

УДК 616.438-07

## К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ СЕРОНЕГАТИВНОЙ ФОРМЫ МИАСТЕНИИ

Т.О. Мусабеева, Н.Ш. Усенова

Описаны клинические критерии редкой формы серонегативной миастении, согласно клиническому протоколу Всероссийского миастенического центра. Представлены современные данные о патогенезе этой формы.

*Ключевые слова:* серонегативная миастения; антитела к рецепторам мышечного белка; дисфония; дизартрия; дисфагия; краниобульбарный тип.

---

## TO THE QUESTION DIAGNOSTICS OF SERONEGATIVE MYASTHENIA

T.O. Musabekova, N.Sh. Usenova

It is presented clinical criterions of seronegative myasthenia gravis according the clinical protocols of Russian Myasthenic Centre (Moscow). It is given modern data about the pathogenesis of the form.

*Keywords:* seronegative myasthenia; antibodies to muscular protein receptors; dysphagia; dysarthria; craniobulbar type.

Миастения – аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью, обусловленное образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромышечного аппарата, к которым относятся: ацетилхолиновые рецепторы и мышечно-специфическая тирозинкиназа [1].

В настоящее время распространенность заболевания составляет 10–24 случаев на 100 тыс. населения. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. Средний возраст начала болезни у женщин 26 лет, у мужчин – 31 год [2]. Женщины страдают миастенией в 3 раза чаще, чем мужчины [3].

В последние годы в литературе все больше внимания уделяют патогенезу миастении и ее формам, в частности содержанию тех или иных антител. Например, при сероположительной (классической) миастении, по данным А.Г. Санадзе, практически в 80 % случаев обнаруживается повышенный титр аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам [4–8]. Доля больных, у которых этот титр не изменен, составляет около 20 %, и данная категория пациентов относится к серонегативной миастении [9]. При серонегативной миастении выявляются антитела к рецепторам мышечной специфической тирозинкиназы-MuSK, белкам постсинаптической мембраны, выполняющим

роль «организаторов» функционирования целых групп (кластеров) ацетилхолинового рецептора. Она формирует кластеры на постсинаптической мембране с помощью агрина и рапсина. Также она активирует каскад сигналов, ответственных за все этапы формирования синапса, включая организацию постсинаптической мембраны. Агрин синтезируется мотонейронами и, транспортируясь вниз по моторному аксону, попадает в синаптическую щель. Далее агрин взаимодействует с MuSK-постсинаптическим компонентом, который фосфорилирует связанные с рапсином субъединицы ацетилхолинового рецептора. Агрин, мышечно-специфическая тирозинкиназа и рапсин сконцентрированы в нервно-мышечном синапсе, для формирования синапса необходима целостность всех компонентов, что было доказано в экспериментах на животных. В последнее время установлено, что у 70 % больных серонегативной миастенией присутствуют антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе [10–12].

Существует несколько основных клинических и параклинических паттернов серонегативной миастении, а именно:

- при этой форме редко вовлекаются в патологический процесс экстраокулярные и туловищные мышцы;
- часто страдают бульбарные и дыхательные мышцы, (краниобульбарный тип);

- серонегативная миастения дебютирует с бульбарных нарушений, при этом процент глазодвигательных расстройств низкий, а сероположительная миастения дебютирует с глазодвигательных расстройств, частота их составляет 60 %;
- наличие высокого процента частоты дыхательных кризов, которые, по данным работ А.Г. Санадзе, составляют 80 %;
- возраст больных этой формой заболевания также патогномоничен и составляет 19 лет;
- женщины страдают в 6 раз чаще, чем мужчины;
- отсутствие декремент-теста на ЭМГ;
- отсутствие реакции на введение прозерина;
- редкое вовлечение в патологический процесс тимуса, кроме того многие авторы указывают, что серонегативная миастения является тимуснезависимой и что у больных нет эффекта на тимомэктомию [6, 10, 11];
- высокое содержание антител к мускарин-специфической тирозинкиназе.

