

УДК 616.438

МИАСТЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Мурзалиев, Т.О. Мусабекова, Н.Ш. Усенова

Представлены особенности современного течения миастении, новые данные о патогенезе, диагностике и лечении миастении.

Ключевые слова: прогрессирующее течение; глазодвигательные расстройства; бульбарные расстройства; туловищная слабость; диагностика; лечение.

MYASTHENIA (LITERATURE REVIEW)

A.M. Murzaliyev, T.O. Musabekova, N.Sh. Usenova

It is presented the peculiarities of myasthenia gravis progressive course, new data on pathogenesis, diagnostics and treatment of a myasthenia.

Keywords: progressive course; oculomotor disturbances; bulbar disturbances; time of generalization; trunk weakness; diagnostics; treatment.

В настоящее время общепризнано, что миастения – это аутоиммунное заболевание с установленным антигеном и антителами [1]. Патология нейромышечной передачи возникает как результат выработки антител против альфа-субъединицы никотиновых холинорецепторов. Подобно кураре поликлональные антитела затрудняют синаптическую передачу к никотиновым холинорецепторам и приводят к мышечной слабости. При электронной микроскопии размеры постсинаптической области уменьшены, синаптические щели расширены, а иммуногистохимические исследования выявляют фиксацию антител класса IgG и комплемента на постсинаптических мембранах мышечных волокон. Микроскопическое исследование удаленного тимуса обнаруживает гиперплазию, тимому и атрофию [2].

Приведенные и другие данные позволяет отметить три основных механизма влияния антител на генерацию потенциала действия и мышечное сокращение при миастении:

1. Изменение геометрии постсинаптической мембраны.

2. Разрушение ацетилхолиновых рецепторов, что приводит не только к их дефициту, но и к изменению функциональных свойств ионных каналов.

3. Иммунофармакологический блок ацетилхолиновых рецепторов.

Кроме установленных гуморальных нарушений при миастении получены данные о влиянии

клеточных иммунологических факторов, которые индуцируют повышенный синтез противовоспалительных цитокинов. Показано также, что антитела, вызывающие дефицит рецепторов, обнаруживаются в разных концентрациях в сыворотке крови у 80–100 % больных миастенией, в то время как антитела, блокирующие ионный канал ацетилхолиновых рецепторов, выявляются достаточно редко [3]. Эти антитела, непосредственно поражающие функцию ионного канала ацетилхолиновых рецепторов, даже в низких концентрациях могут вызывать острые миастенические кризы и обнаруживаются в сыворотке крови у наиболее тяжелых больных миастенией [4]. Есть мнение, что у этих пациентов патогенез заболевания связан с вовлечением в процесс рецепторов мышечно-специфической тирозинкиназы, которые по иммунологическим критериям относятся к серонегативным формам миастении. Больных, имеющих антитела к ацетилхолиновым рецепторам, относят к серопозитивной миастении. Обычно серонегативной формой миастении страдают молодые женщины, у которых выявляется избирательная слабость бульбарной группы мышц при относительном благополучии мышц конечностей [5].

Влияние вилочковой железы на развитие миастении неоднозначно. Одни авторы полагают, что тимус у больных миастенией содержит В-лимфоциты, продуцирующие антитела против ацетилхолиновых рецепторов [6]. В литературу-

ре имеются и другие данные: в 80–90 % случаев у больных с миастенией обнаруживается гиперплазия вилочковой железы, в 10–40 % наблюдений злокачественные или доброкачественные опухоли тимуса, атрофические изменения отмечены у 10–18 % больных и в 3–10 % случаев она не изменена. В то же время в 60–75 % случаев тимомы могут не давать никаких клинических проявлений миастении, более того, заболевание может развиваться после их удаления [7]. Предполагается, что вилочковая железа только запускает аутоиммунный механизм при миастении, который в последующем может продолжаться при участии других компонентов ретикулоэндотелиальной системы. Эти факты, по-видимому, объясняют прогрессирование миастении после тимэктомии [4].

Клиническая картина и диагностика. Начало болезни возможно в любом возрасте, но обычно оно наблюдается в молодости. Болеют чаще женщины. В типичных случаях заболевание развивается медленно или подостро, но редко, в связи с увеличением количества повседневных психотравмирующих ситуаций, интенсивной физической нагрузкой, перегреванием или инфекцией, развитие процесса может быть острым. Пациент предъявляет ряд жалоб, связанных со слабостью различных групп мышц. Наиболее характерными проявлениями в начале заболевания можно назвать глазодвигательные расстройства – двоение в глазах, птоз и ограничение движения глазных яблок, лагофтальм.

