АКСОНАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Парахонский А.П.
Медицинский институт высшего сестринского образования
Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия

AXONAL COMPONENT AT PATOGENESIS OF THE MULTIPLE SCLEROSIS

Parakhonsky A.P.
Medical institute of the supreme sisterly education
Kuban medical university
Krasnodar, Russia

В последние годы классическое представление о рассеянном склерозе (РС) как об аутоиммунном заболевании центральной нервной системы (ЦНС), при котором доминирует иммунологически обусловленное повреждение миелина, претерпело значительные изменения. Изучены механизмы развития обострения РС. Это активация анергичных, неактивных CD4+ Т-клеток вне ЦНС, проникновение их через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также образование комплекса, включающего соответствующий рецептор активированной Т-клетки и аутоантиген, связанный с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на антигенпрезентирующих клетках, в качестве которых выступают макрофаги и клетки микроглии. Эти клетки секретируют провоспалительные цитокины (ИФН-γ, ФНО-α, ЛФ-токсин и др.), которые ещё в большей степени индуцируют и поддерживают воспалительные реакции и усиливают нарушение проницаемости ГЭБ. Помимо активации клеточного звена, в патогенез РС вовлекается и гуморальное звено иммунитета, повышается активность системы комплемента. В результате каскада иммунологических и биохимических нарушений развивается повреждение миелина и олигодендроцитов. На более поздних этапах патологического процесса активируются неспецифические механизмы: фагоцитоз поврежденных структур и пролиферация глиальных элементов.

Однако помимо развития воспалительных реакций, демиелинизирующего процесса и глиальных нарушений в последние годы большое внимание при РС уделяют и вовлечению в процесс аксонов. Именно аксональное повреждение считают ответственным за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения во вторично-прогрессирующее с неуклонным нарастанием темпов инвалидизации пациентов, что позволило выделить аксональный компонент при РС. Постепенное повреждение аксонов, развивающееся вторично вследствие воспалительных реакций, начинается на ранних этапах; в результате кумулирующегося повреждения аксонов, которое достигает определённого порога, заболевание приобретает прогрессирующее течение с необратимым нарастанием неврологического дефицита.

В качестве наиболее вероятных причин деструкции аксонов при РС рассмотрены: непосредственное иммунологическое повреждение, воспалительные реакции и нарушение трофической поддержки миелина. Механизмом прямой иммунологической атаки аксонов при РС является экспрессия на них молекулы I класса ГКГ, что делает их уязвимыми к цитотоксическому влиянию CD8+ Т-лимфоцитов.

Показано, что развитие аксональной дегенерации, обусловленной воспалительными реакциями, может быть связано с несколькими механизмами. Так, при формировании очага демиелинизации нарушение проницаемости ГЭБ приводит к воспалительному отеку, что увеличивает внеклеточное давление, и может вызывать повреждение аксонов. Возбуждающая аминокислота глутамат, продуцируемая активированными макрофагами и микроглией, воздействуя на олигодендроглиальные рецепторы, является причиной токсического повреждения с последующим вовлечением аксонов. Активированные макрофаги и микроглия могут обусловливать аксональное повреждение также за счёт выделения провоспалительных цитокинов. Кроме этого, аксоны особенно подвержены

дегенеративным изменениям при воздействии азота оксида, продуцируемого в больших концентрациях в месте развития воспалительных реакций. Нарушение функций митохондрий, развивающееся в данной ситуации, приводит к расстройству ионного гомеостаза с последующей кальций-опосредованной дегенерацией аксонального цитоскелета.

Однако дегенеративные изменения аксонов возможны и при хроническом демиелинизирующем процессе за счёт нарушения трофического влияния олигодендроглиоцитов и миелин-аксональных взаимодействий. Другим важным аспектом аксонально-глиальных взаимодействий является воздействие трофических факторов.

Таким образом, нарушение аксонально-глиальных взаимосвязей, сопровождающееся изменением распределения ионных каналов и их проницаемости с расстройством кальциевого гомеостаза в аксоне, приводит к активации кальций-зависимых протеаз, деградации цитоскелета, уменьшению аксонального транспорта и, наконец, к повреждению аксонов, что является универсальным механизмом и при других заболеваниях ЦНС. Развитие неврологического дефицита при рассеянном склерозе имеет два патогенетических механизма: обратимая острая воспалительная демиелинизация, доминирующая при обострении заболевания при ремиттирующем РС с последующим формированием ремиссии, и преобладающая необратимая аксональная дегенерация при вторично-прогрессирующем течении. При этом как демиелинизация, так и аксональное повреждение при РС вызывают нарушение проведения нервного импульса, что является причиной непосредственного развития клинических расстройств.