

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
"Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Кафедра нервных болезней с курсом реабилитации ПО
РЕФЕРАТ Тема: **Миастения**

Выполнила: Врач ординатор
каф. нервных болезней
Зенкова М.А.

Этиология и патогенез миастении

Миастения (myasthenia; греч. mys - мышца + asthenia

бессилие; син.; астенический бульбарный паралич; болезнь Эрба-Гольдфлама - тяжелое системное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся патологической утомляемостью и мышечной слабостью, в основе которого лежит патология синаптического аппарата мышц.

Этиология и патогенез миастении до конца не выяснены. В настоящее время миастения расценивается как аутоиммунное заболевание. В механизме патологической утомляемости мышц основное значение придается блокаде постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов нервно-мышечных соединений аутоантителами. Это приводит к структурным изменениям и гибели части рецепторов. По-видимому, ацетилхолинэстераза приобретает патологическую активность - она быстро разрушает ацетилхолин, необходимый для мышечного сокращения. Имеются прямые иммуногистологические доказательства наличия антител и комплемента в постсинаптической мембране у больных миастенией. Получены данные в пользу возможной роли персистирующей инфекции вилочковой железы. В частности, найдено повышение титра комплементсвязывающих антител к цитомегаловирусу; у больных, успешно леченных тимэктомией или стероидами, этот признак отсутствовал. Предполагается возможность вирусной антигенной стимуляции тимуса, которая индуцирует образование антител к ацетилхолиновым рецепторам вилочковой железы, которые затем перекрестно реагируют с ацетилхолиновыми рецепторами нервно-мышечных синапсов. По-видимому, речь идет о генетически-детерминированном или приобретенном дефекте иммунологического ответа, в пользу чего также говорит преобладание у больных миастенией содержания гаптогена HLA-B8.

Отмечено частое сочетание миастении с тимомой, причем главным образом у больных в возрасте 50-59 лет. В этих случаях заболевание характеризуется острым началом и злокачественным течением, и дает громадную летальность.

Клиника миастении

Миастения может возникнуть в любом возрасте, но чаще в период с 16 до 40 лет. Женщины заболевают в 3 раза чаще мужчин. Симптоматология миастений характеризуется сочетанием мышечной слабости и патологической утомляемости мышц, приводящим к парезам или параличам. Поражаться могут концевые пластинки любых мышц. Рано вовлекаются в процесс наружные и внутренние мышцы глаз. Появляется птоз верхних век, нередко асимметричный и колеблющийся по интенсивности на протяжении дня. Птоз усиливается к вечеру, при повторном закрывании – открывании глаз и длительной фиксации взгляда. Может наблюдаться диплопия. Развивается ограничение движения глазных яблок, которое может достигать полной наружной офтальмоплегии. Реже выявляется утомляемость зрения, связанная со слабостью и утомляемостью мышц, осуществляющих аккомодацию. Иногда наблюдается миастенический нистагм, усиливающийся после повторных движений глазных яблок.

Выявляется слабость мимических мышц, височных мышц, жевательных мышц, что приводит к затруднению жевания, нарушению дикции и изменению внешнего вида (мимика мало выразительна).

В результате поражения мышц мягкого неба, глотки и верхних мышц пищевода развивается бульбарный синдром – дисфагия, дизартрия, затруднение дыхания. Появление бульбарных симптомов – прогностически плохой признак.

Поражение диафрагмы или межреберных мышц приводит к нарушению дыхания вплоть до его остановки. Может наблюдаться истощаемость сокращений сердечной мышцы – от нерезких нарушений до остановки сердца. Обычно поражается вся или большая часть поперечно-полосатой мускулатуры, но существуют и локальные формы миастении. Слабость мышц конечностей и туловища приводит к затруднению при подъеме по лестнице,

ходьбе, наклоне туловища, несении тяжести.

При поражении мышц шеи наблюдается симптом "голова, свесившаяся на грудь". У 15-20% больных выявляется нерезкое похудание мышц.