Цель исследования – изучить клинические особенности серонегативной миастении и эффективность проведения антихолинэстеразной, глюкокортикоидной, калиевой и хирургической терапии.

#### Методы исследования

1. Неврологический осмотр, нагрузочные тесты, прозериновый тест.

2. Параклинические исследования: электромиография, компьютерная томография тимуса, электрокардиография, ультразвуковое исследование щитовидной железы, уровень тиреотропного гормона, тироксина и калия крови.

В период с 2008 по 2011 г. в Национальный госпиталь КР на консультацию с диагнозом «Миастения, краниобульбарная форма» были направлены 5 больных. Возраст больных варьировал от 24 лет до 61 года. Общее количество женщин в данном исследовании составляло 4, среди них был 1 пациент мужского пола. Во всех случаях детальное обследование позволило выставить глоточно-лицевую форму миастении. Клинические признаки миастении у больных, страдающих глоточно-лицевой формой имели следующие черты: практически в 100 % случаев заболевание дебютировало с бульбарного синдрома. Он характеризуется нарушениями глотания (поперхивание, попадание жидкой пищи в носовые ходы), гнусавостью, дизартрией, реже – охриплостью голоса и очень редко – нарушениями модуляции голоса, напоминающими заикание. Эти нарушения могут достигать крайней степени выраженности – невозможность глотания и разговора. Характерным симптомом является также слабость жевательных мышц – утомление при жевании иногда до отвисания нижней челю-

сти, больные во время еды поддерживают челюсть и помогают себе при жевании рукой. Глазодвигательные расстройства в дебюте возникали только у одной больной в виде полуптоза и диплопии. В одном случае отмечалась туловищная слабость. Из общего числа больных трем пациентам была проведена электромиография, где выявлено отсутствие декремент-теста. У всех больных отмечалась резистентность на введение прозерина и калимина, в связи с чем им была назначена гормональная терапия. Двум пациентам была проведена тимомэктомия на ранних сроках заболевания, однако жалобы на затрудненное жевание, глотание, речь сохраняются до сих пор, в связи с чем они продолжают принимать калимин с преднизолоном по соответствующей схеме. У двух пациенток отмечались эпизоды затрудненного дыхания, которые были расценены как смешанные кризы.

#### Клинический случай

*Больная Д., 1978 г. р. поступила 22.03.10. в отделение неврологии НГ МЗ КР с клиническим диагнозом: Миастения, глоточно-лицевая форма в стадии декомпенсации, плохо купируемая антихолинэстеразными препаратами.*

*Состояние после тимомэктомии от 1.12.09.*

**Жалобы:** на выраженное нарушение глотания твердой и жидкой пищи, из-за чего беспокоят сухость во рту, поперхивание при приеме пищи, нарушение жевания, гнусавость голоса.

**Анамнез:** дебют заболевания с жевательных расстройств 5 месяцев назад, через некоторое время появилась дисфагия, дисфония. Наблюдалась амбулаторно, с каким диагнозом – не знает, принимала (со слов) препараты (витамины группы В) без эффекта. В ноябре 2009 года впервые была госпитализирована в данное отделение, диагностирована миастения.

**Неврологический статус:** глазные щели и зрачки  $D = S$ , фотореакции живые. Слабость круговых, жевательных, глоточных мышц, при длительном разговоре нарастающая гнусавость. Движения глазных яблок в полном объеме. Ослабление конвергенции слева. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Мышечная сила и мышечная тонус не изменены. Сухожильные рефлексы живые  $S = D$ . Нагрузочные пробы с верхних и нижних конечностей на истоцаемость отрицательны. При приседании 10 раз, при длительном разговоре нарастает парез жевательных мышц, круговых мышц лица, гнусавость. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. На проведенной электромиографии с мышц верхних и нижних конечностей было выявлено отсутствие декремента теста.