Как правило, они более выражены во второй половине дня. Указанные симптомы возникают вследствие поражения, соответственно, мышцы, поднимающей верхнее веко, глазодвигательных мышц и круговой мышцы век, но внутренние мышцы глаза не вовлечены в процесс. В дальнейшем присоединяются нарушения функции мимических и жевательных мышц с соответствующим парезом мускулатуры губ, языка, глотки, челюстей, нёба. Значение развивающегося здесь так называемого бульбарного паралича при миастении очень велико, главным образом, из-за тяжести, ухудшающей прогноз. Нарушения глотания при миастении выражаются в затруднении проглатывания твердой, а потом и жидкой пищи, поперхивании при еде, что нередко приводит к аспирационным осложнениям.

Одним из ярких проявлений миастении служит расстройство артикуляции и фонации. Четкая вначале речь по мере ее продолжения (например, при длительной беседе) становится заплетающейся, невнятной, гнусавой, голос гускнеет, речь затухает. После нескольких жевательных движений наступает мышечная слабость, и больной вынужден поддерживать вяло свисающую челюсть. Слабость

распространяется на мышцы шеи, проксимальных отделов рук и ног, грудной клетки и живота. Выражением феномена патологической утомляемости в перечисленных мышцах является невозможность длительно удерживать голову в вертикальном положении; голова “никнет”. У больных возникают затруднения при таких актах, как надевание пальто, причесывание, письмо мелом на доске. Затруднена ходьба, особенно подъем по лестнице. В тяжелых случаях больной не в состоянии самостоятельно повернуться в постели с боку на бок.

Самое тяжелое и грозное расстройство при миастении наблюдается при поражении межреберных мышц и диафрагмы – дыхательное. Отчетливых нарушений чувствительности при обычном исследовании у больных не выявляется. Сухожильные и кожные рефлексы сохранены, иногда оживлены, часты вегетативные расстройства в виде артериальной гипотонии, тахикардии и потливости. Миастения может быть генерализованной или ограничиваться локальными проявлениями (нарушение глазодвигательных функций, реже только бульбарные расстройства или слабость в мышцах конечностей). В зависимости от течения миастенического процесса различают: классическую миастению с прогрессирующим течением, миастенические эпизоды и стационарные нарушения, чаще наблюдающиеся при локальных формах [8–10].

Специальные исследования. Миастеническая проба: у больных с миастенией после подкожного введения прозерина (0,5%-ный р-р, 1,0 мл) через 20–30 минут временно уменьшается мышечная слабость, затем пораженные мышцы вновь ослабевают. Продолжительная мышечная стимуляция может вызвать снижение амплитуды мышечного ответа и вольтажа потенциала действия на электромиографии вследствие истощения сократительной способности мышц. КТ и МРТ грудной клетки позволяют выявить тимому. Определение антитела к рецепторам ацетилхолина позволяет выявить повышение титров данных антител при генерализованной миастении в 80 % случаев, при глазной миастении – у 50 % больных, при сочетании миастении с тимомой – в 100 % случаев. Четкая корреляция между уровнем антител и тяжестью течения заболевания отсутствует [11].

Лечение. Острая генерализованная миастения – неотложное состояние, даже при нормальной функции дыхания, поскольку декомпенсация двигательных нарушений может развиваться в любую минуту. Больного необходимо поместить в блок интенсивной терапии и держать под постоянным контролем, пока лечение не даст эффект. Антихолинэстеразные препараты тормозят разрушение ацетилхолина и способствуют его накоплению

в синаптической щели. Они действуют только на холинергические синапсы. Основная точка приложения – нервно-мышечный синапс, без влияния на иммунологически опосредованное повреждение мышечных рецепторов. Побочные эффекты обусловлены одновременным влиянием на холинергические постганглионарные синапсы. Эти эффекты зависят от дозы препарата и парасимпатического тонуса. Антихолинэстеразные препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер и не оказывают существенного воздействия на центральную нервную систему. Индивидуальная адекватная суточная доза в среднем составляет 3–9 таблеток. В любом случае рекомендовано избегать назначения больших доз без предварительной проверки или при комбинации с антихолинэстеразными препаратами в связи с риском холинергического криза.

Чувствительность к антихолинэстеразным препаратам может меняться. Это бывает при беременности, в менструальный период, при сопутствующей инфекции, после тимэктомии, начале гормональной терапии и при ремиссии. Поэтому разовая и суточная дозы требуют постоянной корректировки. При передозировке наблюдаются миоз, гиперсаливация, тошнота, диарея, частое мочеиспускание. Нарастает слабость мышц, появляются фасцикуляции в мышцах лица и плечевого пояса. Относительными противопоказаниями для назначения являются: бронхиальная астма, стенокардия, эпилепсия. При передозировке антихолинэстеразных препаратов применяются холинотитики, чаще 0,1%-ный раствор атропина сульфата по 1 мл подкожно. Побочные эффекты можно также уменьшить, если принимать препарат чаще и в меньших дозах. Больной должен тщательно наблюдать за изменениями самочувствия, подбор схемы лечения возможен только при активном сотрудничестве больного с врачом [1].