При тяжелых формах миастении наблюдается истощаемость сухожильных и периостальных рефлексов, а также вкуса, зрения, слуха, поверхностной чувствительности. Обнаруживаются вегетативно-эндокринные и электролитные изменения. Охлаждение улучшает функцию мышц, согревание – ухудшает.

Клиническая классификация миастении

I. Генерализованные формы:

1. миастения новорожденных

2. врожденная миастения

а) доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией;

б) семейная детская

3. юношеская миастения

4. генерализованная миастения взрослых (легкая, умеренная, тяжелая, поздняя тяжелая, с ранним развитием атрофии)

II. Локальные формы:

1. глазная

2. бульбарная

3. краниальная

По характеру течения:

1. миастенические эпизоды

2. миастеническое состояние

3. прогрессирующая форма

4. злокачественная форма

Миастения новорожденных – это преходящее состояние, которое наблюдается у 10-20% детей, рожденных от матерей, страдающих миастенией.

Врожденная миастения – самая редкая форма.

При доброкачественной миастении наблюдается выраженное симметричное поражение наружных глазных мышц, часто сопровождающееся полной офтальмоплегией. В

меньшей степени поражаются мышцы лица, конечностей и туловища, поражение бульбарных мышц - легкой или умеренной степени. Высока частота случаев в семье, иногда эта форма диагностируется в 30 лет, не представляет угрозы для жизни больного.

При семейной детской миастении могут быть тяжелые поражения бульбарных и дыхательных мышц. Птоз наблюдается часто, но наружные глазные мышцы в патологический процесс не вовлекаются.

Юношеская миастения. Заболевание начинается в возрасте более 1 года, у 75% - старше 10 лет. У некоторых больных преимущественно поражены глазные и лицевые мышцы, а у других - бульбарные мышцы, иногда наблюдается генерализованная мышечная слабость; у 40% - дыхательные нарушения. Чаще всего встречается поражение глазных мышц. Может наблюдаться острое молниеносное течение заболевания в возрасте 2-10 лет. Без своевременной диагностики и тщательного лечения - прогноз плохой.

Генерализованная миастения взрослых подразделяется на: легкую (MGIIa), тяжелую (MGIIb), острую молниеносную (MGIII), позднюю тяжелую (MGIV), миастению с ранней мышечной атрофией. IIa и IIb отличаются отсутствием или наличием поражения бульбарных мышц. При MGIII у больного быстро развивается тяжелая мышечная слабость, бульбарные и дыхательные нарушения. К группе MGIV относятся больные, состояние которых после пребывания в течение 2-х лет в группах I и IIa ухудшилось.

Глазная миастения (MGI) - непрогрессирующая форма с поражением только мышц глаз и мышц век. Изолированная глазная форма не представляет опасности для жизни и приводит к умеренной инвалидизации. В последующем, или заболевание ограничивается поражением глазных мышц, или развивается генерализованная форма.

Для бульбарной формы миастении характерны дисфония, дисфагия и дизартрия, т.е. симптомы,

связанные с вовлечением мускулатуры глотки, гортани и мягкого неба.

При краниальной форме миастении в процесс вовлекаются жевательные и мимические мышцы, что приводит к дизартрии, вялости мимики, нарушениям жевания, при этом характерны млажавое лицо и улыбка "рычания" (поднимается верхняя губа, нижняя остается неподвижной).

Миастенические эпизоды быстро преходящи, интервалы между ними могут составлять от нескольких месяцев до 10-ти лет и более.

Миастеническое состояние (стационарная форма) характеризуется, как правило, быстрым (месяцы) развитием заболевания и последующим многолетним непрогрессирующим течением.

Прогрессирующая форма, тем не менее, сочетается относительно доброкачественной, развивается и прогрессирует достаточно медленно, в отдельных случаях прогрессирование через какое-то время может прекратиться.

Наиболее тяжелой является злокачественная форма — с быстрым вовлечением все новых и новых мышц и утяжелением состояния. Несмотря на лечение, больные часто поступают в стационар в крайне тяжелом состоянии, нередко требуют реанимационных мероприятий в связи с дыхательными расстройствами.

