

# Реферат на тему: Миастения

## ВВЕДЕНИЕ

Миастения является заболеванием (вероятно, полиэтиологическим), которое характеризуется эпизодической мышечной слабостью или параличом произвольной мускулатуры при сохранении глубоких сухожильных рефлексов и зрачковой реакции, а также частичным или полным восстановлением мышечной силы после отдыха или введения антихолинэстеразных препаратов. Заболевание обычно связывают с циркулированием антител к ацетилхолиновым рецепторам, что приводит к поражению области постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов.

Частота миастении составляет 2--10 %. Она, по-видимому, не зависит от географических или климатических особенностей местности. Женщины заболевают в 2--3 раза чаще мужчин; пик заболеваемости у женщин приходится на третье десятилетие жизни. Мужчины старше 40 лет заболевают так же часто, как женщины. Пик заболеваемости у мужчин отмечается на шестом и седьмом десятилетиях жизни.

Смертность составляет примерно 20 % и в большинстве случаев обусловлена недостаточностью дыхательной мускулатуры или аспирацией.

Спонтанная ремиссия и обострения наблюдаются у 25--50 % больных, особенно часто в первые два года заболевания. Обострения часто связаны с переутомлением, интеркуррентным заболеванием и употреблением алкоголя или продуктов с высоким содержанием углеводов.

## 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Хотя существование патоморфологических признаков, абсолютно патогномоничных для миастении, маловероятно, имеется некоторая их констелляция, позволяющая с полной определенностью предположить наличие данного заболевания. В моторных концевых пластинках хронически пораженных мышц обнаруживают уменьшение постсинаптических валиков и увеличение ширины синаптических щелей. Число постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов при миастении значительно снижено. В крови определяются антиядерные антитела, а также антитела к поперечнополосатой мускулатуре и к ацетилхолиновым рецепторам. Заболевание, аналогичное миастении, было получено в эксперименте путем иммунизации животных против их собственных ацетилхолиновых рецепторов на моторных концевых пластинках. Желание сделать вывод о том, что миастения является постсинаптическим аутоиммунным феноменом, должно сдерживаться следующими обстоятельствами: во-первых, ацетилхолиновые антитела обнаруживаются далеко не во всех случаях заболевания; во-вторых, эти антитела определяются у людей, не имеющих клинических симптомов миастении.

При световой микроскопии пораженных мышц часто выявляют выраженную атрофию мышечных волокон, их дегенерацию и некроз. Вокруг пораженных мышечных волокон и венул отмечается характерная круглоклеточная инфильтрация. Однако эти изменения не являются патогномоничными для миастении, они могут наблюдаться и при полимиозите.

Примерно 10 % больных имеют опухоль тимуса; 50 % тимом связывают с миастенией. Еще 70--75 % больных могут иметь лимфоидную гиперплазию зародышевых центров лимфоузлов. Опять-таки оба эти состояния существуют и без миастении.

Примерно у 5 % больных с миастенией в какой-то период времени развивается гипертиреоз; симптомы того и другого заболевания обычно не наблюдаются одновременно; в других же случаях они могут осложнять друг друга. Причинно-следственная связь между ними (если таковая имеется)

точно не установлена, поэтому лечение каждого из этих заболеваний должно проводиться самостоятельно.

Еще более неопределенная связь предполагается между миастенией и заболеваниями явно аутоиммунного происхождения, такими как системная красная волчанка и ревматоидный артрит.

Любая субстанция, поражающая мионевральный синапс, может способствовать обострению миастении. Больные с миастенией чрезвычайно чувствительны к хлориду сукцинилхолина и бромиду декаметониума, которые также связываются с рецепторами концевых пластинок, вызывая длительную деполяризацию. Не менее высокая чувствительность отмечается и по отношению к субминимальным дозам кураре (d-тубокурарин), который связывается преимущественно с рецепторами концевых пластинок, блокируя доступ молекул ацетилхолина и вызывая неполяризующий блок. Аминогликозидные и полимиксиновые антибиотики, обладая курареподобными свойствами, способны вызвать паралич у больных с миастенией.

## **2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ**

Имеются данные в пользу существования истинной врожденной формы миастении. До 30 % младенцев, рожденных матерями с миастенией, имеют транзиторную неонатальную миастению, продолжающуюся 2--3 недели и обусловленную трансплацентарным переходом антител к ацетилхолиновым рецепторам. Неонатальная миастения характеризуется общей скудостью мышечных движений, включая мимику. Глаза у таких младенцев неподвижны, веки (верхние) провисают, рот остается открытым, а сосательный рефлекс бывает слабым или вовсе отсутствует.

