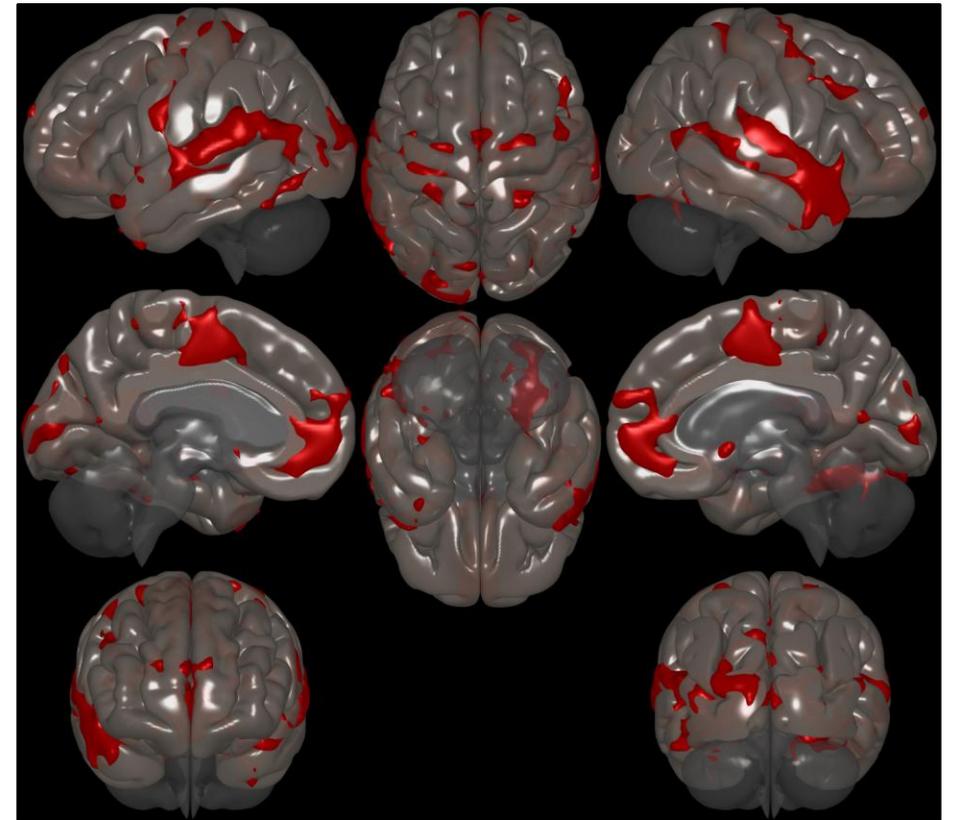
$p$  FDR-corrected  $< 0,05$ , cost –  $0,05$

А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, 2019

Нейровизуализационные технологии указывают, что нейродегенеративный процесс при этих заболеваниях, несмотря на определенную избирательность и этапы поражения, носит тотальный характер и вовлекает как серое так и белое вещество головного мозга (дегенерация аксонов, олигодендроцитов, демиелинизация).



Но что лежит в основе  
инициации и  
дальнейшего  
прогрессирования  
поражения головного  
мозга при этих  
заболеваниях?