Диагностика

Для миастении патогномоничен феномен генерализации мышечного утомления — утомление одних групп мышц при повторных движениях приводит к увеличению или появлению слабости в других мышечных группах, не подвергавшихся прямой физической нагрузке. Так, при повторных движениях глаз по горизонтали появляется или быстро нарастает птоз верхних век. Ранним проявлением миастении является избирательная слабость и утомляемость сгибателей и разгибателей IV и V пальцев

кисти.

Применение *фармакологических тестов* основывается на характерных для миастении высокой чувствительности нервно-мышечных синапсов к введению препаратов, улучшающих трансмиссию в синапсах (антихолинэстеразные препараты), либо ухудшающих ее (курареподобные средства).

Пробы с введением антихолинэстеразных препаратов облегчают передачу возбуждения с нерва на мышцу, что проявляется увеличением мышечной силы и снижением утомляемости мышц. Для пробы вводят подкожно или внутримышечно 1-2 мл 0.05% раствора прозерина.

Проба с введением курареподобных препаратов применяется в неясных случаях на фоне отмены антихолинэстеразных препаратов. Манжетку от сфигмоманометра накладывают на уровне плеча и нагнетают в нее воздух до подъема давления на 20 мм.рт.ст. выше обычного систолического. Затем в вену на кисти вводят 0.2 мг D-тубокурарина, растворенного в 20 мл физиологического раствора. Ожидают 5 минут, затем снимают манжетку. Исходная сила, измеренная динамометром, сравнивается с силой мышц кисти через 10 и 20 мин после снятия манжетки. Проба считается положительной, если мышечная сила снижается более чем в 2 раза.

Электрофизиологические методы диагностики.

Стимуляционная электромиография позволяет регистрировать изменения вызванного электрического ответа мышцы (М-ответа) при супрамаксимальной стимуляции иннервирующей данную мышцу нерва током различной частоты. При супрамаксимальной стимуляции нерва током небольшой частоты 3-5 Гц — амплитуда М-ответа не изменяется. Если нервно-мышечная передача ослаблена, то при тех же частотах стимуляции наблюдают существенное уменьшение (декремент) амплитуды М-ответа. Величина нервно-мышечного блока при миастении уменьшается после введения антихолинэстеразных

препаратов.

При стимуляции мышц частотой 50 Гц наблюдается декремент амплитуды более 20%. При синдроме Ламберта – Итона и при ботулизме в данном случае наблюдается инкремент амплитуды более 20%, что важно для диагностики.

Для суждения о состоянии нервно-мышечной передачи существенную помощь может оказать электромиография с применением игольчатых электродов. Потенциалы действия двигательных единиц (ПДДЕ) изучают при минимальном произвольном сокращении до и после подкожного введения 2 мл 0.05% раствора прозерина. Компенсация мышечной слабости и положительная динамика ПДДЕ после прозериновой пробы могут служить не только диагностическим, но и прогностическим критерием, а также позволяют определять степень тяжести миастении.

Гистологические и гистохимические методы исследования Биопсия показана только в случаях сомнения в диагнозе. Гистологическое исследование выявляет лимфоррагии в мышцах и формирование простой атрофии мышечных волокон. Гистохимические исследования обнаруживают признаки нарушения окислительно-восстановительных процессов и энергетического обмена в мышечных волокнах.

Рентгенологические и радионуклидные методы диагностики направлены на обнаружение изменений структуры и функции вилочковой железы.

Болезни, сочетающиеся с миастенией

1. Заболевания вилочковой железы

гиперплазия;

тимомы.

2. Заболевание щитовидной железы

гипертиреоз;

гипотиреоз;

тиреоидит.

3. Ревматоидный артрит.

4. Системная красная волчанка.

5. Гемолитическая анемия.
6. Злокачественная анемия.
7. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
8. Витилиго.
9. Пемфигус.
10. Рассеянный склероз.
11. Саркоидоз.
12. Язвенный колит.
13. Лейкоз и лимфома.
14. Судороги.