Миастения может поражать экстраокулярную и бульварную мускулатуру, все краниальные мышцы, а также мышцы туловища и конечностей как изолированно, так и группами (в самых различных комбинациях). Начальное поражение может быть симметричным или асимметричным.

Слабость или паралич экстраокулярных мышц, которые проявляются птозом, диплопией и асимметрией последовательных движений глазных яблок, является начальным симптомом в 40--70 % случаев миастении и, в конце концов, развиваются у 90 % больных. Провоцирующей пробой в таких случаях является возникновение у больного диплопии или птоза при продолжительном взгляде вверх.

Бульбарная мускулатура поражается в той или иной степени у 40--70 % больных. Слабость лицевых мышц обуславливает снижение ее тонуса и возникновение застывшего выражения лица. При этом глаза не могут быть полностью закрыты, а губы разжаты; в результате слабости жевательных мышц нижняя челюсть отвисает. Слабость мышц языка и гортани вызывает дизартрию, дисфагию, а нередко и аспирацию. Слабость мышц глотки приводит к регургитации пищи и появлению характерного "носового" голоса. Силу жевательных мышц можно определить с помощью шпателя: больного просят зажать шпатель зубами; затем при оттягивании шпателя изо рта оценивают силу сопротивления. Еще одним широко используемым провокационным тестом является определение времени, в течение которого больной способен считать вслух до появления дизартрии или дисфонии.

Хотя почти 50 % больных с миастенией имеют слабость мускулатуры конечностей и туловища, только 15 % из них (или даже меньше) предъявляют жалобы на слабость мышц, иннервируемых черепными нервами. Проксимальная мускулатура обычно поражается раньше дистальной. Вначале поражение может быть симметричным или асимметричным. В некоторых случаях поражаются только отдельные группы мышц. В далеко зашедших случаях возможно поражение всех мышечных групп, при этом отмечаются признаки мышечной атрофии. Глубокие сухожильные рефлексы сохраняются.

Степень мышечной слабости и утомляемости в процессе развития заболевания весьма вариабельна. Так, больной иногда не в состоянии преодолеть один лестничный пролет при подъеме по лестнице или же может спотыкаться, даже спускаясь вниз. Другой пример: больной из-за слабости не в

состоянии доест свой обед или не может даже причесаться из-за ослабленности мышц плечевого пояса. Существует ряд простых тестов для выявления мышечной слабости, например подсчет количества приседаний или подтягиваний (на турнике); в более тяжелых случаях оценивается (количественно) способность больного поднимать руки над головой, скрещивать и разводить в стороны ноги, приподниматься на цыпочках и т. п.

Ниже приводится общепринятая клиническая классификация миастении, основанная на оценке тяжести заболевания, его прогнозе и реакции на лечение.

Группа I -- локализованная непрогрессирующая форма миастении с проявлением, например, только птоза или диплопии. В большинстве случаев проявления заболевания купируются антихолинэстеразными препаратами. Резистентность к лекарственной терапии отмечается редко. Прогноз отличный.

Группа II -- генерализованная миастения с вовлечением более одной группы поперечнополосатых мышц (как краниальных, так и скелетных). Постепенное развитие заболевания. Эта умеренная форма может оставаться статичной в течение длительного времени. Может наблюдаться (раньше или позже) спонтанная ремиссия. Эта группа больных обычно отвечает на лекарственную терапию. Прогноз относительно благоприятный.

Группа III -- генерализованная миастения с острым фульминантным началом и тяжелыми бульбарными проявлениями. Обычно отмечается раннее вовлечение дыхательной мускулатуры. Вскоре после начала заболевания возможно развитие миастенического криза. Лекарственная терапия малоэффективна; прогноз плохой.

Группа IV -- поздняя тяжелая миастения, которая обычно развивается не менее чем через 2 года после возникновения симптомов, указанных для I или II группы. Прогноз плохой.

Группа V -- мышечная атрофия. У большинства таких больных заболевание начинается симптоматикой, указанной для группы II, но через 6 месяцев (или позднее) появляется мышечная атрофия, не связанная с характером миастении. Внешние проявления заболевания весьма наглядны. Прогноз зависит от других проявлений.