# Прогрессирующие заболевания ЦНС как системная патология

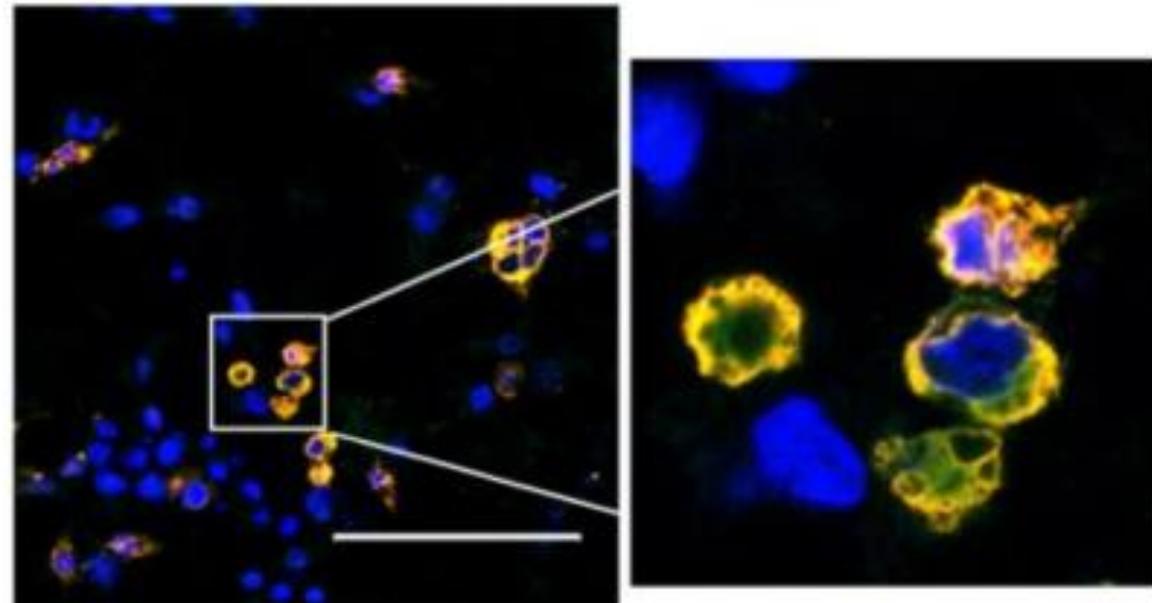
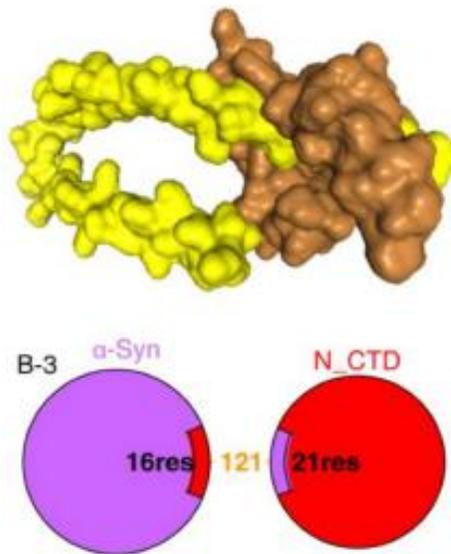
- Дисбиотическое состояние организма – системный микробиологический дисбаланс всех микробиологических ниш одновременно. Дисбиотическое состояние является следствием различных стресс-индуцирующих факторов (физической, химической, биологической природы (роль бактерий и вирусов как триггеров патологического процесса)) (Sampson T.R., et al., 2016; Красаков И.В., Литвиненко И.В., 2018, 2019);
  - Барьерная дисфункция слизистой поверхности ЖКТ приводит к повышению проницаемости кишки и гемато-энцефалического барьера (Красаков И.В., Литвиненко И.В., 2019; Parker A., et al., 2019).