Дифференциальная диагностика

Миастенические синдромы

Нарушения нервно-мышечной передачи (миастенические синдромы) могут возникать и при других заболеваниях, например, таких, как паранеопластические проявления, особенно при бронхогенном раке (синдром Ламберта - Итона), при лечении аминогликозидами, стрептомицином, полимиксином, D-пеницилламином, фенитоином, карбонатом лития.

При других миастенических синдромах клинические проявления связаны с нарушением выделения ацетилхолина из пресинаптических депо. Положительный эффект дают препараты, способствующие выделению ацетилхолина из терминалей нервно-мышечных соединений - гуанидина хлорид и амиридин.

В отличие от миастении, при синдроме Ламберта - Итона отмечается поражение проксимальных мышц конечностей, бульбарные и наружные мышцы глаза не поражаются. Неврологические симптомы могут предшествовать клиническим признакам основного заболевания (рак легких, простаты, желудка, прямой кишки).

Миастеническим синдромом проявляется ботулизм. Заболевание характеризуется желудочно-кишечными расстройствами, симптомами со стороны нервной системы. Заболевание возникает через 2-48 часов после приема

зараженной пищи. Преимущественно поражаются наружные мышцы глаз (птоз, офтальмопарез), а также жевательная и бульбарная мускулатура (дисфагия, дизартрия, дисфония). Иногда вовлекаются мышцы туловища и конечностей. Вследствие поражения мышцы, суживающей зрачок, появляется мидриаз. Возможны тахикардия, задержка мочи, запор, нарушение дыхания, судороги. Диагностике помогают эпидемиологические сведения и электромиографические исследования.

Сходные патологические процессы

При *полимиозите* слабость обнаруживается в мышцах конечностей, характерны боли в мышцах, амиотрофии, "тестоватость" мышц при пальпации, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, наличие очаговой инфекции. Имеются специфические электромиографические изменения и воспалительные признаки в биоптате мышц.

Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия отличается от миастении отсутствием птоза и стойким характером ограничения глазных яблок. Специфическим признаком является феномен "кукольных глаз". Выявляются также признаки недостаточности функций экстрапирамидной системы.

При *семейном прогрессирующем бульбарном параличе* (синдром Фацио - Лонде) отсутствует птоз век, нет эффекта после введения антихолинэстеразных препаратов. Характерны дисфагия, дизартрия, сходящееся косоглазие, центральный парез мимической мускулатуры и двусторонние пирамидные симптомы. На ЭМГ — поражение мотонейронов ствола мозга и спинного мозга.

Миопатии эндокринного и обменного генеза. При *тиреотоксической миопатии* наблюдается прогрессирующая слабость и утомляемость мышц миастеноподобного типа. Болезнь начинается с периодически усиливающейся слабости в проксимальных отделах ног. Позже появляются прогрессирующие симметричные амиотрофии и слабость мышц плечевого пояса. У большинства больных выявляются

типичные для териотаксикоза сердечно-сосудистые и вегетативные нарушения, а также экзофтальм и симптомы Мебиуса, Штельвага, Грефе и др. Результаты ЭМГ и пробы с прозеринном исключают миастению. Следует помнить, что у 15% больных миастенией имеет место тиреотоксикоз.

Гипотиреоидная миопатия. При аутоиммунном тиреоидите, после тиреоидэктомии, лучевой терапии щитовидной железы могут возникать мышечные гипертрофии с признаками миотонии и патологической утомляемостью. Отсутствует эффект от пробы с прозеринном. На ЭМГ не выявляются характерные для миастении изменения.

Офтальмоплегические и офтальмобульбарные формы миопатии дифференцируют от миастении с помощью ЭМГ и исследования биоптатов мышц.

Болезнь и синдром Аддисона характеризуются меланодермией, артериальной гипотонией, мышечной слабостью и утомляемостью, анорексией, тошнотой, поносом, резким похуданием. На ЭМГ без специфических для миастении изменений. Суточные выделения 17 кетостероидов и 17 оксикортикостероидов значительно снижены. Диагноз может быть уточнен путем диагностических проб Робинсона - Поуэра - Кеплера.