Анамнестические данные об эпизодической мышечной слабости, обостряющейся при физической нагрузке, переутомлении, бессоннице и приеме алкоголя и временно уменьшающейся после отдыха, вызывают лишь подозрение на миастению; диагноз же этого заболевания может быть подтвержден электрофизиологическими и биохимическими тестами.

Если при электромиографической регистрации потенциала действия нормальной мышцы, получающей сверхмаксимальную электрическую стимуляцию с частотой 3 цикла в секунду, амплитуда вызванного потенциала остается максимальной при воздействии множества стимулов и лишь, затем медленно снижается, то при миастении почти во всех случаях отмечается немедленное ступенчатое снижение потенциала действия.

Любое вещество, повышающее концентрацию ацетилхолина в синаптических щелях (например, ингибитор ацетилхолинэстеразы), может частично купировать симптомы миастении.

На этом основан следующий тест: после внутривенной катетеризации больного просят "поупражнять" подозреваемые (в отношении поражения) группы мышц; например, он должен смотреть вверх до возникновения птоза или же считать, пока не появятся признаки дизартрии.

Затем внутривенно вводят 2 мг эдрофониума (тензилон), быстродействующего ингибитора ацетилхолинэстеразы. Объективное улучшение симптомов начинается через 20--30 с после инъекции и продолжается в течение 4--5 минут.

При отсутствии улучшения в течение 30 с дополнительно вводят 8 мг препарата (в 2 дозах по 4 мг). Если и теперь не наступает улучшения, то тест считают отрицательным.

У больных с астмой или заболеванием сердца тест должен выполняться с осторожностью, при этом необходимо иметь под рукой 0,5 мг атропина для немедленного внутривенного введения в случае появления глубокой брадикардии, гипотензии, саливации или фасцикуляции.

При устранении мускариновых эффектов аналогичный, но более длительный результат дает внутримышечная инъекция 1,5 мг неостигмина в сочетании с 0,5 мг атропина.

Первые эффекты инъекции отмечаются примерно через 10 мин; максимальный ответ наблюдается через 30 минут; действие препаратов продолжается около 4 часов.

Провокационные тесты с введением сверхминимальных доз кураре или гидрохлорида гуанидина для обострения или усугубления симптомов заболевания чрезвычайно опасны и не должны использоваться ни при каких обстоятельствах.

Помимо тестов, специфически диагностических для миастении, возможно проведение рентгенографии, ламинографии, томографии и КТ-сканирования тимуса для выявления ассоциированной тимомы.

Необходимы также исследования для исключения заболеваний щитовидной железы и аутоиммунных заболеваний.

По клиническим показаниям исследуются газы крови, и проводится спирометрия, результаты которых используются при оценке дыхательной функции.

В случае повышения температуры тела следует точно установить причину лихорадки, которая способна обострить течение миастении.

### **3. ЛЕЧЕНИЕ**

Миастения лечится медикаментозно и (или) хирургически. При медикаментозной терапии используются холинергические препараты и стероиды и иммунодепрессанты. Хирургическое лечение сводится к тимэктомии.

Эффекты холинергических препаратов являются чисто симптоматическими. Все используемые в клинике холинергические препараты являются обратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы и обладают примерно одинаковой эффективностью. Они не применяются в комбинации; обычно выбирается препарат с наименьшими желудочно-кишечными и мускариноподобными побочными эффектами.

Дозировка холинергических препаратов зависит как от данных клинического наблюдения, так и от быстроты ответа больного на тензилоновый тест. Персистирующая мышечная слабость может быть обусловлена неадекватной терапией, возникновением деполяризующего блока вследствие передозировки медикаментов или рефрактерностью больного к данному лечению.

Для назначения соответствующей терапии больным с подозреваемой или подтвержденной миастенией необходима консультация с невропатологом. Терапию обычно начинают с удвоенной дозы, даваемой трижды в день и быстро наращивают путем сокращения интервалов между дозами, а затем и путем увеличения каждой отдельной дозы. Для контроля нежелательных мускариновых эффектов вполне оправдано пероральное назначение 0,4 мг атропина.

В качестве пероральных холинергетиков используются бромид неостигмина и бромид пиридостигмина. Максимальный эффект наблюдается через 2 часа; продолжительность действия варьирует от 2 до 6 часов.

Неостигмин выпускается в таблетках по 15 мг. Низкая начальная доза для среднего взрослого -- 2 таблетки п/о 3 раза в день во время еды; доза может быть увеличена до 16 (и более) таблеток в день с 3-часовыми интервалами между приемами.