*В декабре того же года проведена тимомэктомия. Необходимо отметить, что послеопераци-*

онный период у больной протекал со смешанными кризами в виде сухости во рту, мышечных подергиваний, нарастания бульбарной слабости, что привело к декомпенсации состояния больной, из-за чего были четырежды сделаны инъекции прозерина, которые не дали ожидаемого эффекта, в связи с чем до настоящего момента у больной отмечается плохая компенсация бульбарных расстройств на фоне приема калимина до 180 мг в сутки. При данном поступлении назначена гормональная терапия в дозе 50 мг в сутки по чередной методике, которая не дает положительной динамики.

Таким образом, мы можем выделить у больной 8 критериев из 10, характерных для серонегативной миастении, несмотря на отсутствие иммунологических титров, а именно: у нашей пациентки первые признаки болезни возникли на втором десятилетии жизни, они проявлялись бульбарными расстройствами, которые по настоящее время не дают генерализации процесса. Глазодвигательных расстройств и туловищной слабости при этом у больной никогда не было. При обследовании больной был проведен фармакологический тест с прозеринем, который был отрицательным. Из-за наличия нескольких эпизодов дыхательных нарушений в анамнезе, ее резистентности к антихолинэстеразной терапии, больная была прооперирована по поводу тимомэктомии, которая не компенсировала состояние больной до настоящего времени, исходя из этого, следует предположить, что больная относится к категории “тимуснезависимых”. Представленное клиническое наблюдение, еще раз подтверждает тяжесть течения этой формы заболевания и неэффективность от проведения антихолинэстеражной терапии.

Подобную совокупность признаков мы выявили у всех 5 обследованных больных, согласно клиническим критериям, предложенным Всероссийским миастеническим центром, что в условиях невозможности иммунологического подтверждения предполагает серонегативную форму у этой категории больных миастенией. Краниобульбарная форма миастении, наблюдавшаяся нами, является тяжелой по течению, не компенсируется антихолинэстеражной терапией и тимомэктомией, что определяет иную тактику ведения и требует дальнейшего изучения.

**Примечание.** В условиях Кыргызской Республики в настоящее время иммунологические исследования миастении нигде не проводятся, в связи с чем в данной статье указываются только локали-

зация патологического процесса, ее клинические особенности, а не наличие антител.

#### Литература

1. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.И. Щербакова. М., 2007.
2. Гехт Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. М., 2003. Т. 8. Прилож. 1. С. 8–12.
3. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики и лечения миастении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Д. Косачев. СПб., 2007.
4. Кузин М.И. Миастения / М.И. Кузин, Б.М. Гехт. М., 1996.
5. Пономарева Е.Н. Миастения / Е.Н. Пономарева. Минск, 2004.
6. Санадзе А.Г. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи / А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Б.М. Гехт и др. // Неврологический журнал. М., 2003. Т. 8. Прилож. 1. С. 19–20.
7. Сепп Е.К. Клиника, диагностика и лечение миастении / Е.К. Сепп, В.Б. Ланцова. М., 2008.
8. Сидорова О.П. Антитела к рецепторам ацетилхолина при миастении / О.П. Сидорова, В.Я. Неретин, С.В. Котов и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Т. 102. № 3. С. 51–53.
9. Малкова Н.А. Миастения. Принципы диагностики и лечения, тактика ведения больных / Н.А. Малкова // Медицина неотложных состояний. Специализ. науч.-практ. журнал. 2008. № 1 (14). С. 82–85.
10. Меркулова Д.М. Алгоритмы диагностики и лечения кризовых состояний у больных миастенией гравис / Д.М. Меркулова, С.С. Никитин, Ю.А. Меркулов // Неврологический алгоритм. 2008. Т. 2. С. 7–12.
11. A. Jaretzki III, MD; R.J. Barohn, MD; R.M. Ernstoff, MD; H.J. Kaminski, MD; J.C. Keese, MD; A.S. Penn, MD, and D.B. Sanders, MD. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America; myasthenia gravis recommendations for clinical research standards views & reviews neurology 2000;55:16–23.
12. Daniel B. Drachman. Myasthenia Gravis // N Engl J Med 1994; 330:1797–1810/ June 23, 1994.