Article

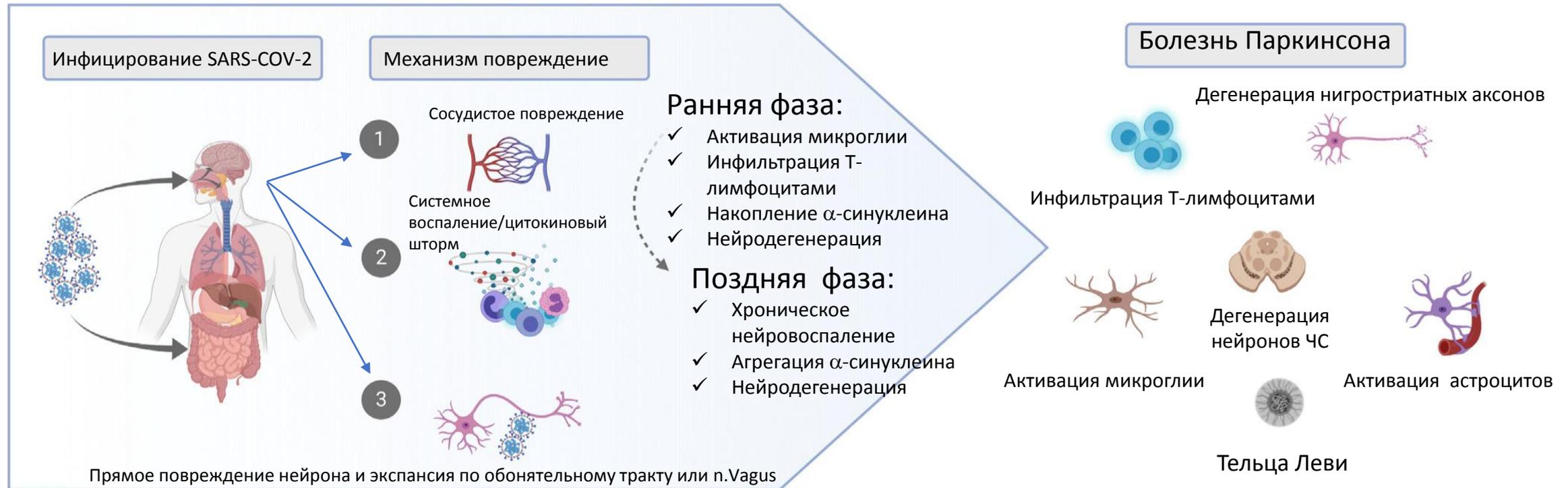
# SARS-CoV-2 Proteins Interact with Alpha Synuclein and Induce Lewy Body-like Pathology In Vitro

Zhengcun Wu <sup>1</sup>, Xiuxiao Zhang <sup>1</sup>, Zhangqiong Huang <sup>1</sup> and Kaili Ma <sup>1,2,\*</sup> 



Белок вируса SARS-Cov-2 способен взаимодействуя с альфа-синуклеином вызывать агрегацию патологических форм белка с образованием телец Леви - основной патоморфологический субстрат БП (21 марта 2022)