Пиридостигмин выпускается в 60-миллиграммовых таблетках. Его мускариновые эффекты обычно слабее, чем у неостигмина. Дозировка может варьировать от 1 таблетки 3 раза в день до 3 таблеток каждые 3 часа. Существуют также 180-миллиграммовые таблетки пиридостигмина с медленным высвобождением препарата; однако ввиду вариабельности абсорбции эти таблетки лучше резервировать для приема на ночь.

В дополнение к холинергетикам с вариабельным успехом используются вспомогательные препараты, такие как эфедрин, гуанидин и хлористый калий. Кортикостероиды весьма эффективны, но ввиду значительных побочных эффектов они используются лишь в случае безуспешности холинергических препаратов и тимэктомии.

Другие иммунодепрессанты, такие как 6-меркаптопурин, азатиоприн, гликофосфамид и антилимфоцитарные антитела, используются в ряде экспериментальных центров и в некоторых случаях (при безуспешности всех остальных методов лечения) дают хорошие результаты. Кроме того, предпринимаются попытки обменного переливания плазмы.

Хотя общепризнанных критериев целесообразности тимэктомии и облучения вилочковой железы не существует, наличие тимомы, по мнению большинства специалистов, является почти абсолютным показанием к их проведению. Многие считают тимэктомию показанной в случае тяжело инвалидизирующей миастении, резистентной к медикаментозной терапии в течение 6 месяцев, особенно если больному противопоказаны кортикостероиды.

Хотя астенический и холинергический кризы имеют различный патогенез, в их клинических проявлениях много сходного. Паралич при миастеническом кризе обусловлен внезапным обострением основного процесса, ставшего рефрактерным к медикаментозной терапии. Паралич при холинергическом кризе обусловлен деполяризующим блоком вследствие передозировки холинергических препаратов. Нередки случаи, когда мышечная слабость у больного с миастеническим кризом ошибочно объясняется недостаточностью медикаментозной терапии, ввиду чего назначаются необычно большие дозы холинергического препарата; результатом этого является комбинация обоих видов криза. В любом случае кардинальной проблемой является жизнеугрожающий паралич, при этом дальнейшее введение холинергических препаратов становится бесполезным.

Слабость дыхательной мускулатуры приводит к гиповентиляции и аноксии. В случае передозировки холинергических препаратов возникает бронхоспазм, усугубляющий нарушение вентиляции. Если клиническая картина, данные спирометрии или анализа газов крови вызывают сомнения в адекватности оксигенации, то необходимы немедленная эндотрахеальная интубация и искусственное дыхание.

Выраженная слабость бульварной мускулатуры приводит к нарушению глотания. Больной становится неспособным к приему даже минимальных количеств жидкости или пищи; любая попытка что-либо проглотить приводит к аспирации. В случае же передозировки холинергических препаратов существенно возрастает секреция слюнных и бронхиальных желез.

Водно-электролитный баланс поддерживается с помощью внутривенной линии, которая может использоваться и для введения лекарств. Питание в таких случаях может обеспечиваться через специальную носовую трубку. Использование манжеточной эндотрахеальной трубки и частое пероральное и эндотрахеальное отсасывание сводят к минимуму возможную аспирацию.

Хотя при миастении детрузор не поражается, глубокая мышечная слабость может сделать невозможным использование судна или утки. В таких случаях может потребоваться кондом или катетер Фолея. Необходимо проявлять бдительность в отношении возможного изъязвления, пролежней.

Если диагностируется холинергический криз, то от применения холинергических препаратов следует воздержаться в течение нескольких дней; их введение возобновляется лишь после получения положительного внутривенного тензилового теста. Для начального лечения используется 1 мг неостигмина; доза вводится каждые 3 часа и может быть увеличена до 2 мг в зависимости от результатов тензилового теста. С увеличением мышечной силы можно удалить респиратор, экстубировать больного и начать пероральную терапию.

Если мышечная слабость сопровождается значительной бронхиальной сопротивляемостью и бронхоспазмом, а также глубокой брадикардией и гипотензией, то следует предположить передозировку холинергических препаратов, особенно при наличии фасцикуляции, миоза и гиперсаливации. Если же при внутривенном введении 1 мг атропина наблюдается быстрое ослабление жизнеугрожающих симптомов, то подозрение практически получает подтверждение; в таких случаях введение атропина следует продолжать до тех пор, пока имеют место соответствующие симптомы. Ни при каких обстоятельствах не следует применять такой сильный реактиватор ацетилхолинэстеразы, как хлорид пралидоксима (2-РАМ), ибо он может усилить миастенический процесс.