Гликогеноз (болезнь Мак-Ардла). Основными клиническими признаками являются: патологическая утомляемость мышц, появление напряжения, уплотнение и увеличение объема интенсивно сокращающейся мышцы. ЭМГ - исследование обнаруживает патологическую мышечную утомляемость, но в отличие от миастении антихолинэстеразные препараты при болезни Мак-Ардла не купируют слабости и утомляемости мышц. Окончательный диагноз может быть установлен по результатам биопсии после максимальной мышечной нагрузки. При световой и электронной микроскопии обнаруживается значительное скопление гликогена в виде глыбок на периферии мышечного волокна или между миофибриллами.

Боковой амиотрофический склероз трудноотличим от миастении в случаях, когда при выраженных бульбарных

симптомах отсутствует птоз, и доминируют жалобы на слабость и утомляемость мышц рук. Миастения исключается, если слабость мышц носит постоянный характер, имеются выраженные атрофии, фасцикуляции и патологические пирамидные знаки. При боковом амиотрофическом склерозе никогда не поражаются наружные глазные мышцы, надолго сохраняются поверхностные брюшные рефлексы и всегда имеет место своеобразный гипергидроз.

Лечение

Для лечения миастении применяются антихолинэстеразные препараты (АХЭП), анаболические стероиды, кортикостероиды, тимэктомия и облучение вилочковой железы, терапия иммунодепрессантами, обменное замещение плазмы крови и энтеросорбция.

Применение АХЭП рассчитано на увеличение воздействия медиатора ацетилхолина на сохранившие функциональную способность ацетилхолиновые постсинаптические рецепторы вследствие подавления холинэстеразы. В экстренных случаях их назначают парентерально, обычно же они достаточно эффективны при приеме внутрь. Дозы АХЭП подбираются сугубо индивидуально. Обычно применяют один препарат, т.к. комбинации АХЭП могут привести к холинергическому кризу. Хорошо подобранная доза может оказаться неадекватной при менструации, беременности, соматическом или инфекционном заболевании. Частота приема препарата при легких формах 3-4 раза в день, при тяжелых препарат принимают чаще. Действия АХЭП усиливается при одновременном назначении солей калия.

Механизм действия *анаболических стероидов* при миастении не совсем ясен. Анаболические стероиды могут быть методом выбора в лечении миастении при неадекватности или непереносимости других способов консервативной терапии, а также при наличии противопоказаний к тимэктомии. Наиболее часто из

анаболических стероидов применяют ретаболил, т.к. эффект после однократной инъекции удерживается длительно, в тоже время он не обладает токсическим действием. Препарат вводится внутримышечно по 50 г два раза в неделю с последующими интервалами между инъекциями: 5-8 инъекция – через неделю, 9-10 через две недели, 11 – через три недели, 12 через месяц. При отсутствии эффекта после 7 и 8 инъекций еженедельное введение продолжается еще месяц. На курс лечения больные получают 25 инъекций, затем проводится поддерживающая терапия – 10 мг один раз в 1-2 месяца. Лечение необходимо начинать в стационаре. Эффект наступает обычно после 3- 4, реже 7- 8 инъекций. Стойкость результатов, при продолжении поддерживающей терапии, сохраняется в течение нескольких лет.

АКТГ и кортикостероиды. АКТГ рекомендуется применять в течение 10 дней по 100 ЕД внутривенно или внутримышечно с последующим использованием еженедельных внутримышечных инъекций по 100 ЕД препарата в качестве поддерживающей дозы. Более эффективными для лечения миастении являются глюкокортикоиды. Лечение преднизолоном предпочтительно начинать с больших доз – 1...1.5 мг/кг*сут. Длительность приема максимальной дозы в зависимости от тяжести состояния больного, быстроты развития и степени выраженности улучшения – от одного до нескольких месяцев – с дальнейшим постепенным снижением, по мере достижения терапевтического эффекта, до поддерживающей 0.1... 0.3 мг/кг*сут.

Предложена также методика введения глюкокортикоидов 1 раз в 3 дня; преднизолон назначается из расчета 1.5 мг/кг*сут – 1/2 дозы до завтрака и 1/2 через час после него.