Целесообразность приема больными миастенией солей калия теоретически обосновывается его участием в процессах синтеза и выделения ацетилхолина и практически подтверждается улучшением состояния больных при его применении. Хлорид калия назначают внутрь или внутривенно. Внутрь принимают по 1 г, растворяя в молоке, соках, воде или в виде готового 4%-ного раствора по 1 столовой ложке 3 раза в день. При кризах, нарушении глотания хлорид калия вводят внутривенно 10%-ный р-р – 30 мл с изотоническим раствором натрия хлорида 500 мл или с 5%-ным раствором глюкозы с добавлением инсулина. Прекращение приема препарата калия диктует увеличение дозы калимина. Препараты калия противопоказаны при беременности, мастопатии, гинекомастии. Прием препаратов калия, необходимо сочетать с ежедневным контролем калия сыворотки крови [6].

Кортикостероидные препараты (ГКС). Применение ГКС при остром дефиците нервно-мышечной передачи является базисной патогенетической терапией. Они снижают уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам, улучшают нервно-мышечную проводимость [12]. Показанием к их назначению служит невозможность добиться удовлетворительного состояния без выраженных побочных эффектов с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Кортикостероиды назначают большинству больных с генерализованной миастенией, если нет серьезных противопоказаний. При тяжелых формах миастении преднизолон назначают ежедневно, а когда наступит значительное улучшение, через день с приемом всей суточной дозы натошак утром. Если не удастся быстро перейти на прием препарата через день, можно назначать неравные дозы: например, по четным числам 100 мг, а по нечетным – 50 мг. Начальную дозу составляет от 60 до 100 мг в сутки, в зависимости от веса пациента, с расчетом 1 мг на кг веса. По мере уменьшения состояния постепенно дозу преднизолона уменьшают на 5 мг каждую неделю. Поддерживающую дозу принимают в дозе 5–15 мг ежедневно или 10–30 мг через день, которую затем принимают в течение длительного времени. Прием преднизолона через день позволяет избежать побочных явлений даже при длительном лечении. Поскольку при приеме преднизолона уменьшается содержание антител к ацетилхолиновым рецепторам и увеличивается выброс ацетилхолина, дозы антихолинэстеразных препаратов перед началом преднизолона целесообразно несколько уменьшить, чтобы избежать холинергического криза [1, 8].

Из вышеизложенного следует, что различные локальные формы миастении нередко порождают необходимость дифференцировать их с поражением мышц при органических заболеваниях нервной системы, воспалительных и эндокринных миопатиях и некоторых формах мышечной дистрофии. Вероятно, этим и недостаточной настойчивостью специалистов в отношении возможной встречи с больными миастенией можно объяснить нередкую задержку при ее диагностике. Необходимо особенно подчеркнуть и значительные подвижки в проблеме миастении, связанные с новыми возможностями диагностики и успехами лечения, а именно существенно улучшился прогноз при миастении. Если до времени введения в лечение противохолинэстеразных средств летальный исход достигал 85 % [5], то в настоящее время прогноз даже при наиболее тяжелых формах миастении стал значительно благоприятнее, и уровень летальности колеблется в пределах от 4 до 12 % [8, 11]. Большинство больных под влиянием проводимой терапии могут продолжать выполнение

своей обычной работы, если в ней нет факторов противопоказания. В тех случаях, когда профессия больного требует физического напряжения, ему устанавливают инвалидность III группы. Если значительная мышечная утомляемость препятствует труду в обычных условиях, то устанавливают инвалидность II группы, а при необходимости постоянного ухода – I группы.

Литература

1. Гехт Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. 2003. Т. 8. Прилож. 1. С. 8–12.
2. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики и лечения миастении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Д. Косачев. СПб., 2007.
3. Кузин М.И. Миастения / М.И. Кузин, Б.М. Гехт. М., 1996.
4. 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.
5. Меркулова Д.М. Алгоритмы диагностики и лечения кризовых состояний у больных миастенией гравис / Д.М. Меркулова, С.С. Никитин, Ю.А. Меркулов // Неврологический журнал. 2008. Т. 2. С. 7–12.
6. Пономарева Е.Н. Миастения / Е.Н. Пономарева. Минск, 2004.
7. 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. 2003. Т. 8. Прилож. 1. С. 19–20.
8. Сепп Е.К. Клиника, диагностика и лечение миастении / Е.К. Сепп, В.Б. Ланцова. М., 2008.
9. Сиднев Д.В. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) в диагностике миастении, сочетающейся с тимомой / Д.В. Сиднев, А.Г. Санадзе, Н.И. Щербакова и др. // Неврологический журнал. 2003. Т. 8. Прилож. 1. С. 21–23.
10. 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.
11. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.И. Щербакова. М., 2007.
12. Гусев Е.И. Неврология: национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова и др. М., 2009. С. 823–836.