#### **4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

С миастенией могут быть спутаны некоторые состояния, характеризующиеся периодически возобновляющейся мышечной слабостью или же слабостью, сопровождающейся диплопией.

**Синдром Итона--Ламберта.** Этот синдром характеризуется периодически возникающей мышечной слабостью, проходящей после отдыха, а также чрезвычайной чувствительностью к d-тубокурарину. Краниальные мышцы обычно не поражаются или же затрагиваются в незначительной степени и транзиторно. Глубокие сухожильные рефлексы при этом снижены, а мышцы часто болезненны. Как и при миастении, отмечается быстрое снижение потенциала действия мышцы при электростимуляции с частотой 3 цикла в секунду. Однако при высокочастотной стимуляции (примерно 20 циклов в секунду) потенциал действия при синдроме Итона -- Ламберта изменяется (скорее в сторону повышения), тогда как при миастении он остается без изменений.

Синдром Итона -- Ламберта может быть паранеопластическим синдромом и как таковой чаще всего встречается при овсяноклеточном раке легкого. Основным дефектом при этом является опосредованное кальцием высвобождение ацетилхолина. Введение гуанидина дает прекрасные результаты; неостигмин в таких случаях неэффективен.

**Ботулизм.** Ботулизм характеризуется неуклонно прогрессирующей мышечной слабостью экстраокулярной и бульварной мускулатуры. Его проявления на первый взгляд аналогичны наблюдаемым при миастении группы 3 и обычно бывают даже более резкими. В отличие от миастенического или холинергического криза при ботулизме отмечается потеря глубоких сухожильных рефлексов. Может иметь место торможение холинергической иннервации: фиксированные и расширенные зрачки, сухость во рту и глазах, задержка мочеотделения.

Первопричиной, конечно же, является выделение токсина ботулинической клостридией, который блокирует высвобождение ацетилхолина. Отмечается терапевтический ответ на гуанидин. У больных поступающих в ОНП с диплопией, мышечной слабостью и нарушением дыхания, интубация и обеспечение вентиляторной поддержки должны предшествовать дифференциальной диагностике и поиску причинных факторов (неправильно законсервированные пищевые продукты).

**Клещевой паралич.** Клещевой паралич характеризуется прогрессирующим восходящим вялым параличом с ранней диплопией, слабостью бульварных мышц и возникновением в итоге дыхательного паралича. Патогеном является сильный нейротоксин, вырабатываемый напившимся кровью клещом. Поскольку период полураспада токсина невелик, симптомы заболевания начинают исчезать вскоре после удаления клеща с тела пораженного.

**Семейный периодический паралич.** Он имеет доминантное наследование и характеризуется повторными эпизодами вялого и, как правило, непрогрессирующего паралича с потерей или снижением глубоких сухожильных рефлексов. Обычно поражается лишь мускулатура нижних конечностей. Паралич может продолжаться от нескольких минут до нескольких дней; длительность межрецидивных периодов индивидуальна (обычно месяц или более). При появлении симптоматики заболевания наблюдается острая гипокалиемия; провоцирующим фактором может быть чрезмерное потребление углеводов. Лечение заключается во внутривенном введении калия.

**Наследственная эпизодическая адинамия.** Заболевание имеет те же клинические и наследственные особенности, что и семейный периодический паралич, но в отличие от последнего, острый эпизод адинамии характеризуется (и может быть спровоцирован) резким повышением калия в крови. Потребление углеводов не только не является провоцирующим фактором, но и оказывает лечебное действие. Оба эти заболевания могут представлять формы крайней чувствительности к изменениям мембранного потенциала покоя вследствие перемещения ионов калия из окружающей среды в клетки (или в обратном направлении), что вызывает поляризующий и деполяризующий блоки.

**Паралич, связанный со сном.** Этот паралич, наблюдаемый преимущественно у мужчин, характеризуется полной потерей мышечной силы нижних конечностей, обычно при пробуждении, но иногда и в момент засыпания. Дыхательная функция при этом не нарушается. Паралич обычно продолжается лишь несколько минут (в исключительных случаях -- до часа). Данное состояние иногда исчезает при прикосновении к больному. Громкая речь или окрик в этом отношении неэффективны. Паралич, связанный со сном, может существовать как изолированная патология или наблюдается в сочетании с нарколепсией, катаплексией или галлюцинациями, вызванными снотворными средствами.