Глюкокортикоидная терапия проводится на фоне приема АХЭП, но дозировки АХЭП требуют значительного уменьшения во избежании холинергического криза. В связи с калийурическим действием глюкокортикоидов,

больные должны получать препараты калия.

Тимэктомия. Удаление вилочковой железы – широко распространенный и достаточно эффективный метод лечения миастении. Операция эффективна лишь при относительно недлинном сроке заболевания (8–10 лет), у больных не старше 50 – 60 лет. Операцию не следует делать больным с непрогредиентным течением заболевания и больным с исключительно глазными симптомами. Лечебное влияние тимэктомии при миастении можно объяснить удалением источника постоянной антигенной стимуляции.

Кроме тимэктомии, в качестве метода подавления функции вилочковой железы применяется *рентгеновской облучение* на область грудины, а также γ -облучения. Это метод выбора у больных с неоперабельными тимоматами, при противопоказаниях к хирургическому лечению.

Иммунодепрессивная терапия. Азатиоприн, метотрексат применяются при неэффективности АХЭП и кортикостероидов, у пожилых людей с острой формой миастении, которым не показана тимэктомия.

Рекомендуется введение азатиоприна по 2 мг/кг*сут. Улучшение может наступить не сразу, а в период от второго до шестого месяца лечения. Наибольший эффект дает комбинированное лечение: сочетание цитостатиков с глюкокортикоидами. Имеются отдельные сообщения о применении при миастении антилимфоцитарного глобулина (АЛГ) и антитимусного глобулина (АТГ). Применяется 5% раствор АЛГ и 1.5% раствор АТГ. Препараты вводятся внутривенно капельно в течение первых двух недель ежедневно, а потом через день, с четвертой недели 1 раз в 3 дня; доза на одно вливание 150 – 250 мг, длительность лечения 3–6 недель. Предварительно провести кожную пробу.

Плазмафорез и энтеросорбция в последнее время нашли достаточно широкое применение при миастении. При лечении больных с тяжелой генерализованной миастенией плазмафорез осуществляется ежедневно с замещением 2 л

плазмы - всего 12 л, а в тяжелых случаях 15 - 20 л с последующим удлинением интервала между процедурами и присоединением в торпидных случаях азатиоприна. Обменные замещения плазмы рекомендуется перед тимэктомией.

Эффективной при миастении может быть также энтеросорбция. Применяют волокнистый угольный сорбент в дозе 50 мг/кг три раза в день через 2 часа после еды в течение 20 дней. На фоне этого лечения повышается эффект АХЭП.

Спленэктомия. В последнее время доказана иммунологическая роль селезенки - участие в созревании и дифференциации лимфоцитов и продукции специфических антител. У больных миастенией, у которых оказалась не эффективной комплексная терапия, как правило, оказывается действенной спленэктомия.

При миастении, более чем при каком-либо другом заболевании, следует обратить внимание на то, что многие факторы и медикаменты вызывают ухудшение состояния больных. Сюда относятся бензодиазепины, хинин, хинидин, морфин, мышечные релаксанты, ингаляционные анестетики, неомицин, стрептомицин, тетрациклин, сульфаниламиды, Д-пеницилламин, гидантоин, магний содержащий слабительные средства, рентгеноконтрастирующие вещества и цитраты.

Обострение миастении может наступить под влиянием инфекции, перегревания, приема алкоголя, менструации, беременности, соматических заболеваний.

Литература

1. Лайсек Р.П. Миастения. - М.: Медицина, 1984.
2. Карлов В.А. Неврология. - М.: 000 "Медицинское информационное агентство", 1999. - 624 с.
3. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей/ Под ред. Г.А. Акимова. - СПб.: Гиппократ, 1997. - 608 с.

4. Справочник по неврологии детского возраста/ Б. В. Лебедев, В. И. Фрейдков, Г.Г. Шанько и др.; Под ред. Б.В. Лебедева. — М.: Медицина, 1995.—448с.

5. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. — М.: "Шаг", 1996.— 653 с.