# Патогенез поражения нервной системы при SARS-COV-2. Общие механизмы гипотезы «двойного удара». БП?



# Вирус SARS-CoV-2 активирует гиперфосфорилирование тау-белка – основного биомаркера болезни Альцгеймера (2022)

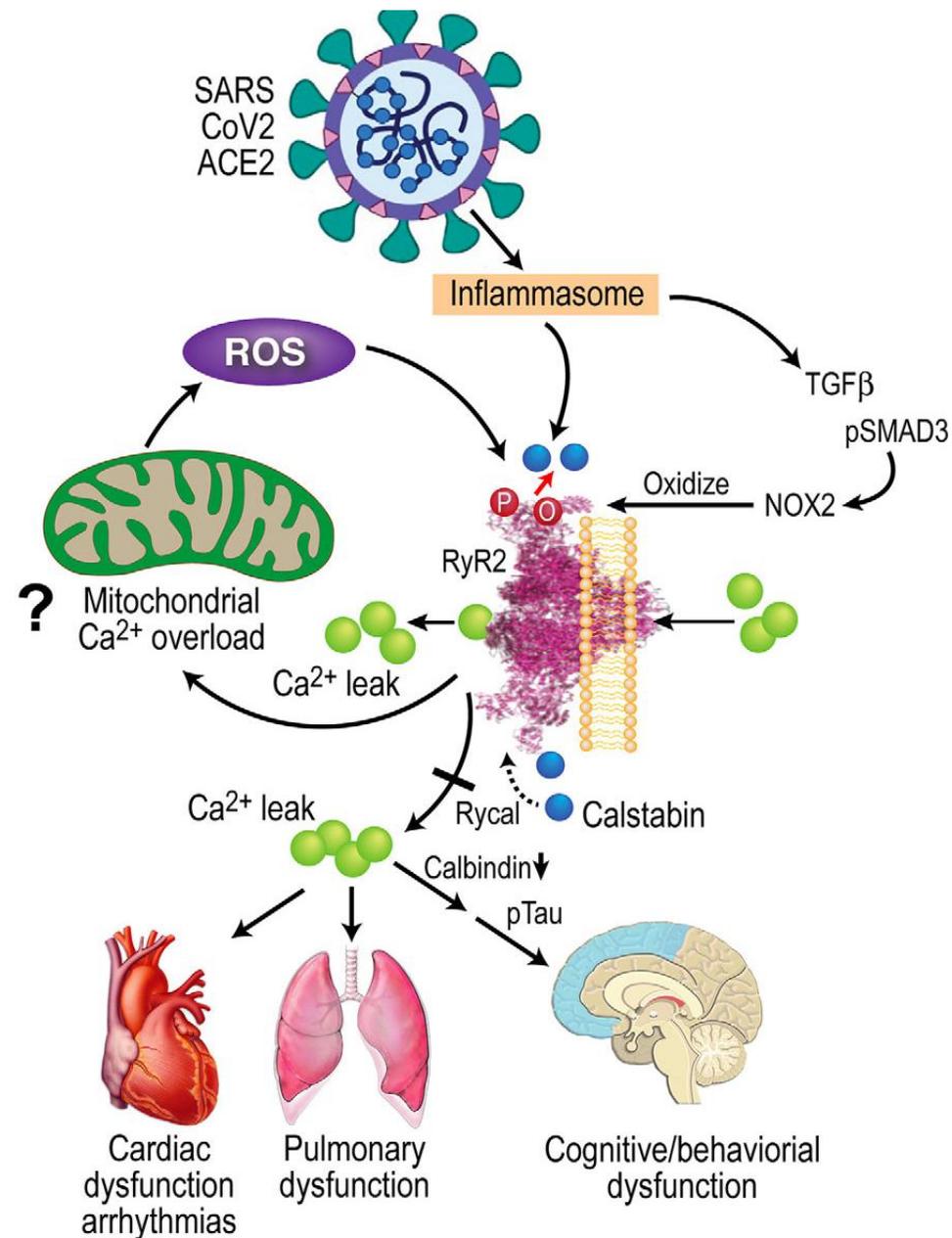
DOI: 10.1002/alz.12558

ALTERNATE FORMAT RESEARCH ARTICLE

## Alzheimer's-like signaling in brains of COVID-19 patients

Steve Reiken  | Leah Sittenfeld | Haikel Dridi | Yang Liu | Xiaoping Liu | Andrew R. Marks

Alzheimer's & Dementia®  
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION



# Общие механизмы прогрессирования - совокупность типовых патологических процессов

Аутоиммунное  
воспалительное  
заболевание РС

- ✓ Дисбиотическое состояние организма
- ✓ Активация микроглии, воспаление
- ✓ Нейроэндокринные нарушения
- ✓ Нарушение структуры белков (🧬) 🧪
- ✓ Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс
- ✓ Нарушение гомеостаза железа
- ✓ Гибель олигодендроцитов, дегенерация нейронов, аксонов
- ✓ Церебральная атрофия

Нейродегенеративные заболевания  
(БП, БА и др.)

# Предикторы и биомаркеры прогрессирования

- Инструментальные (МРТ с программным обеспечением FreeSurfer, Sienax, ДТИ, морфометрия, SWI, QSM, ОКТ, ПЭТ с ФДГ и др.)
- Лабораторные (уровень специфических белков t-tau/A $\beta$ <sub>42</sub>, альфа-синуклеин и др., нейрофиламенты легких цепей, кислый глиафибрилярный белок – GFAP, ферритин в ЦСЖ, низкий уровень витамина Д3)
- Клинические (нарушения сна, гипосмия, нарушения когнитивных функций, депрессия, апатия и ряд др.)

# Новая методология исследований

- Мы должны перестать рассматривать прогрессирующие заболевания нервной системы как что-то разобщенное.
- Поиск точек соприкосновения патогенеза важен для внедрения новых направлений целенаправленной терапии;
- Методология изучения патогенеза позволила выделить продромальные стадии БА (додементная и доклиническая), БП (премоторная) и уже сегодня - при РС с активно исследуемыми предикторами/биомаркерами (нейрофиламенты легких цепей крови) и симптомами (утомляемость (OR 3.37), нарушения сна (OR 2.61), боли (OR 2.15) за 5-6 лет до клинической манифестации.

Благодарю за внимание!